

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

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

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

Au Capital de 43 223 135 EUR
403 942 642 R.C.S. GRASSE

ASSEMBLEE GENERALE EXTRAORDINAIRE Du Lundi 11 Juillet 2022 à 14H00

EXTRAORDINARY GENERAL MEETING On Monday the 11th of July 2022 at 2.00 p.m.

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

Identifiant - Account

Nombre d'actions
Number of shares

Porteur
Bearer

Nombre de voix - Number of voting rights

Vote simple
Single vote

Vote double
Double vote

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

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

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

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Non / No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Abs. <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

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

- Je donne pouvoir au Président de l'assemblée générale. / I appoint the Chairman of the general meeting
- Je m'abstiens. / I abstain from voting
- Je donne procuration [cf. au verso renvoi (4)] à M., Mme ou Mlle, Raison Sociale pour voter en mon nom
I appoint [see reverse (4)] Mr, Mrs or Miss, Corporate Name to vote on my behalf.....

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

à la banque / to the bank

08/07/2022

Date & Signature

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

CONDITIONS D'UTILISATION DU FORMULAIRE

(1) GENERALITES : Il s'agit d'un formulaire unique prévu par l'article R. 225-76 du Code de Commerce.

QUELLE SOIT L'OPTION CHOISIE :

Le signataire est prié d'inscrire très exactement, dans la zone réservée à cet effet, ses nom (en majuscules), prénom usuel et adresse (les modifications de ces informations doivent être adressées à l'établissement concerné et ne peuvent être effectuées à l'aide de ce formulaire).

Pour les personnes morales, le signataire doit renseigner ses nom, prénom et qualité.

Si le signataire n'est pas l'actionnaire (exemple : Administrateur légal, Tuteur, etc.) il doit mentionner ses nom, prénom et la qualité en laquelle il signe le formulaire de vote.

Le formulaire adressé pour une assemblée vaut pour les assemblées successives convoquées avec le même ordre du jour (article R. 225-77 alinéa 3 du Code de Commerce).

Le texte des résolutions figure dans le dossier de convocation joint au présent formulaire (article R. 225-81 du Code de Commerce). Ne pas utiliser à la fois « Je vote par correspondance » et « Je donne pouvoir » (article R. 225-81 paragraphe 8 du Code de Commerce). Un guide méthodologique de traitement des assemblées générales, incluant une grille de lecture de ce formulaire de vote par correspondance est disponible sur le site de l'AFTI : www.libfti.asso.fr

La version française de ce document fait foi.

(2) VOTE PAR CORRESPONDANCE

Article L. 225-107 du Code de Commerce (extrait) :

«Tout actionnaire peut voter par correspondance, au moyen d'un formulaire dont les mentions sont fixées par décret en Conseil d'Etat. Les dispositions contraires des statuts sont réputées non écrites.

Pour le calcul du quorum, il n'est tenu compte que des formulaires qui ont été reçus par la société avant la réunion de l'assemblée, dans les conditions de délais fixées par décret en Conseil d'Etat. Les formulaires ne donnant aucun sens de vote ou exprimant une abstention ne sont pas considérés comme des votes exprimés».

La majorité requise pour l'adoption des décisions est déterminée en fonction des voix exprimées par les actionnaires présents ou représentés. Les voix exprimées ne comprennent pas celles attachées aux actions pour lesquelles l'actionnaire n'a pas pris part au vote, s'est abstenue ou a voté blanc ou nul. (articles L. 225-96 et L. 225-98 du Code de Commerce et, s'agissant des sociétés ayant adopté le statut de la société européenne, et articles 57 et 58 du Règlement du Conseil (CE) N°2157/2001 relatif au statut de la société européenne).

Si vous votez par correspondance : vous devez obligatoirement noircir la case "Je vote par correspondance" au recto.

1 - il vous est demandé pour chaque résolution en noircissant individuellement les cases correspondantes :

- soit de voter "Oui" (vote exprimé par défaut pour les projets de résolutions présentés ou agréés, en l'absence d'un autre choix);
- soit de voter "Non";
- soit de voter "Abstention" en noircissant individuellement les cases correspondantes.

2 - Pour le cas où des amendements aux résolutions présentées ou des résolutions nouvelles seraient déposées lors de l'assemblée, il vous est demandé d'opter entre vote contre (vote exprimé par défaut en l'absence d'un autre choix), pouvoir au président de l'assemblée générale, abstention ou pouvoir à personne dénommée en noircissant la case correspondant à votre choix.

(3) POUVOIR AU PRÉSIDENT DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

Article L. 225-106 du Code de Commerce (extrait) :

«Pour toute procuration d'un actionnaire sans indication de mandataire, le président de l'assemblée générale émet un vote favorable à l'adoption de projets de résolutions présentés ou agréés par le conseil d'administration ou le directoire, selon le cas, et un vote défavorable à l'adoption de tous les autres projets de résolution. Pour émettre tout autre vote, l'actionnaire doit faire choix d'un mandataire qui accepte de voter dans le sens indiqué par le mandant».

(4) POUVOIR À UNE PERSONNE DÉNOMMÉE

Article L. 225-106 du Code de Commerce (extrait) :

«I - Un actionnaire peut se faire représenter par un autre actionnaire, par son conjoint ou par le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité.
II - Le mandat ainsi que, le cas échéant, sa révocation sont écrits et communiqués à la société. Les conditions d'application du présent alinéa sont précisées par décret en Conseil d'Etat.

III - Avant chaque réunion de l'assemblée générale des actionnaires, le président du conseil d'administration ou le directoire, selon le cas, peut organiser la consultation des actionnaires mentionnés à l'article L. 225-102 afin de leur permettre de désigner un ou plusieurs mandataires pour les représenter à l'assemblée générale conformément aux dispositions du présent article.

Cette consultation est obligatoire lorsque, les statuts ayant été modifiés en application de l'article L. 225-23 ou de l'article L. 225-71, l'assemblée générale ordinaire doit nommer au conseil d'administration ou au conseil de surveillance, selon le cas, un ou des salariés actionnaires ou membres des conseils de surveillance des fonds communs de placement d'entreprise détenant des actions de la société. Cette consultation est également obligatoire lorsque l'assemblée générale extraordinaire doit se prononcer sur une modification des statuts en application de l'article L. 225-23 ou de l'article L. 225-71.

Les clauses contraires aux dispositions des alinéas précédents sont réputées non écrites.".

Article L. 22-10-39 du Code de Commerce :

«Outre les personnes mentionnées au I de l'article L. 225-106, un actionnaire peut se faire représenter par toute autre personne physique ou morale de son choix lorsque les actions de la société sont admises aux négociations sur un marché réglementé ou sur un système multilatéral de négociation soumis aux dispositions du II de l'article L. 433-3 du code monétaire et financier dans les conditions prévues par le règlement général de l'Autorité des marchés financiers, figurant sur une liste arrêtée par l'autorité dans des conditions fixées par son règlement général, à condition dans cette seconde hypothèse, que les statuts le prévoient.

Les clauses contraires aux dispositions du précédent alinéa sont réputées non écrites.".

Article L. 22-10-40 du Code de Commerce :

«Lorsque, dans les cas prévus au premier alinéa du I de l'article L. 22-10-39, l'actionnaire se fait représenter par une personne autre que son conjoint ou le partenaire avec lequel il a conclu un pacte civil de solidarité, il est informé par son mandataire de tout fait lui permettant de mesurer le risque que ce dernier poursuive un intérêt autre que le sien.

Cette information porte notamment sur le fait que le mandataire ou, le cas échéant, la personne pour le compte de laquelle il agit :

1^{er} Contrôle, au sens de l'article L. 233-3, la société dont l'assemblée est appelée à se réunir;

2^{me} Est membre de l'organe de gestion, d'administration ou de surveillance de cette société ou d'une personne qui la contrôle au sens de l'article L. 233-3;

3^{me} Est employé par cette société ou par une personne qui la contrôle au sens de l'article L. 233-3;

4^{me} Est contrôlé ou exerce l'une des fonctions mentionnées au 2^{me} ou au 3^{me} dans une personne ou une entité contrôlée par une personne qui contrôle la société, au sens de l'article L. 233-3.

Cette information est également délivrée lorsqu'il existe un lien familial entre le mandataire ou, le cas échéant, la personne pour le compte de laquelle il agit, et une personne physique placée dans l'une des situations énumérées aux 1^{er} à 4^{me}.

Lorsqu'en cours de mandat, survient l'un des faits mentionnés aux alinéas précédents, le mandataire en informe sans délai son mandant. A défaut par ce dernier de confirmation expresse du mandat, celui-ci est caduc.

La caducité du mandat est notifiée sans délai par le mandataire à la société.

Les conditions d'application du présent article sont précisées par décret en Conseil d'Etat."

Article L. 22-10-41 du Code de commerce :

«Toute personne qui procède à une sollicitation active de mandats, en proposant directement ou indirectement à un ou plusieurs actionnaires, sous quelque forme et par quelque moyen que ce soit, de recevoir procuration pour les représenter à l'assemblée d'une société mentionnée au premier alinéa de l'article L. 22-10-39, rend publique sa politique de vote.

Elle peut également rendre publiques ses intentions de vote sur les projets de résolution présentés à l'assemblée. Elle exerce alors, pour toute procuration reçue sans instructions de vote, un vote conforme aux intentions de vote ainsi rendues publiques.

Les conditions d'application du présent article sont précisées par décret en Conseil d'Etat."

Article L. 22-10-42 du Code de commerce :

«Le tribunal de commerce dans le ressort duquel la société a son siège social peut, à la demande du mandant et pour une durée qui ne saurait excéder trois ans, priver le mandataire du droit de participer à cette qualité à toute assemblée de la société concernée en cas de non-respect de l'obligation d'information prévue aux troisième à septième alinéas de l'article L. 22-10-40 ou des dispositions de l'article L. 22-10-41. Le tribunal peut décider la publication de cette décision aux frais du mandataire. Le tribunal peut prononcer les mêmes sanctions à l'égard du mandataire sur demande de la société en cas de non-respect des dispositions de l'article L. 22-10-41."

Les informations à caractère personnel recueillies dans le cadre du présent document sont nécessaires à l'exécution de vos instructions de vote. Vous disposez d'un certain nombre de droits concernant vos données (accès, rectification, etc.). Ces droits peuvent être exercés auprès de votre teneur de compte aux coordonnées indiquées par ce dernier.

FORM TERMS AND CONDITIONS

(1) GENERAL INFORMATION: This is the sole form pursuant to article R. 225-76 du Code de Commerce

WHICHEVER OPTION IS USED:

The signatory should write his/her exact name and address in capital letters in the space provided e.g. a legal guardian: (Change regarding this information have to be notified to relevant institution, no change can be made using this proxy form).

If the signatory is a legal entity, the signatory should indicate his/her full name and the capacity in which he is entitled to sign on the legal entity's behalf.

If the signatory is not the shareholder (e.g. a legal guardian), please specify your full name and the capacity in which you are signing the proxy.

The Form sent for one meeting will be valid for all meetings subsequently convened with the same agenda (art. R. 225-77 alinéa 3 du Code de Commerce).

The text of the resolutions is in the notification of the meeting which is sent with this proxy (article R. 225-81 du Code de Commerce). Please do not use both "I vote by post" and "I hereby appoint" (article R. 225-81 du Code de Commerce).

A guide relating to the general meetings processing, including an interpretation grid of this proxy form, is available on the AFTI website at: www.libfti.asso.fr

The French version of this document governs; The English translation is for convenience only.

(2) POSTAL VOTING FORM

Article L. 225-107 du Code de Commerce (extrait):

"Any shareholder may vote by post, using a form the wording of which shall be fixed by a decree approved by the Conseil d'Etat. Any provisions to the contrary contained in the memorandum and articles of association shall be deemed non-existent.

When calculating the quorum, only forms received by the company before the meeting shall be taken into account, on conditions to be laid down by a decree approved by the Conseil d'Etat. The forms giving no voting direction or indicating abstention shall not be considered as votes cast."

The majority required for the adoption of the general meeting's decisions shall be determined on the basis of the votes cast by the shareholders present or represented. The votes cast shall not include votes attaching to shares in respect of which the shareholder has not taken part in the vote or has abstained or has returned a blank or spoilt ballot paper (articles L. 225-96 and L. 225-98 du Code de Commerce and, for the companies which have adopted the statute of European company, articles 57 and 58 of the Council Regulation (EC) n°2157/2001 on the statute for a European company).

If you wish to use the postal voting form, you have to shade the box on the front of the document: "I vote by post".

1 - In such event, please comply for each resolution the following instructions by shading boxes of your choice:

- either vote "Yes" (in absence of choice, vote expressed by default for the approved draft resolutions),

- or vote "No",

- or vote "Abstention" by shading boxes of your choice.

2 - In case of amendments or new resolutions during the general meeting, you are requested to choose between vote "No" (vote expressed by default in absence of choice), proxy to the chairman of the general meeting, "Abstention" or proxy to a mentioned person individual or legal entity by shading the appropriate box.

(3) PROXY TO THE CHAIRMAN OF THE GENERAL MEETING

Article L. 225-106 du Code de Commerce (extract):

"In case of any power of representation given by a shareholder without naming a proxy, the chairman of the general meeting shall issue a vote in favor of adopting a draft resolutions submitted or approved by the Board of Directors or the Management Board, as the case may be, and a vote against adopting any other draft resolutions. To issue any other vote, the shareholder must appoint a proxy who agrees to vote in the manner indicated by his principal."

(4) PROXY TO A MENTIONED PERSON (INDIVIDUAL OR LEGAL ENTITY)

Article L. 225-106 du Code de Commerce (extract):

"I - A shareholder may be represented by another shareholder, by his or her spouse, or by his or her partner who he or she has entered into a civil union with.

II - The proxy as well as its dismissal, as the case may be, must be written and made known to the company. A Conseil d'Etat decree specifies the implementation of the present paragraph.

III - Before every general meeting, the chairman of the board of directors or the management board, as the case may be, may organise a consultation with the shareholders mentioned in article L. 225-102 to enable them to appoint one or more proxies to represent them at the meeting in accordance with the provisions of this Article.

Such a consultation shall be obligatory where, following the amendment of the memorandum and articles of association pursuant to article L. 225-23 or article L. 225-71, the ordinary general meeting is required to appoint to the board of directors or the supervisory board, as the case may be, one or more shareholder employees or members of the supervisory board of the company investment funds that holds company's shares. Such a consultation shall also be obligatory where a special shareholders' meeting is required to take a decision on an amendment to the memorandum and articles of association pursuant to article L. 225-23 or article L. 225-71.

Any clauses that conflict with the provisions of the preceding sub-paragraphs shall be deemed non-existent."

Article L. 22-10-39 du Code de commerce:

"He or she can also be represented by an individual or legal entity of his or her choice:

1^{er} When the shares are admitted to trading on a regulated market;

2^{me} When the shares are admitted to trading on a multilateral trading facility which is subject to the provisions of the paragraph II of the article L. 433-3 of the Code monétaire et financier as provided by the general regulation of the Autorité des marchés financiers (French Financial Markets Regulatory Authority), included on a list issued by the AMF subject to the conditions provided by its general regulation, and stated in the company memorandum and articles of association."

Article L. 22-10-40 du Code de commerce:

"When, in the events envisaged by the first paragraph of the article L. 22-10-39, the shareholder is represented by a person other than his or her spouse or his or her partner who he or she has entered into a civil union with, he or she is informed by the proxy of any event enabling him or her to measure the risk that the latter pursue an interest other than his or hers.

This information relates in particular to the event that the proxy or, as the case may be, the person on behalf of whom it acts:

1^{er} Controls, within the meaning of article L. 233-3, the company whose general meeting has to meet;

2^{me} Is member of the management board, administration or supervisory board of the company or a person which controls it within the meaning of the article L. 233-3;

3^{me} Is employed by the company or a person which controls it within the meaning of article L. 233-3;

4^{me} Is controlled or carries out one of the functions mentioned with the 2^{me} or the 3^{me} in a person or an entity controlled by a person who controls the company, within the meaning of the article L. 233-3.

This information is also delivered when a family tie exists between the proxy or, as the case may be, the person on behalf of whom it acts, and a natural person placed in one of the situations enumerated from 1^{er} to 4^{me} above. When during the proxy, one of the events mentioned in the preceding subparagraphs occurs, the proxy informs without delay his constituent. Failing by the latter to confirm explicitly the proxy, this one is null and void. The termination of the proxy is notified without delay by the proxy to the company.

The conditions of application of this article are determined by a Conseil d'Etat decree."

Article L. 22-10-41 du Code de commerce:

"Any person who proceeds to an active request of proxy, while proposing directly or indirectly to one or more shareholders, under any form and by any means, to receive proxy to represent them at the general meeting of a company mentioned in the first paragraph of the article L. 22-10-39, shall release its voting policy.

It can also release its voting intentions on the draft resolutions submitted to the general meeting. It exercises then, for any proxy received without voting instructions, a vote in conformity with the released voting intentions. The conditions of application of this article are determined by a Conseil d'Etat decree."

Article L. 22-10-42 du Code de commerce:

"The commercial court of which the company's head office falls under can, at the request of the constituent and for a duration which cannot exceed three years, deprive the proxy of the right to take part in this capacity to any general meeting of the relevant company in the event of non-compliance with mandatory information envisaged from the third to seventh paragraphs of article L. 22-10-40 or with the provisions of article L. 22-10-41. The court can decide the publication of this decision at the expenses of the proxy.

The court can impose the same sanctions towards the proxy on request of the company in the event of non-compliance of the provisions of the article L. 22-10-41."

BALO

BULLETIN DES ANNONCES LEGALES OBLIGATOIRES



**PREMIER
MINISTRE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Direction de l'information
légale et administrative

DIRECTION DE L'INFORMATION LÉGALE ET ADMINISTRATIVE

26, rue Desaix, 75727 PARIS CEDEX 15

www.dila.premier-ministre.gouv.fr

www.journal-officiel.gouv.fr

Avis de convocation / avis de réunion

NICOX SA

Société anonyme au capital social de € 43.223.135

Siège social : Drakkar D - 2405 route des Dolines

06560 Valbonne, Sophia Antipolis

403 942 642 R.C.S. Grasse

N° d'immatriculation Insee : 403 942 642 00055

AVIS DE REUNION VALANT AVIS DE CONVOCATION

Mesdames et Messieurs les actionnaires de Nicox (la « Société ») sont informés qu'ils sont convoqués en Assemblée générale extraordinaire le **lundi 11 juillet 2022 à 14 heures**, dans les bureaux de **BuroClub – Drakkar 2 Bâtiment D – 2405 route des Dolines – 06560 Valbonne Sophia Antipolis**, à l'effet de délibérer sur l'ordre du jour et les résolutions ci-après reproduits.

Pour le cas où le quorum requis pour la délibération de l'Assemblée générale extraordinaire ne serait pas atteint sur première convocation, une seconde réunion avec le même ordre du jour serait convoquée dans les bureaux de BuroClub – Drakkar 2 Bâtiment D – 2405 route des Dolines – 06560 Valbonne Sophia Antipolis pour le jeudi 28 juillet 2022 à 14 heures.

AVERTISSEMENT – COVID 19 : En fonction d'éventuelles mesures de restrictions, les modalités de participation physique à l'assemblée générale pourraient évoluer. Les actionnaires sont invités à consulter régulièrement la rubrique dédiée à l'assemblée générale extraordinaire 2022 sur le site de la société www.nicox.com.

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

Ordre du jour de l'Assemblée générale extraordinaire

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

- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des émissions réalisées en application des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10% du capital social par an (résolution n° 4).
- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions (résolution n° 5).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 6).
- Délégation de pouvoirs consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital dans la limite de 10 % du capital social en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (résolution n° 7).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 8).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 9).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 10).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).
- Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social par annulation d'actions précédemment rachetées dans le cadre d'un programme de rachat d'actions (résolution n° 12).
- Modification des statuts pour étendre à 75 ans la limite d'âge du Président du Conseil d'administration (résolution n° 13).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (résolution n° 14).

PROJETS DE RÉSOLUTIONS ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE

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

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence pour décider, en une ou plusieurs fois, à l'époque ou aux époques qu'il fixera, dans les proportions qu'il appréciera, tant en France qu'à l'étranger, en euros ou en devises étrangères, l'émission, avec maintien du droit préférentiel de souscription, d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, lesdites actions conférant les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance ; étant précisé que la souscription des actions, titres de capital et autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles ; le Conseil d'administration pouvant déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider de l'augmentation de capital ;
2. Décide qu'est expressément exclue toute émission d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence ;
3. Décide que le montant nominal des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant nominal global de € 20 000 000, étant précisé que ce montant nominal global ne tient pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables, et le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital ;
4. Décide que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créance susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation sera au maximum de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unités de comptes fixées par référence à plusieurs monnaies ;
5. Décide que les actionnaires pourront exercer, dans les conditions prévues par la loi, leur droit préférentiel de souscription à titre irréductible. En outre, le Conseil d'administration aura la faculté de conférer aux actionnaires le droit de souscrire à titre réductible un nombre de valeurs mobilières supérieur à celui qu'ils pourraient souscrire à titre irréductible, proportionnellement aux droits de souscription dont ils disposent et, en tout état de cause, dans la limite de leur demande ;

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

- offrir au public tout ou partie des titres non souscrits ;
 - répartir librement tout ou partie des titres non souscrits entre les personnes de son choix ;
 - limiter l'émission au montant des souscriptions reçues sous la condition que ce montant atteigne au moins les trois-quarts de l'émission décidée ;
6. Constate que cette délégation emporte de plein droit au profit des porteurs de valeurs mobilières émises au titre de la présente résolution et donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit ;

7. Décide que la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la valeur nominale de l'action à la date d'émission desdites valeurs mobilières ;
8. décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
9. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa première résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

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

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

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

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

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

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

3. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant de € 15 000 000, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 20 000 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ainsi que, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ; ce montant de € 15 000 000 constituant un sous-plafond nominal global d'augmentation de capital sur lequel s'imputeront toutes émissions réalisées en application des deuxième, troisième, quatrième, septième et huitième résolutions de la présente Assemblée ;
4. Décide que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créances susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder un montant de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unité de compte fixée par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond de € 100 millions prévu à la première résolution de la présente Assemblée ;
5. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions, titres de capital et autres valeurs mobilières à émettre au titre de la présente délégation. Le Conseil d'administration pourra conférer aux actionnaires une faculté de souscription par priorité sur tout ou partie de l'émission, pendant le délai et selon les conditions qu'il fixera conformément à l'article L. 22-10-51 du Code de commerce ;
6. Constate que la présente délégation emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquels ces valeurs mobilières donnent droit ;
7. Décide que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises ou à émettre dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la valeur minimale fixée par les dispositions légales et réglementaires applicables au moment où il est fait usage de la présente délégation, soit actuellement à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %, après correction, s'il y a lieu, de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance ; étant précisé à toutes fins utiles que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée le cas échéant de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale à la valeur minimale susmentionnée ;
8. Décide que la présente délégation pourra être utilisée à l'effet de rémunérer des titres apportés à une offre publique d'échange initiée par la Société, dans les limites et sous les conditions prévues par l'article L. 22-10-54 du Code de commerce.
9. Décide que si les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières telles que définies ci-dessus, le Conseil d'administration pourra, dans le cadre des augmentations de capital qu'il pourrait décider dans le cadre de la présente résolution, limiter l'émission au montant des souscriptions reçues
10. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
11. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa deuxième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

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

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

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

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

étant précisé que (a) les actions de la Société à émettre conféreront les mêmes droits que les actions anciennes sous réserve de leur date de jouissance et (b) la souscription des actions, titres de capital et autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances liquides et exigibles ; le Conseil d'administration pouvant déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider des émissions susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation ;
2. Décide qu'est expressément exclue toute émission d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence ;
3. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement et/ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant de € 15 000 000, étant précisé que ce montant s'imputera sur le sous-plafond nominal global d'augmentation de capital de € 15 000 000 fixé par la deuxième résolution et sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 20 000 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ainsi que, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ; le montant des augmentations de capital décidées en application de la présente délégation ne pourra en outre excéder 20 % du capital social par an ;
4. Décide que le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créances susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra excéder un montant de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unité de compte fixée par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond de € 100 millions prévu à la première résolution de la présente Assemblée ;
5. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions, titres de capital et autres valeurs mobilières à émettre au titre de la présente délégation. Le Conseil d'administration pourra conférer aux actionnaires une faculté de souscription par priorité sur tout ou partie de l'émission, pendant le délai et selon les conditions qu'il fixera conformément à l'article L. 22-10-51 du Code de commerce ;

6. Décide que si les souscriptions n'ont pas absorbé la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières telles que définies ci-dessus, le Conseil d'administration pourra, dans le cadre des augmentations de capital qu'il pourrait décider dans le cadre de la présente résolution, limiter l'émission au montant des souscriptions reçues ;
7. Constate que la présente délégation emporte de plein droit, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquelles ces valeurs mobilières donnent droit ;
8. Décide que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises ou à émettre dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la valeur minimale fixée par les dispositions légales et réglementaires applicables au moment où il est fait usage de la présente délégation, soit actuellement à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du règlement (UE) n° 2017/1129 du 14 juin 2017, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %, après correction, s'il y a lieu, de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance ; étant précisé à toutes fins utiles que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée le cas échéant de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale à la valeur minimale susmentionnée ;
9. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
10. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa troisième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

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

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

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

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

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

1. Autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation au Directeur Général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, à augmenter le nombre de titres à émettre pour chacune des émissions avec ou sans droit préférentiel de souscription décidées en vertu des première, deuxième, troisième et septième résolutions de la présente Assemblée, dans les trente jours de la clôture de la souscription dans la limite de 15 % de l'émission initiale et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale ;
2. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente autorisation s'imputera sur le plafond nominal d'augmentation de capital fixé par chacune des résolutions au titre de laquelle l'émission initiale a été décidée, soit € 20 000 000 pour la première résolution de la présente Assemblée et € 15 000 000 pour les deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions de la présente Assemblée ;
3. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
4. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa quatrième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

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

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

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence pour augmenter le capital social en une ou plusieurs fois, dans la proportion et aux époques qu'il appréciera, par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise, et sous forme d'attributions d'actions gratuites ou d'augmentation de la valeur nominale des actions existantes, soit en combinant les deux opérations ; étant précisé que le Conseil d'administration pourra déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider de l'augmentation de capital ;
2. Décide que le montant des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation ne pourra excéder le montant des sommes pouvant être incorporées au capital à la date du Conseil d'administration faisant usage de la présente délégation, étant précisé que ce montant ne s'imputera pas sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 20 000 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital ;
3. Décide que les droits formant rompus ne seront ni négociables ni cessibles et que les actions correspondantes seront vendues. Les sommes provenant de la vente seront allouées aux titulaires des droits au plus tard 30 jours après la date d'inscription à leur compte du nombre entier d'actions attribuées.

4. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
5. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa cinquième résolution.

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

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

1. Délègue au Conseil d'administration les pouvoirs nécessaires pour augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, dans la limite de 10 % du capital social, par émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances de la Société ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, sur le rapport du ou des Commissaires aux apports, en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société et constitués de titres de capital ou de valeurs mobilières donnant accès au capital, lorsque les dispositions de l'article L. 22-10-54 du Code de commerce ne sont pas applicables ;
2. Décide que le Conseil d'administration aura tous pouvoirs pour mettre en œuvre la présente délégation, notamment à l'effet de statuer sur le rapport du ou des Commissaires aux apports, d'arrêter toutes les modalités et conditions des opérations autorisées et notamment évaluer les apports ainsi que l'octroi, le cas échéant, d'avantages particuliers, de fixer le nombre de titres à émettre en rémunération des apports ainsi que la date de jouissance des titres à émettre, de procéder le cas échéant, à toute imputation sur la ou les primes d'apport, et notamment celles des frais entraînés par la réalisation des émissions, de constater la réalisation de l'augmentation de capital et modifier les statuts en conséquence, et de prendre plus généralement toutes les dispositions utiles et conclure tous accords, procéder à toutes formalités requises pour l'admission aux négociations des actions émises et procéder à toutes formalités de publicité requises ;
3. Prend acte, en tant que de besoin, que la présente délégation emporte renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital de la Société auxquelles les valeurs mobilières qui seraient émises sur le fondement de la présente délégation pourront donner droit ;
4. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation s'imputera sur le sous-plafond nominal global d'augmentation de capital de € 15 000 000 fixé par la deuxième résolution de la présente Assemblée, qui lui-même s'impute sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 20 000 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée ;
5. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
6. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa sixième résolution à hauteur de la partie non utilisée de cette délégation.

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

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

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence pour décider d'augmenter le capital social, en une ou plusieurs fois, par l'émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital ou donnant droit à l'attribution de titres de créances de la Société ainsi que de toutes autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital de la Société à émettre, lesdites actions conférant les mêmes droits que les actions anciennes, sous réserve de leur date de jouissance ; étant précisé que la souscription des actions, titres de capital et autres valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital pourra être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles ; le Conseil d'administration pouvant déléguer au Directeur général, ou en accord avec ce dernier, à un ou plusieurs directeurs généraux délégués, dans les conditions permises par la loi, tous les pouvoirs nécessaires pour décider de l'augmentation de capital ;
2. Décide que le montant nominal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la présente délégation, le cas échéant tel qu'augmenté en application de la cinquième résolution, ne pourra excéder un montant nominal maximum de € 15 000 000, étant précisé que ce montant s'imputera sur le sous-plafond nominal global d'augmentation de capital de € 15 000 000 fixé par la deuxième résolution de la présente Assemblée, qui lui-même s'impute sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 20 000 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée et que ce montant ne tient pas compte des actions supplémentaires à émettre pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital conformément aux dispositions légales et réglementaires applicables ainsi que, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement ;
3. Décide qu'est expressément exclue toute émission d'actions de préférence et de valeurs mobilières donnant accès à des actions de préférence ;
4. Décide que le montant nominal maximal des valeurs mobilières représentatives de titres de créances susceptibles d'être émises en vertu de la présente délégation ne pourra être supérieur à € 50 millions ou à la contre-valeur de ce montant en monnaies étrangères ou unités de compte fixées par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputera sur le plafond de € 100 millions prévu à la première résolution ;
5. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions, titres de capital ou autres valeurs mobilières faisant l'objet de la présente résolution et de réserver le droit de les souscrire, pour une émission donnée, à :
 - (i) une ou plusieurs sociétés ou fonds gestionnaire d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique ;
 - (ii) des personnes physiques investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique ;
 - (iii) 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) et (ii) ci-dessus ;
6. Constate que la présente délégation emporte, au profit des porteurs de valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société, renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux titres de capital auxquels les valeurs mobilières émises donnent droit ;

7. Décide que le Conseil d'administration arrêtera les caractéristiques, montant et modalités de toute émission ainsi que les modalités de libération des titres émis. Notamment, il déterminera le nombre de titres à émettre au profit de chaque bénéficiaire et fixera, compte tenu des indications contenues dans son rapport, le prix de souscription desdits titres, leur date de jouissance, étant précisé que la somme revenant, ou devant revenir, à la Société pour chacune des actions émises dans le cadre de la présente délégation sera au moins égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, cette moyenne pouvant le cas échéant être corrigée pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminuée d'une décote maximum de 15 % ; étant précisé à toutes fins utiles que le prix d'émission des valeurs mobilières donnant accès au capital sera tel que la somme perçue immédiatement par la Société, majorée le cas échéant de celle susceptible d'être perçue ultérieurement par elle, soit, pour chaque action émise en conséquence de l'émission de ces valeurs mobilières, au moins égale au prix minimum susmentionné ;
8. Décide que le Conseil d'administration ne pourra, sauf autorisation préalable par l'Assemblée générale, faire usage de la présente autorisation à compter du dépôt par un tiers d'un projet d'offre publique visant les titres de la Société et ce, jusqu'à la fin de la période d'offre ;
9. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa septième résolution.

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

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

1. Délègue au Conseil d'administration sa compétence pour décider d'augmenter, en une ou plusieurs fois, le capital social de la Société d'un montant nominal maximum de € 60 000, par émission d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, réservée aux adhérents à un plan d'épargne entreprise de la Société et des entreprises françaises ou étrangères qui lui sont liées dans les conditions de l'article L. 225-180 du Code de commerce et de l'article L. 3344-1 du Code du travail ;
2. Décide que le prix de souscription des actions nouvelles sera au moins égal à 70 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant le jour de la décision fixant la date d'ouverture des souscriptions lorsque la durée d'indisponibilité prévue par le plan d'épargne est inférieure à 10 ans, et à 60 % de cette moyenne lorsque ladite durée d'indisponibilité est supérieure ou égale à 10 ans. Toutefois, l'Assemblée générale autorise expressément le Conseil d'administration, s'il le juge opportun, à réduire ou supprimer les décotes susmentionnées, dans les limites légales et réglementaires, afin de tenir compte, inter alia, des régimes juridiques, comptables, fiscaux et sociaux applicables dans les pays de résidence des adhérents à un plan d'épargne bénéficiaires de l'augmentation de capital ;
3. Le Conseil d'administration en application de l'article L. 3332-21 du Code du travail pourra également décider de substituer tout ou partie de la décote par l'attribution gratuite d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, existants ou à émettre, l'avantage total résultant de cette attribution et, le cas échéant, de la décote mentionnée ci-dessus, ne pouvant excéder l'avantage total dont auraient bénéficié les adhérents au plan d'épargne si cet écart avait été de 30 % ou de 40 % lorsque la durée d'indisponibilité prévue par le plan est supérieure ou égale à 10 ans ;

4. Décide en application de l'article L. 3332-21 du Code du travail que le Conseil d'administration pourra également décider l'attribution, à titre gratuit, d'actions à émettre ou déjà émises ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société à émettre ou déjà émis, au titre de l'abondement, sous réserve que la prise en compte de leur contre-valeur pécuniaire, évaluée au prix de souscription, n'ait pour effet de dépasser les limites prévues à l'article L. 3332-11 du Code du travail ;
5. Décide de supprimer le droit préférentiel de souscription des actionnaires aux actions nouvelles à émettre ou autres titres donnant accès au capital et aux titres auxquels donneront droit ces titres émis en application de la présente résolution en faveur des adhérents à un plan d'épargne entreprise défini au premier paragraphe ;
6. Décide que les caractéristiques des autres titres donnant accès au capital de la Société seront arrêtées par le Conseil d'administration dans les conditions fixées par la réglementation ;
7. Décide que Conseil d'administration aura tous pouvoirs, avec faculté de délégation ou de subdélégation, conformément aux dispositions légales et réglementaires, pour mettre en œuvre la présente résolution et notamment pour fixer les modalités et conditions des opérations et arrêter les dates et les modalités des émissions qui seront réalisées en vertu de la présente autorisation, fixer les dates d'ouverture et de clôture des souscriptions, les dates de jouissance des titres émis, les modalités de libération des actions et des autres titres donnant accès au capital de la Société, consentir des délais pour la libération des actions et, le cas échéant, des autres titres donnant accès au capital de la Société, demander l'admission en bourse des titres créés partout où il avisera, constater la réalisation des augmentations de capital à concurrence du montant des actions qui seront effectivement souscrites, accomplir, directement ou par mandataire, toutes opérations et formalités liées aux augmentations du capital social et sur sa seule décision et, s'il le juge opportun, imputer les frais des augmentations de capital sur le montant des primes afférentes à ces augmentations et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation ;
8. Décide que le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées en vertu de la présente délégation s'imputera sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 20 000 000 fixé par la première résolution de la présente Assemblée ;
9. Décide que la présente délégation prive d'effet la délégation de même nature consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa huitième résolution.

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

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

1. Autorise le Conseil d'administration à procéder, en une ou plusieurs fois, à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre de la Société, au profit des membres du personnel ou de certaines catégories d'entre eux qu'il déterminera parmi les salariés et les mandataires sociaux éligibles de la Société ou des sociétés liées au sens de l'article L. 225-197-2 Code de commerce ;
2. Décide que le Conseil d'administration déterminera l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des actions, étant précisé que l'acquisition définitive des actions sera soumise à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil d'administration au moment de leur attribution ;

3. Décide que les attributions gratuites d'actions effectuées en vertu de cette autorisation ne pourront excéder 1 000 000 actions existantes ou nouvelles d'une valeur nominale de un euro, étant par ailleurs précisé que le montant nominal maximum des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme en vertu de la présente résolution ne pourra excéder € 1 000 000, ces montants ne tenant pas compte des éventuels ajustements susceptibles d'être opérés conformément aux dispositions législatives et réglementaires applicables et, le cas échéant, aux stipulations contractuelles prévoyant d'autres cas d'ajustement, pour préserver les droits des porteurs de valeurs mobilières ou autres droits donnant accès au capital. A cette fin, l'Assemblée générale autorise, en tant que de besoin, le Conseil d'administration à augmenter le capital social par incorporation de réserves à due concurrence ;
4. Décide que l'attribution des actions à leurs bénéficiaires deviendra définitive au terme d'une période d'acquisition dont la durée sera fixée par le Conseil d'administration, étant entendu que cette durée ne pourra être inférieure à un an, et que les bénéficiaires devront, si le Conseil d'administration l'estime utile ou nécessaire, conserver lesdites actions pendant une durée librement fixée par le Conseil d'administration, étant précisé que la durée cumulée des périodes d'acquisition, et le cas échéant de conservation, ne pourra être inférieure à deux ans ;
5. Décide par ailleurs que dans l'hypothèse de l'invalidité du bénéficiaire correspondant au classement dans la deuxième ou troisième des catégories prévues à l'article L. 341-4 du Code de la sécurité sociale, les actions lui seront attribuées définitivement avant le terme de la période d'acquisition restant à courir. Lesdites actions seront librement cessibles à compter de leur livraison ;
6. La présente autorisation emporte de plein droit au profit des bénéficiaires renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription aux actions qui seraient émises en vertu de la présente résolution ;
7. Décide d'autoriser le Conseil d'administration à prendre toutes mesures qu'il jugera utiles destinées à protéger les droits des bénéficiaires de droits à l'attribution gratuite d'actions pendant la période d'acquisition ;
8. Délègue tous pouvoirs au Conseil d'administration, avec faculté de délégation dans les conditions légales et réglementaires, pour mettre en œuvre la présente autorisation, dans les conditions ci-dessus et dans les limites autorisées par les textes en vigueur et notamment, fixer, le cas échéant, les modalités et conditions des émissions qui seraient réalisées en vertu de la présente autorisation, les dates de jouissance des actions nouvelles, constater la réalisation des augmentations de capital, modifier les statuts en conséquence, et plus généralement, accomplir toutes les formalités utiles à l'émission, à la cotation et au service financier des titres émis en vertu de la présente résolution et faire tout ce qui sera utile et nécessaire dans le cadre des lois et règlements en vigueur ;
9. Décide que la présente autorisation prive d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée générale extraordinaire des actionnaires du 28 avril 2021 dans sa dixième résolution ;
10. Décide que la présente autorisation est valable pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée.

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

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

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

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

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

7. Délègue tous pouvoirs au Conseil d'administration à l'effet de mettre en œuvre la présente autorisation et notamment de :
 - arrêter la liste des bénéficiaires et le nombre d'options consenties à chacun d'eux ;
 - fixer les modalités et conditions des options et, notamment ;
 - la durée de validité des options dans la limite fixée ci-dessus ;
 - la ou les dates ou période d'exercice des options, étant entendu que le Conseil d'administration pourra (a) anticiper les dates ou périodes d'exercice des options, (b) maintenir le caractère exerçable des options, ou (c) modifier les dates ou périodes pendant lesquelles les actions obtenues par l'exercice des options ne pourront être cédées ou mises au porteur ;
 - des clauses éventuelles d'interdiction de revente immédiate de tout ou partie des actions sans que le délai imposé pour la conservation des titres puisse excéder trois ans à compter de la levée de l'option sans préjudice des dispositions prévues par l'article L. 225-185 alinéa 4 du Code de commerce ;
 - le cas échéant, limiter, suspendre, restreindre ou interdire l'exercice des options ou la cession ou la mise au porteur des actions obtenues par l'exercice des options, pendant certaines périodes ou à compter de certains événements, sa décision pouvant porter sur tout ou partie des options ou des actions ou concerner tout ou partie des bénéficiaires ;
 - arrêter les conditions d'exercice et de suspension temporaire d'exercice des options consenties, réaliser toutes les opérations qui seront nécessaires, arrêter la date de jouissance des actions nouvelles provenant de l'exercice des options, constater la réalisation des augmentations de capital à concurrence des actions souscrites par exercice des options, modifier les statuts en conséquence, le cas échéant, imputer les frais des augmentations de capital sur le montant des primes qui y sont afférentes et prélever sur ce montant les sommes nécessaires pour porter la réserve légale au dixième du nouveau capital après chaque augmentation de capital, et plus généralement, accomplir toutes les formalités utiles à l'émission, à la cotation et au service financier des titres émis en vertu de la présente résolution et faire tout ce qui sera utile et nécessaire dans le cadre des lois et règlements en vigueur.
8. Décide que l'exercice des options sera, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil d'administration au moment de leur attribution ;
9. Décide que la présente autorisation prive d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021 sous sa onzième résolution.
10. Décide que la présente autorisation est valable pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée.

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

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

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

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

Cette autorisation est donnée pour cinq ans et expire à l'issue de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025. Elle prive d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021 sous sa douzième résolution.

TREIZIEME RÉSOLUTION (*Modification des statuts pour porter à 75 ans la limite d'âge du Président du Conseil d'administration*). — L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, décide de modifier l'article 14 des statuts de la Société comme suit :

« Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique.

Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur.

Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 75 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office.

Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion la plus prochaine du Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président dans les conditions prévues au présent article.

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. »

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

1. Formalités préalables à effectuer pour participer à l'Assemblée générale

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

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

Pour pouvoir assister à l'Assemblée générale, s'y faire représenter ou voter par correspondance ou à distance, les actionnaires devront justifier de l'inscription des titres à leur nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour leur compte le deuxième jour ouvré précédent l'Assemblée générale, soit le jeudi 7 juillet 2022 à zéro heure (heure de Paris, France), soit dans les comptes de titres nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenu par l'intermédiaire habilité.

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

Une attestation sera également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer personnellement à l'Assemblée générale et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédent l'Assemblée générale, soit le jeudi 7 juillet 2022 à zéro heure (heure de Paris, France),

2. Mode de participation à l'Assemblée générale

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

2.1 Demande de carte d'admission par voie postale

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

Les demandes de cartes d'admission devront, pour être prises en compte, parvenir à Nicox ou à la Société Générale, au plus tard le vendredi 8 juillet 2022.

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

2.2 Demande de carte d'admission par voie électronique

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

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

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

Tout actionnaire ayant déjà exprimé son vote à distance, envoyé un pouvoir ou demandé sa carte d'admission ou une attestation de participation (dans les conditions définies au paragraphe II de l'article R.225 -85), ne peut plus choisir un autre mode de participation à l'Assemblée.

3. Vote par correspondance ou par procuration

3.1 Vote par correspondance ou par procuration par voie postale

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

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

- la demande du formulaire unique devra avoir été reçue par la Société ou la Société Générale six jours au moins avant la réunion de l'Assemblée générale, soit le mardi 5 juillet 2022 au plus tard ;
- les votes par correspondance ou par procuration ne seront pris en compte que pour les formulaires dûment remplis et incluant, le cas échéant, l'attestation de participation, parvenus à la Société ou à Société Générale trois jours au moins avant la réunion de l'Assemblée générale, soit le vendredi 8 juillet 2022 au plus tard.

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

Afin que les désignations ou révocations de mandats par courrier postal puissent être prises en compte, les confirmations devront être réceptionnées au plus tard le vendredi 8 juillet 2022.

3.2 Vote par correspondance ou par procuration par voie électronique

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

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

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

Le site internet Votaccess sera ouvert du mercredi 22 juin 2022 à 9 heures au dimanche 10 juillet 2022 à 15 heures (heure de Paris, France). Afin d'éviter toute saturation éventuelle du site internet dédié, il est recommandé aux actionnaires de ne pas attendre cette date ultime pour se connecter au site.

Conformément aux dispositions de l'article R. 22-10-24 du Code de commerce, si l'établissement teneur de compte n'a pas adhéré au système Votaccess, la notification de la désignation et de la révocation d'un mandataire peut être faite par voie électronique. Les envois par email sont assimilés à des envois papier, le délai de réception devrait être J-3 soir le vendredi 8 juillet, en envoyant un courriel signé électroniquement à l'aide d'un procédé de signature électronique résultant d'un procédé fiable d'identification de l'actionnaire garantissant son lien avec le contenu du courriel auquel elle s'attache (l'actionnaire faisant son affaire de l'obtention des certificats ou clefs de signature électronique), à l'adresse ag2022nicox@nicox.com et incluant les informations suivantes :

- **Pour l'actionnaire au nominatif (pur et administré)** : nom, prénom, adresse et l'identifiant Société Générale pour l'actionnaire au nominatif pur (information disponible en haut et à gauche de leur relevé de compte) ou l'identifiant auprès de l'intermédiaire habilité pour l'actionnaire au nominatif administré, ainsi que les nom, prénom et adresse du mandataire désigné ou révoqué ;
- **Pour l'actionnaire au porteur** : nom, prénom, adresse, et références bancaires complètes, ainsi que les nom, prénom et adresse du mandataire désigné ou révoqué. L'actionnaire au porteur devra impérativement demander à son intermédiaire financier qui assure la gestion de son compte titres

d'envoyer une confirmation à Nicox SA, Drakkar D, 2405 route des Dolines, 06560 Valbonne, Sophia-Antipolis.

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

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

Les demandes d'inscription à l'ordre du jour de points ou de projets de résolution doivent être envoyés par lettre recommandée avec demande d'avis de réception au siège social de la Société, à l'attention du Président du Conseil d'administration, et reçues au plus tard le vingt-cinquième jour qui précède la date de l'Assemblée générale, soit au plus tard le jeudi 16 juin 2022, pour les actionnaires remplissant les conditions de l'article R.225-71 du Code de commerce (c'est-à-dire représentant un pourcentage minimum de capital).

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

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

Ces demandes doivent être accompagnées d'une attestation d'inscription en compte. Il est en outre rappelé que l'examen par l'Assemblée générale des points ou des résolutions qui seront présentés est subordonné à la transmission par les intéressés, au plus tard le deuxième jour ouvré précédent l'Assemblée générale, soit le jeudi 7 juillet 2022 à zéro heure (heure de Paris, France), d'une nouvelle attestation justifiant de l'inscription de leurs titres dans les mêmes conditions que celles indiquées ci-dessus.

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

5. Questions écrites

Les actionnaires peuvent adresser des questions écrites au plus tard le quatrième jour ouvré précédent la date de l'Assemblée générale, soit au plus tard le mardi 5 juillet 2022, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception au siège social de la Société, ou à l'adresse ag2022nicox@nicox.com à l'attention du Président du Conseil d'administration. Elles doivent impérativement être accompagnées d'une attestation d'inscription en compte.

6. Prêt-emprunt de titres

Conformément aux dispositions de l'article L. 22-10-48 du Code de commerce, il est rappelé que toute personne qui détient seule ou de concert, au titre d'une ou plusieurs opérations de cession temporaire portant sur les actions de la Société ou de toute opération lui donnant le droit ou lui faisant obligation de revendre ou de restituer ces actions au cédant, un nombre d'actions représentant plus du deux-centième (0,5 %) des droits de vote, doit informer la Société et l'Autorité des marchés financiers, au plus tard le deuxième jour ouvré précédent l'Assemblée générale, soit le jeudi 7 juillet 2022 à zéro heure (heure de Paris, France), et lorsque le contrat organisant cette opération demeure en vigueur à cette date, du nombre total d'actions qu'elle possède à titre temporaire. A défaut d'information dans les conditions qui précèdent, les actions sont privées de droit de vote pour l'Assemblée générale concernée et toute autre assemblée d'actionnaires qui se tiendrait jusqu'à la revente ou la restitution desdites actions.

7. Informations et documents mis à disposition

Les informations visées à l'article R. 22-10-23 du Code de Commerce, notamment les documents destinés à être présentés à l'Assemblée générale, seront publiées sur le site internet de la Société www.nicox.com, au plus tard le vingt-et-unième jour précédent l'Assemblée générale, soit le lundi 20 juin 2022 au plus tard. Ils seront également disponibles et consultables au siège social de la Société.

Le Conseil d'administration

Comment participer à l'assemblée générale extraordinaire du 11 juillet 2022

Participer à l'assemblée générale est un droit pour tous les actionnaires de Nicox.

Vous pouvez :

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

Les actionnaires ont la possibilité de voter par correspondance ou par Internet via le site VOTACCESS ou à adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire. Les modalités de participation physique aux assemblées générales pourraient évoluer en lien avec la situation sanitaire. Les actionnaires sont invités à consulter régulièrement la rubrique dédiée aux assemblées générales 2022 sur le site de la société www.nicox.com.

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

Nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions relatives à l'assemblée générale :

- Relations Actionnaires de Nicox : ag2022nicox@nicox.com - 04 97 24 53 28

Pour les actionnaires au NOMINATIF, il vous suffit de remplir le formulaire de vote comme indiqué ci-après et de le renvoyer dans l'enveloppe retour jointe à votre convocation.

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

SI VOS ACTIONS SONT AU PORTEUR LE FORMULAIRE DE VOTE DOIT NECESSAIREMENT ETRE ACCOMPAGNE D'UNE ATTESTATION DE PARTICIPATION DELIVREE PAR VOTRE BANQUE FAISANT REFERENCE A L'ASSEMBLEE DU 11 JUILLET 2022.

Le formulaire de vote (accompagné de l'attestation de participation si vos actions sont au porteur) doivent être reçus au plus tard le vendredi 8 juillet 2022 (ou le lundi 25 juillet 2022 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum) par la Société Générale Securities Services - Service Assemblée Générale - 32 rue du Champ de Tir - CS 30812 - 44312 NANTES Cedex 3.

1. Comment participer à l'assemblée générale en utilisant le formulaire de vote ci-joint

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

1.1. Vous souhaitez assister personnellement à l'assemblée générale

- Cochez la case correspondante du formulaire.

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

Vous recevrez une carte d'admission*.

*Dans le cas où la carte d'admission que vous avez demandée ne vous serait pas parvenue dans les 2 jours qui précèdent les assemblées générales, nous vous invitons à nous contacter à l'adresse : ag2022nicox@nicox.com

1.2 Vous souhaitez voter aux assemblées générales sans y assister personnellement

VOUS DONNEZ POUVOIR AU PRESIDENT DE L'ASSEMBLÉE	VOUS VOTEZ PAR CORRESPONDANCE	VOUS DONNEZ PROCURATION A TOUTE PERSONNE PHYSIQUE OU MORALE DE VOTRE CHOIX
<ul style="list-style-type: none"> ● Cochez la case 2 du formulaire. ● Inscrivez vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà. ● Datez et signez en bas du formulaire. ● Envoyez le formulaire à votre banque qui l'enverra à son tour à Société Générale avec l'attestation de participation s'il y a lieu <u>au plus tard le 08 juillet 2022 (ou le 25 juillet 2022 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum)</u> <p>Vos voix s'ajouteront à celles du président.</p> <p>Vous avez voté.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Cochez la case 1 du formulaire. ● Indiquez votre vote : si vous désirez voter « contre » une résolution, ou vous abstenir, noircissez la case correspondante. ● Ne noircissez aucune case si vous votez « pour » chaque résolution. ● Inscrivez vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà. ● Datez et signez en bas du formulaire. ● Envoyez le formulaire à votre banque qui l'enverra à son tour à Société Générale avec l'attestation de participation s'il y a lieu <u>au plus tard le 08 juillet 2022 (ou le 25 juillet 2022 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum)</u> <p>Vous avez voté.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Cochez la case 3 du formulaire. ● Précisez l'identité et les coordonnées complètes de la personne qui vous représentera. ● Inscrivez vos nom, prénom et adresse ou vérifiez-les s'ils y figurent déjà. ● Datez et signez en bas du formulaire. ● Envoyez le formulaire à votre banque qui l'enverra à son tour à Société Générale avec l'attestation de participation s'il y a lieu <u>au plus tard le 08 juillet 2022 (ou le 25 juillet 2022 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum)</u> <p>Vous avez donné procuration.</p>

Le formulaire de vote (accompagné de l'attestation de participation si vos actions sont au porteur) doivent être reçus au plus tard le 08 juillet 2022 (ou le 25 juillet 2022 en cas de seconde convocation pour défaut de quorum) par la Société Générale Securities Services - Service Assemblée Générale - 32 rue du Champ de Tir - CS 30812 - 44312 NANTES Cedex 3

1.3 Comment remplir votre bulletin de vote

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

POUR VOTER PAR CORRESPONDANCE
Coechez la case ci-dessous
Puis votez en suivant les instructions

POUR DONNER POUVOIR AU PRÉSIDENT DE L'ASSEMBLÉE
Coechez la case ci-dessous

POUR DONNER PROCURATION
Coechez la case ci-dessous ET indiquez les noms et coordonnées de la personne qui vous représentera

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

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

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

Au Capital de 43 223 135 EUR
403 942 642 R.C.S. GRASSE

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE Du Lundi 11 Juillet 2022 à 14H00

EXTRAORDINARY GENERAL MEETING On Monday the 11th of July 2022 at 2.00 p.m.

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

Identifiant - Account

Vote simple
Single vote

Nombre d'actions
Number of shares

Vote double
Double vote

Nominatif
Registered
Porteur
Bearer

Nombre de voix -
Number of voting rights

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

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

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	A	B
Non / No										Oui / Yes	
Abs.										Non / No	
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	C	D
Non / No										Oui / Yes	
Abs.										Non / No	
21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	E	F
Non / No										Oui / Yes	
Abs.										Non / No	
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	G	H
Non / No										Oui / Yes	
Abs.										Non / No	
41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	J	K
Non / No										Oui / Yes	
Abs.										Non / No	

Si des amendements ou des résolutions nouvelles étaient présentés en assemblée, je vote **NON** sauf si je signe un autre choix en noircissant la case correspondante :
In case amendments or new resolutions are proposed during the meeting, I vote **NO** unless I indicate another choice by shading the corresponding box:

- Je donne pouvoir au Président de l'assemblée générale. / I appoint the Chairman of the general meeting
- Je m'abstiens. / I abstain from voting
- Je donne procuration [cf. au verso renvoi (4)] à M., Mme ou Mlle, Raison Sociale pour voter en mon nom
- I appoint [see reverse (4)] Mr., Mrs or Miss, Corporate Name to vote on my behalf.

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

à la banque / to the bank 08/07/2022

Date & Signature

DATEZ et SIGNEZ ici

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

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

2 Comment voter par internet avec Votaccess

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

Le site internet Votaccess sera ouvert du 22 juin 2022 à 9h jusqu'au 10 juillet 2022 à 15h (heure de Paris) (et du 13 juillet 2022 à 9h jusqu'au 27 juillet 2022 à 15h (heure de Paris) en cas de seconde convocation). Afin d'éviter toute saturation éventuelle du site internet dédié, il est recommandé aux actionnaires de ne pas attendre cette date ultime pour se connecter au site.

2.1 Vous souhaitez assister personnellement aux assemblées générales

Actionnaires au nominatif

Vous pouvez demander une carte d'admission par Internet. Connectez-vous sur le site sécurisé www.sharinbox.societegenerale.com, accessible à l'aide du code d'accès et du mot de passe adressés par courrier lors de votre première entrée en relation avec Société Générale Securities Services. Cliquez sur le bouton « Répondre » dans l'encart « Assemblées Générales » de la page d'accueil puis cliquez sur « Participer ». Vous serez alors automatiquement redirigé(e) vers le site de vote.

Actionnaires au porteur

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

2.2 Vous souhaitez voter par Internet

Actionnaires au nominatif

Connectez-vous sur le site sécurisé www.sharinbox.societegenerale.com, accessible à l'aide du code d'accès et du mot de passe adressés par courrier lors de votre première entrée en relation avec Société Générale Securities Services, puis cliquez sur le bouton « Répondre » dans l'encart « Assemblées Générales » de la page d'accueil puis cliquez sur « Participer ». Vous serez alors automatiquement redirigé(e) vers le site de vote.

Actionnaires au porteur

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

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

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

Si l'établissement teneur de compte n'a pas adhéré au système Votaccess, la notification de la désignation ou de la révocation d'un mandataire peut être faite par voie Jusqu'au 8 juillet 2022 23h59 (ou jusqu'au 25 juillet 2022 23h59 en cas de deuxième convocation) en envoyant un courriel signé électroniquement à l'aide d'un procédé de signature électronique résultant d'un procédé fiable d'identification de l'actionnaire garantissant son lien avec le contenu du courriel auquel elle s'attache - l'actionnaire faisant son affaire de l'obtention des certificats ou clefs de signature électronique, à l'adresse ag2022nicox@nicox.com et incluant les informations suivantes : nom, prénom, adresse, et références bancaires complètes, ainsi que les nom et prénom du mandataire désigné ou révoqué ; l'actionnaire devra impérativement demander à son intermédiaire financier qui assure la gestion de son compte-titres d'envoyer une confirmation à Nicox SA, Drakkar D, 2405 route des Dolines, 06560 Valbonne - France.

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

NICOX SA

Société anonyme au capital social de € 43 223 135

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

**RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LES RESOLUTIONS PROPOSEES
A L'ASSEMBLEE GENERALE EXTRAORDINAIRE
CONVOQUEE LE 11 JUILLET 2022 SUR PREMIÈRE CONVOCATION
(ET LE 28 JUILLET 2022 SUR SECONDE CONVOCATION)**

Chers Actionnaires,

Nous vous présentons ci-après les résolutions soumises à votre approbation dans le cadre de l'Assemblée générale extraordinaire appelées à se réunir le 11 juillet 2022, sur première convocation.

L'ordre du jour de cette assemblée est le suivant :

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

- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des émissions réalisées en application des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10% du capital social par an (réolution n° 4).
- Autorisation consentie au Conseil d'administration pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions (réolution n° 5).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (réolution n° 6).
- Délégation de pouvoirs consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital dans la limite de 10 % du capital social en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (réolution n° 7).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (réolution n° 8).
- Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (réolution n° 9).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (réolution n° 10).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (réolution n° 11).
- Autorisation à conférer au Conseil d'administration à l'effet de réduire le capital social par annulation d'actions précédemment rachetées dans le cadre d'un programme de rachat d'actions (réolution n° 12).
- Modification des statuts pour étendre à 75 ans la limite d'âge du Président du Conseil d'administration (réolution n° 13).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (réolution n° 14).

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

Nous vous proposons de consentir des délégations de compétence au Conseil d'administration afin de lui permettre d'émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec (résolution n° 1) ou sans droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolutions n° 2, 3 et 8), pour une durée de 18 mois (résolution n° 8) à 26 mois (résolutions n° 1, 2 et 3), dans la limite d'un plafond nominal global d'augmentation de capital de € 20.000.000 et d'un sous plafond cumulatif de € 15.000.000 s'agissant des autorisations sans droit préférentiel de souscription prévues aux résolutions n° 2, 3 et 8.

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

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

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

(1) de décider l'émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n° 1) :

- le montant nominal global des augmentations de capital serait limité à € 20.000.000,
- la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises serait au moins égale à la valeur nominale de l'action à la date d'émission desdites valeurs mobilières,
- le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créance donnant accès au capital ou droit à l'attribution de titres de créance serait au maximum de € 100 millions ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unités de comptes fixées par référence à plusieurs monnaies,
- les actionnaires bénéficieraient d'un droit préférentiel de souscription à titre irréductible et le Conseil d'administration aurait en outre la faculté de leur conférer un droit de souscrire à titre réductible ; étant précisé que la souscription pourrait être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances certaines, liquides et exigibles,

- si les souscriptions à titre irréductible et, le cas échéant, à titre réductible, n'absorbaient pas la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières, le Conseil pourrait offrir au public tout ou partie des titres non souscrits, les répartir librement, totalement ou partiellement et/ou limiter le montant de l'augmentation de capital au montant des souscriptions à condition qu'il atteigne au moins 75 % de l'augmentation de capital décidée.
- (2) de procéder à l'émission d'actions, de titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolutions n° 2, 3, 4 et 8) :
- le placement des titres serait effectué soit par voie d'une offre au public, exceptées les formes d'offres au public visées par l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 2), soit, comme le permet l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier, par voie d'une offre au public auprès notamment d'investisseurs qualifiés et de gérants de portefeuille (résolution n° 3), soit à catégorie de personnes conformément à l'article L. 225-138 du Code de commerce (résolution n° 8). Nous vous précisions que depuis l'entrée en vigueur en juillet 2019 du règlement européen sur les prospectus (n° 2017/1129 du 14 juin 2017 (le "Règlement Prospectus"), toutes les offres sont désormais qualifiées d'offres au public, y compris ce qui était auparavant défini comme un placement privé. Néanmoins, il existe différents types d'offres au public, dont l'un reprend les contours de ce qui précédemment qualifié de placement privé, d'où la persistance de deux résolutions distinctes.
 - le droit préférentiel de souscription des actionnaires serait supprimé mais le Conseil pourrait leur conférer un droit de priorité sur tout ou partie de l'émission, à l'exception du cas d'une augmentation de capital réservée, pour une émission donnée, à l'une des catégories de personnes visées à la résolution n° 8, à savoir
 - (i) une ou plusieurs sociétés ou fonds gestionnaire d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique ;
 - (ii) des personnes physiques investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique ;
 - (iii) 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) et (ii) ci-dessus ;
 - s'agissant des émissions par voie d'offres au public (résolutions n° 2 et 3), elles pourront également porter sur (a) des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre par la Société à la suite de l'émission par une société dont la Société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre par la Société, (b) des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre par une société dont la Société possède directement ou indirectement plus de la moitié du capital et (c) de valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital existants ou donnant droit à l'attribution de titres de créances d'une autre société dont la Société ne possède pas directement ou indirectement plus de la moitié du capital ;
 - la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises (la souscription pouvant être opérée soit en espèces, soit par compensation avec des créances

certaines, liquides et exigibles) serait au moins égale à la valeur minimum fixée par la loi et les règlements applicables au moment où il est fait usage de la délégation, soit actuellement à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant le début de l'offre au public au sens du Règlement Prospectus, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 10 %, après correction s'il y a lieu, de ce montant pour tenir compte de la différence de date de jouissance (résolutions n° 2 et 3),

- par dérogation aux conditions de fixation du prix susmentionnée, dans la limite de 10% du capital social par an, la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises serait au moins égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 %. Ces modalités distinctes permettraient au Conseil de faciliter une levée de fonds par offre au public en fonction des circonstances de marché et de l'appétit des investisseurs (résolution n° 4) ; elles sont identiques à celles proposées pour les émissions réservées à catégorie de personnes visées ci-après,
- s'agissant des émissions à catégorie de personnes (résolution n° 8), pour lesquelles le Conseil d'administration fixerait la liste précise des bénéficiaires au sein, pour une émission donnée, de l'une des catégories susmentionnées au profit de laquelle le droit préférentiel de souscription aurait été supprimé, la somme revenant ou devant revenir à la Société pour chacune des actions émises serait au moins égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des trois dernières séances de bourse précédant la fixation du prix d'émission, éventuellement diminuée d'une décote maximale de 15 % ; la possibilité d'une décote pouvant aller jusqu'à 15 % visant à faciliter l'opération en fonction des conditions de marché,
- dans chaque cas (résolutions n° 2, 3, 4 et 8), le montant nominal des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne pourrait excéder un montant nominal global pour toutes les autorisations de € 15.000.000 (ni 20 % du capital par an, s'agissant d'une offre au public régie par l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier – résolution n° 3), étant précisé que ce montant s'imputerait sur le plafond nominal global de € 20.000.000,
- de la même façon, dans chaque cas (résolutions n° 2, 3, 4 et 8), le montant nominal global des valeurs mobilières représentatives de titres de créance donnant accès au capital ou à l'attribution de titres de créance, susceptibles d'être émises serait au maximum de € 100 millions (résolutions 2, 3 et 4) ou € 50 millions (résolution 8) ou la contre-valeur de ce montant en cas d'émission en monnaie étrangère ou en unités de compte fixées par référence à plusieurs monnaies, étant précisé que ce montant s'imputerait sur le plafond de € 100 millions prévue par la résolution n° 1,
- le Conseil d'administration pourrait faire usage de la délégation consentie aux termes de la résolution n° 2 à l'effet de rémunérer des titres apportés à une offre publique d'échange initiée par la Société répondant aux conditions fixées par l'article L. 22-10-54 du Code de commerce,

- dans le cadre d'une offre au public (résolutions n° 2 et 3), si les souscriptions n'absorbaient pas la totalité d'une émission d'actions ou de valeurs mobilières, le Conseil pourrait limiter l'émission au montant des souscriptions reçues.
- (3) d'augmenter le nombre de titres à émettre en cas d'augmentation de capital avec ou sans droit préférentiel de souscription (résolution n° 5, en application des résolutions n° 1, 2, 3, 4 et 8) :
- dans les trente jours de la clôture de la souscription dans la limite de 15 % de l'émission initiale et au même prix que celui retenu pour l'émission initiale,
 - le Conseil aurait ainsi la possibilité d'accroître le volume de l'augmentation de capital en cas de succès de l'opération,
 - le montant nominal maximal des augmentations de capital susceptibles d'être réalisées s'imputerait sur le plafond nominal d'augmentation de capital fixé par chacune des résolutions au titre de laquelle l'émission initiale a été décidée, soit € 20.000.000 pour la première résolution et € 15.000.000 pour les deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions.

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

Nous vous demandons également de consentir une autorisation au Conseil d'administration pour lui permettre de réaliser une augmentation du capital social de la Société par incorporation de réserves, primes, bénéfices ou autres sommes dont la capitalisation serait admise dans la limite des sommes pouvant être incorporées au capital. Le montant des augmentations de capital à ce titre serait indépendant du plafond global d'augmentation de capital de € 20.000.000 fixé par la première résolution. Cette délégation serait valable pour une durée de 26 mois (résolution n° 6).

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

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

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

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

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

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

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

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

- le montant nominal des augmentations de capital social susceptibles d'être réalisées immédiatement ou à terme ne pourrait excéder un montant nominal global de € 60.000, étant précisé que ce montant s'imputerait sur le plafond nominal global de € 20.000.000 prévu à la résolution n° 1,
- le prix de souscription des actions nouvelles serait égal à 70 % ou 60 % de la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris lors des 20 séances de bourse précédant le jour de la décision fixant la date d'ouverture des souscriptions, selon la durée d'indisponibilité prévue par le plan d'épargne entreprise, le Conseil pouvant toutefois réduire ou supprimer cette décote,
- le Conseil d'administration pourrait, en application de l'article L. 3332-21 du Code du travail, substituer tout ou partie de la décote par l'attribution gratuite d'actions ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société, existants ou à émettre, l'avantage total résultant de cette attribution et, le cas échéant, de la décote mentionnée ci-dessus, ne pouvant excéder l'avantage total dont auraient bénéficié les adhérents au plan d'épargne si cet écart avait été de 20 % ou de 30 % selon la durée d'indisponibilité prévue par le plan,
- le Conseil d'administration pourrait également décider l'attribution, à titre gratuit, d'actions à émettre ou déjà émises ou d'autres titres donnant accès au capital de la Société à émettre ou déjà émis, au titre de l'abondement.

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

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

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

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

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

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

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

L'autorisation serait consentie pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée générale. Elle mettrait fin pour la partie non utilisée à la précédente autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée du 28 avril 2021.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'autorisation serait consentie pour une durée de 38 mois à compter de la présente Assemblée générale. Elle mettrait fin pour la partie non utilisée à la précédente autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée du 28 avril 2021.

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

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

Nous vous proposons d'autoriser le Conseil d'administration, le cas échéant, à annuler tout ou partie des actions qu'il aura rachetées et à réduire corrélativement le capital social dans la limite de 10 % du capital de la Société par périodes de 24 mois. Cette autorisation sera valable pour une période de cinq années expirant lors de l'Assemblée générale appelée à approuver les comptes annuels au 31 décembre 2025. Cette résolution priverait d'effet pour sa partie non utilisée l'autorisation ayant le même objet consentie par l'Assemblée du 28 avril 2021.

7. Modification des statuts pour porter à 75 ans la limite d'âge du Président du Conseil d'administration (Résolution n° 13)

Le 13 mai 2022, le Conseil d'administration a décidé des changements dans la gouvernance de la Société, en particulier de dissocier les fonctions de Directeur Général et de Président du Conseil d'administration. Le Conseil d'administration souhaite confier la présidence du Conseil d'administration à Jean-François Labbé, administrateur et Président du Comité d'audit.

Cette nomination nécessite l'approbation d'une modification statutaire pour porter la limite d'âge du Président du Conseil de 70 à 75 ans.

Il est donc proposé à l'assemblée de modifier la rédaction de l'article 14 des statuts pour porter la limite d'âge du Président du Conseil d'administration à 75 ans.

8. Pouvoirs en vue des formalités (Résolution n° 14)

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

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

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

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

Le Conseil d'administration

Assemblée Générale Extraordinaire de Nicox convoquées pour le 11 juillet 2022

Exposé sommaire de la situation au cours de l'exercice

- Extrait du Document d'Enregistrement Universel (URD), Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion déposé à l'AMF le 29 avril 2022
 - Chapitre 3- Facteurs de risques
 - Chapitre 4 - Informations concernant l'émetteur
 - Chapitre 5 Aperçu des activités
- Communiqués de presse publiés après le 29 avril 2022

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL, RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2021 DEPOSE A L'AMF LE 29 AVRIL 2022

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 et la situation internationale 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	élevée	critique

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
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	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 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 NCX 470 et le NCX 4251 et pouvant affecter significativement les perspectives et la situation financière de la Société	élevée	critique
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	élevée	critique

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
	matière de réforme des régimes d'assurance maladie		
3.2.7	Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques	élevée	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	élevée	modéré
3.2.11	Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance	élevée	modéré
3.2.12	Risques environnementaux et industriels, risques financiers liés au changement climatique	modérée	faible
3.3 Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers			
3.3.1	Dépendance à l'égard des tiers pour la réalisation des essais cliniques et non cliniques	élevée	critique
3.3.2	Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes pour la bonne exécution des plans de développement, de l'obtention des approbations réglementaires et de la commercialisation des produits	élevée	critique
3.3.3	Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des	élevée	critique

Réf.	Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
	matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers		
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
3.4.6	Risques liés à la protection des marques dont l'utilisation pourrait faire l'objet de litiges	modérée	critique
3.4.7	Accords de confidentialité relatifs aux 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	Elevée	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 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de 42,0 millions d'euros contre 47,1 millions d'euros au 31 décembre 2020.

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 jusqu'au quatrième trimestre 2023, sur la base du seul développement du NCX 470.

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 propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO 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 atteints de sécheresse oculaire ; et
- le programme de développement préclinique du NCX 1728, un candidat médicament sélectionné au développement parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO. 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 2022 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 et la situation internationale 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 générera 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.

Il n'a pas été relevé d'impacts directs à venir sur la situation financière du Groupe à la suite du conflit Russie / Ukraine, déclaré au cours du mois de février 2022. En effet, à la date de ce présent document, le Groupe ne possède aucun client dans ces territoires et ne projette pas d'y développer une activité significative à court ou moyen terme. Le Groupe n'a également aucune exposition directe en terme de recherche et développement. Néanmoins, bien que ce conflit n'ait pas d'impacts significatifs sur la performance du Groupe, ce dernier ne peut, à ce stade, présager des conséquences macroéconomiques de cette situation géopolitique et de son évolution sur sa performance future.

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 2021 et 31 décembre 2020 de (43,8) 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 préclinique, des frais généraux et administratifs liés aux activités de la Société.

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

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

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

Un nouvel amendement à l'accord de financement obligataire a été signé le 30 novembre 2021. Par cet amendement, la période durant laquelle seuls les intérêts sont payés a été étendue de 18 mois jusqu'en juillet 2023 (contre janvier 2022 précédemment) et la date d'échéance du prêt a été reportée de 18 mois jusqu'au 1^{er} janvier 2026. De plus, la Société a la possibilité d'étendre pour 6 mois supplémentaires la période de paiement des seuls intérêts et la date d'échéance du prêt, soit respectivement jusqu'en janvier 2024 et juillet 2026, si l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 atteint son critère d'évaluation principal de non-infériorité par rapport au latanoprost et ce, avant le premier juillet 2023. Ces modifications s'appliquent à 70 % du capital restant dû, hors acompte de 0,6 million d'euros (le « Prêt à Terme »). Le taux d'intérêt reste inchangé.

3,3 millions d'euros du capital restant ont été émis sous forme d'obligations convertibles (le « Prêt Convertible »). Ce prêt convertible est à échéance du 1^{er} janvier 2026, avec le même taux d'intérêt de 9,25 % par an, payable en numéraire. Le Prêt Convertible est garanti par les sûretés en place pour le Prêt à Terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions à la discrétion de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) et ce jusqu'à la date d'échéance du 1^{er} janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 euros. Si Kreos n'a pas converti les obligations à l'échéance du Prêt Convertible, le montant total du Prêt Convertible sera alors intégralement dû en un seul versement. Si Kreos convertit les obligations, les actionnaires existants s'en trouveraient diluées.

Les 1,8 millions d'euros restants ont été émis sous forme de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle du prêt convertible et avec une prime

supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos soit de 1,75 fois le montant initial.

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

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

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

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 est libellée en dollars américains. Au cours de l'exercice 2021, environ 66.40% des dépenses opérationnelles (55,8% en 2020) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe, notamment au travers du contrat de licence mondial accordé à Bausch pour VYZULTA + Lomb et du contrat de licence sur le marché américain accordé à EYEVANCE pour ZERVIATE pour lesquels le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape respectifs d'un montant net jusqu'à 165 millions de dollars pour VYZULTA et d'un montant de 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. Pour VYZULTA, le premier paiement d'étape lié aux ventes (montant net de 5 millions de dollars, déduction faite des paiements dus à Pfizer - voir section 5.2.1) est dû lors de l'atteinte de ventes nettes de VYZULTA de 100 millions de dollars et rien ne garantit que ce montant ou tout autre montant sera atteint. Pour ZERVIATE, un règlement de 30 millions de dollars du paiement d'étape est lié à des objectifs de vente annuels de 100 millions de dollars ou plus.

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 €13 487 149 au 31 décembre 2021, 32% 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.

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 ophtalmique innovante et brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone développée pour la sécheresse oculaire.

La Société a achevé 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 en 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 en 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 environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. La gestion d'une étude clinique multi-pays est plus complexe que dans un seul pays. L'étude Denali comprend également une étude de sécurité à long terme avec la participation de patients recrutés aux Etats-Unis et en Chine.

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

La Société a également achevé une étude clinique de phase 2b, l'étude Mississippi, initiée en décembre 2020 pour le NCX 4251 pour le traitement des épisodes aigus de blépharite dont les résultats ont été annoncés en septembre 2021. L'étude Mississippi n'a pas atteint le critère d'évaluation principal visant à démontrer une guérison complète des signes (rougeur de la paupière , présence de débris sur la paupière) et du symptôme (inconfort palpébral) de la blépharite ainsi que les critères d'évaluation secondaires d'efficacité. Suite à des résultats *post hoc* encourageants de l'étude Mississippi et à une réunion positive avec la FDA américaine, la Société a pris la décision d'axer le développement futur du NCX 4251 sur la sécheresse oculaire. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Les activités restantes de développement pharmaceutique, non clinique et clinique du NCX 4251 n'étant pas encore financées, la Société n'a pas prévu de calendrier pour démarrer ces dernières activités. 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.

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

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

Les études cliniques ou d'autres activités de développement peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox 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 d'autres territoires en dehors des Etats-Unis et de la Chine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 ou en complément de produits existants.

Il est probable que de nouveaux développements vont se poursuivre dans l'industrie de la santé et dans les instituts de recherche publics et privés. Outre le développement de produits plus sûrs, plus efficaces et moins onéreux que ceux développés ou commercialisés par Nicox, ses concurrents peuvent fabriquer et commercialiser leurs produits dans de meilleures conditions. De plus, les développements technologiques rapides des concurrents, incluant de nouveaux produits développés pendant le développement des candidats médicaments de Nicox, pourraient rendre les produits de Nicox obsolètes avant qu'ils ne puissent devenir

commercialement viables. Dans certains domaines thérapeutiques ciblés par les produits et candidats médicaments de Nicox tels que la sécheresse oculaire et la conjonctivite allergique, les produits peuvent très rapidement être d'abord prescrits uniquement sur ordonnance puis être vendus sans ordonnance, ce qui peut avoir un impact significatif sur le marché disponible pour les produits et candidats médicaments de Nicox.

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). Dans certains pays, en particulier aux États-Unis, l'utilisation des produits Nicox peut être contrainte par la nécessité pour un patient d'essayer d'abord un produit alternatif généralement moins cher, avant de se voir prescrire un produit Nicox. Dans certains cas, le médecin peut être amené à devoir justifier de façon explicite la prescription du produit Nicox afin que le patient puisse bénéficier d'un remboursement. Le remboursement peut être refusé par la société assurant le remboursement.

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 l'approbation et les dénominations, peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;
- les produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle industrielle ou leur production à l'échelle industrielle peut s'avérer trop couteuse ;
- les produits peuvent ne pas être rentables en raison de leur coût de fabrication, de distribution et/ou de leur prix de vente tel qu'imposé par les autorités réglementaires compétentes ;

- les produits pourraient ne pas obtenir d'accord de remboursement dans certains pays ce qui pourrait compromettre leur potentiel commercial dans certains territoires ;
- il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation de ses produits ;
- les produits pourraient ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tiers ;
- des tiers peuvent commercialiser des produits similaires présentant un rapport bénéfice/risque supérieur ou à un prix plus compétitif ; et
- un effet secondaire ou un problème qualité de fabrication peut apparaître à tout moment pour un produit commercialisé, ce qui pourrait entraîner la restriction ou le retrait des autorisations réglementaires pour ce produit.

La mise sur le marché d'un produit pharmaceutique ne peut intervenir qu'après avoir franchi avec succès l'ensemble des étapes de développement prévues par la réglementation applicable dans le territoire concerné. Ce risque concerne, à court terme, les produits VYZULTA et ZERVIATE. S'agissant de VYZULTA, ce produit est actuellement commercialisé, par le partenaire exclusif mondial de Nicox, Bausch + Lomb, aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine. VYZULTA a été approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis. Cependant, il n'existe aucune certitude que ce produit pourra être ou sera commercialisé dans d'autres territoires. Alors que ZERVIATE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain Eyevance Pharmaceuticals (une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Ltd), ce produit pourrait ne jamais être commercialisé dans d'autres territoires. S'agissant des candidats médicaments, le risque lié à leur mise sur le marché existera à une date ultérieure compte tenu de leur étape de développement actuel.

3.2.8 Risques liés aux contraintes réglementaires

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

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

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

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

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

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

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

Les facteurs de risque abordés ici sont basés sur l'environnement réglementaire à la date du présent document. Les exigences réglementaires peuvent être modifiées par les organismes de réglementation, ce qui peut avoir un impact soit sur la capacité de commercialiser des produits déjà approuvés sur le territoire concerné, soit sur les coûts et les délais de développement des candidats médicaments. Un exemple est le récent changement de position de la FDA américaine sur les dispensateurs ophtalmiques, qui sont désormais considérés comme un dispositif médical, comme indiqué dans la section 3.2.4. Spécifiquement, la FDA américaine a déterminé que le libellé dans la section 21 CFR 200.50(c) (CFR, *Code of Federal Regulations*), indiquant que les bains oculaires, les compte-gouttes et les dispensateurs ophtalmiques sont réglementés comme médicaments lorsqu'ils sont emballés avec d'autres médicaments, est désormais obsolète, car ils répondent à la définition de « dispositif ».

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

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

VYZULTA® est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est le NO, qui a été développé pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis de VYZULTA, déposée par le partenaire

exclusif mondial de Nicox, 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, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan, en Ukraine, et a aussi été approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis

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

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

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

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

Nicox doit contractuellement recevoir de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes de 6 % à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer (voir section 5.2.1 « principaux accords de collaboration » du présent document d'enregistrement universel pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb lesquelles sont fonction du succès commercial de VYZULTA aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Mexique, à Hong Kong, au Qatar, à Singapour, à Taiwan, en Thaïlande, en Turquie, en Ukraine et dans les Emirats arabes unis et dans tout autres territoires où il pourrait être 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'investissement continu de Bausch + Lomb dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié ;
 - 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 mises sur le marché locales. A notre connaissance, il n'a pas été déposé de demandes de mise sur le marché en Europe ou au Japon et Nicox n'est pas informé de projets en ce sens. Il ne peut par ailleurs être garanti que de telles demandes de mise sur le marché seraient approuvées. L'absence d'autorisation de mise sur le marché du VYZULTA en dehors des Etats-Unis, du Canada, de l'Argentine, du Brésil, de la Colombie, de la Corée du Sud, de la Jordanie, du Mexique, de Hong Kong, du Qatar, de Singapour, de Taiwan, de la Thaïlande, de l'Ukraine et des Emirats arabes unis 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)

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

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

En septembre 2017, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals (une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Ltd) pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Toutes les responsabilités de fabrication et règlementaires de même que les décisions pour le lancement commercial aux Etats-Unis incombent à Eyevance. Eyevance a lancé ZERVIATE dans une présentation unidose aux États-Unis en mars 2020 et

prévoit un lancement dans une présentation multidoses dans le futur. L'autorisation réglementaire dans de nombreux pays en dehors des États-Unis et d'autres marchés importants est basée sur les autorisations de la FDA américaine. Par conséquent, les programmes de développement en dehors des États-Unis pourraient être affectés de façon négative par le retard dans la mise à disposition de la présentation multidose de l'unité commerciale et leurs risques de développement pourraient augmenter.

En mars 2019, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE dans un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan ou le marché chinois. En mars 2020, l'accord a été amendé allouant à Ocumension une extension des droits exclusifs de ZERVIATE dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Une étude de phase 3 conduite en Chine par Ocumension a été achevée en février 2022 pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

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, l'accord a été étendu au Vietnam en février 2022.

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

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

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

- La Société n'envisage pas de commercialiser directement ZERVIATE dans aucun pays et ne peut donc garantir que le ZERVIATE rencontrera un succès commercial. Les partenaires potentiels évaluent l'environnement réglementaire et commercial concernant les produits pour la conjonctivité allergique, ainsi que les coûts potentiels d'approbation et de commercialisation de ZERVIATE. La Société ne peut garantir que ces évaluations seront positives et que toute évaluation positive conduira à la signature d'un accord. Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de ZERVIATE, ces conditions pouvant limiter le marché potentiel, retarder le lancement et/ou réduire le niveau des ventes et la rentabilité du produit ;
- Le succès commercial de ZERVIATE sera tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :
 - La disponibilité commerciale du produit dans un calendrier dans des quantités suffisantes pour soutenir son lancement commercial
 - le maintien et le développement de capacités de production commerciales permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;
 - aux Etats-Unis, l'obtention par Eyevance d'un remboursement à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIATE sera lancé dans d'autres pays ;

- aux Etats-Unis, l'investissement continu de Eyevance dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIATE sera lancé dans d'autres pays ;
- 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.
- L'évolution du marché de la conjonctivite allergique, par exemple le lancement de génériques équivalents aux produits de marque moins chers et les commutations entre les traitements de prescriptions et en vente libre, déjà disponibles aux États-Unis, qui pourraient avoir un impact significatif sur les futures ventes potentielles.

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 inexisteante, 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. Risques liés à la dépendance vis-à-vis des tiers

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

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

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

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

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

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

Pour optimiser ses chances de mettre des produits sur le marché avec succès, il peut être préférable pour Nicox de conclure des accords de collaboration avec des sociétés tierces, notamment avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, EyeVance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical, ITROM Pharmaceutical Group et Laboratorios Grin pour ZERVIATE et Ocumension Therapeutics pour ZERVIATE, NCX 4251 et NCX 470.

La Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir les accords de collaboration en vigueur, de conclure de nouveaux accords dans le futur à des conditions acceptables, ni que ces accords produiront les résultats espérés.

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

collaboration peut également provoquer un impact négatif sur l'image de la Société et sur le cours de l'action de la Société.

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

Nicox dépend également de consultants externes et de sous-traitants (tels que des chercheurs universitaires, des médecins spécialistes et des organismes de recherche clinique et pré-clinique) pour le développement de ses produits. Les accords de la Société avec de tels consultants et sous-traitants peuvent comporter des clauses de limitation de responsabilité au bénéfice du cocontractant, de sorte que la Société pourrait ne pas être en mesure d'obtenir la réparation de l'entier préjudice qu'elle est susceptible de subir en cas de défaillance du cocontractant. La concurrence en matière d'accès à ces consultants est élevée, et la Société ne peut garantir qu'elle sera en mesure de maintenir ses relations actuelles dans des conditions acceptables sur le plan commercial. En général, les cocontractants peuvent résilier leur contrat à tout moment.

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

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

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

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

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

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

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

Dans le cas où le prix de fabrication de produits, ou le coût de matières premières nécessaires à leur fabrication s'avérait plus élevé que prévu ou venait à croître de manière significative, cela pourrait affecter les perspectives commerciales de ces produits ou la marge du Groupe. Dans ces circonstances, le Groupe pourrait être amené à interrompre le développement ou la vente de ces produits ce qui pourrait avoir des conséquences sur la situation financière ou les perspectives du Groupe.

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

3.4 Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

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

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

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

Par conséquent, Nicox ne peut garantir :

- qu'elle développera de nouvelles inventions brevetables, ou que ses brevets permettront de développer des produits ayant une rentabilité commerciale ;
- que les brevets déposés seront délivrés ;
- si ces brevets sont délivrés, qu'ils ne seront pas contestés, annulés ou déclarés inopposables ;
- que des tiers n'initieront pas des manœuvres leur permettant de développer des produits qui n'entrent pas dans le champ de protection de ses brevets ; ou

- que les produits qu'elle développe ou qu'elle pourrait prendre en licence ou acquérir ne contrefont 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 de brevet jusqu'en 2030), le ZERVIATE (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032, au Japon, au Canada et en Europe jusqu'en 2030), le NCX 470 (protection mondiale pour le brevet couvrant sa composition de matière jusqu'en 2029 avec une potentielle extension d'une durée pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe et protection pour le brevet couvrant sa formulation jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine), et le NCX 4251 (protection mondiale par un brevet expirant en 2033 et jusqu'en 2040 par la délivrance de brevets européen et japonais supplémentaires) pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sa situation financière (se référer aux sections 5 « Aperçu des activités » et 7 « Examen de la situation financière » du présent document d'enregistrement universel pour des informations complémentaires).

3.4.3 Contentieux et défense des droits liés aux brevets

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

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

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

3.4.4 Violations possibles des brevets de tiers

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

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

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

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

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

3.4.6 Risques liés à la protection des marques

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

3.4.7 Salariés, consultants et sous-traitants

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

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

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

3.5.1 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.6 Risques liés aux procédures judiciaires et administratives

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

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022.

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. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. Suite à de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite.

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 2021 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 2021 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 2021, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à 264 322 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 2021.

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 Directeur Général 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 responsabilité sociale, sociétale et environnementale

Le Comité assiste le Conseil dans la supervision des aspects sociaux, sociétaux et environnementaux des activités de la Société. Sa mission consiste à examiner les questions sociales, sociétales et environnementales et à réfléchir aux axes d'amélioration, notamment pour permettre au Conseil de réfléchir au partage de valeur et à l'équilibre entre le niveau de rémunération de l'ensemble des collaborateurs, la rémunération de la prise de risque de l'actionnaire et les investissements nécessaires à la pérennité de l'entreprise.

Le Comité 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 Directeur Général est actuellement composé de cinq 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 capacité des fournisseurs et prestataires de service, dans un but de garantie de la conformité aux exigences applicables.

La Direction financière

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

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

3.8.4 La diffusion de l'information en interne

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

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

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

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

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

3.8.5 La gestion des risques

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

Le document d'enregistrement universel

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

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

Évaluation de la gestion des risques

Au cours de l'année 2021 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 2021, 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 et de Nicox Research Institute Srl, sont tenues en interne. La comptabilité de Nicox Ophthalmics Inc. est confiée 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 2021, comme des entités significatives aux regards des seuils fixés par eux.

Par ailleurs au 31 décembre 2021, la gestion de la paie est sous-traitée pour l'ensemble du Groupe.

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 tous les trimestres, dans le cadre d'une procédure d'arrêté comptable, un reporting opérationnel. 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 trimestriel, 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).

3.8.6.1.3 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 en application depuis 2018.

3.8.7 Les systèmes d'information

Au cours de l'année 2021, 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 2021.

Périmètre comptable et financier

Le Groupe n'a pas réalisé en 2021 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 2021 en matière de Contrôle Interne et de gestion du Système Qualité

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 Assurance Organization.

L'activité Qualité recouvre l'ensemble des opérations du groupe (recherche et développement, fabrication).

Au 31 décembre 2021, le système qualité est déployé sur l'ensemble des sites et filiales.

En 2021 un Manuel Qualité et une politique Qualité ont été validés par la Direction, et sont actuellement implémentés sur le portail qualité et accessible à tous les employés.

Nicox est toujours dans une démarche d'amélioration continue de ses process, et s'investit pour mettre à jour ses procédures et optimiser le travail des équipes.

3.8.8.3.2 Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés dans le domaine informatique en 2021 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 2021, la société a développé une base de données pour automatiser la gestion et le suivi des options de souscription d'actions et d'actions gratuites attribuées aux salariés du Groupe. L'objectif de cette base de données est de fiabiliser la communication financière sur les options de souscription d'actions et les actions gratuites. Cette base de données a été mise en production en février 2022 et a été utilisée pour les comptes clos au 31 décembre 2021. En 2021, la Société a également amélioré la base de données de gestion des commandes de biens et de service avec l'introduction de la notion de référence budgétaire pour chaque dépense et le suivi par commande de la consommation du budget et du restant à consommer.

3.8.8.4.2 Architecture réseaux et sécurité informatique

En 2021, 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

Les prestataires de service (développement non clinique, développement pharmaceutique, développement clinique, fabrication de substances actives et de produits finis, conditionnement secondaire) sont audités en routine tous les 2 ans, sauf si un audit d'urgence (*for cause*) avant la date anniversaire est nécessaire, ou si après analyse de risque, il est décidé par l'AQ et les équipes techniques que l'audit peut être reporté dans le temps. Dans ce cas une note interne est rédigée. Deux (2) Audits Externes ont été réalisés en 2021 concernant des activités sous-traitées en 2021 par les filiales du Groupe.

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL, RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2021 DEPOSE A L'AMF LE 29 AVRIL 2022

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.

EXTRAIT DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL, RAPPORT FINANCIER ANNUEL, RAPPORT DE GESTION DE NICOX DE L'EXERCICE 2021 DEPOSE A L'AMF LE 29 AVRIL 2022

5 PRINCIPALES ACTIVITES

5.1 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 en cours) et l'autre dans la sécheresse oculaire (une étude clinique de phase 2b achevée dans la blépharite avec une analyse *post hoc* dans la sécheresse oculaire), un candidat médicamenteux en développement préclinique 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 trimestre 2023. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.
- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en développement pour les patients atteints de sécheresse oculaire. Une étude clinique de phase 2b dans la blépharite, l'étude Mississippi, a été achevée avec une analyse *post hoc* réalisée dans la sécheresse oculaire. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Les activités restantes de développement pharmaceutique, non clinique et clinique du NCX 4251 n'étant pas encore financées, la Société n'a pas prévu de calendrier pour démarrer ces dernières activités.
- NCX 1728, un candidat médicamenteux en développement préclinique sélectionné parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, en cours d'étude pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO.
- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine. VYZULTA est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis.

- ZERVIATE®, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale de la société Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Le partenaire chinois exclusif de Nicox, Ocumention Therapeutics, pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Chine et dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans d'autres territoires.

Le principal candidat médicament de Nicox, NCX 470, utilise la même technologie que VYZULTA, produit de Nicox commercialisé licencié à un partenaire, qui s'appuie sur l'expertise exclusive de la Société pour développer de nouvelles molécules brevetables, des nouvelles entités moléculaires (NMEs), qui libèrent du NO. Le NO est une petite molécule messager naturelle bien connue qui cible une enzyme intracellulaire, la guanylate cyclase soluble (sGC). Le NO, présent dans les tissus oculaires, joue un rôle essentiel dans la régulation de la PIO. Une entité donneuse de NO peut être liée avec d'autres agents pharmaceutiques pour augmenter son efficacité dans la réduction de la PIO. La libération de NO et l'activation de la sGC qui en découle est l'un des mécanismes qui, selon la Société conduit à la réduction de la PIO par les nouvelles molécules de Nicox. L'ajout de NO à des molécules bien connues telles que les analogues de prostaglandine (PGAs), la classe de médicaments la plus couramment prescrite dans la réduction de la PIO, ajoute un potentiel second mécanisme d'action et Nicox estime qu'il pourrait permettre à certains des produits ou des candidats médicaments de la Société de réduire davantage la PIO que la molécule parente seule. 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, dont le développement est issu de la propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO de la Société, est le principal candidat médicament de Nicox. NCX 470, une nouvelle entité moléculaire (NME), est un 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 en juin 2020 la première étude clinique de phase 3, l'étude Mont Blanc, qui vise 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 internationale, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, qui vise 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 qui comprenait également la dose 0,065% de NCX 470. L'évaluation de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2^{ème} semaine, à la 6^{ème} semaine et au 3^{ème} mois. Environ 670 patients devraient être randomisés au cours de l'étude Mont Blanc dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et dans un site clinique en Chine. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023.

En novembre 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la deuxième étude clinique de phase 3, l'étude Denali, financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation du NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est. La partie chinoise de l'étude Denali a été initiée en décembre 2021. L'étude Denali, 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 comprend également une étude de sécurité à long terme, 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. L'étude 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 ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

Dans une étude clinique de phase 2 Dolomites, multicentrique, de dose-réponse, menée aux Etats-Unis, la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,065% a démontré une non-infériorité et une supériorité statistique, sur la base du plan d'analyse statistique pré-spécifié de réduction de la PIO diurne moyenne au 28^{ème} jour, par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005%, le leader du marché américain en termes de prescriptions d'analogues de prostaglandine.

Les molécules du VYZULTA et le NCX 470, découvertes avec notre plateforme de recherche, 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 (humour aqueuse) tant par la voie primaire ou conventionnelle, via le réseau trabéculaire, que par la voie secondaire ou non-conventionnelle, via le réseau uvéoscléral. L'écoulement par la voie primaire pourrait être augmenté par le NO libéré par le NCX 470 via l'activation de la sGC et la relaxation du réseau trabéculaire alors que l'écoulement par la voie secondaire pourrait être accru par l'activation par le bimatoprost libéré par le NCX 470 des récepteurs FP. Par ailleurs, des études exploratoires sur le NCX 470 dans un modèle non clinique de lésions de cellules rétiniennes induites par l'endothéline-1 (ET-1) ont étudié les effets protecteurs potentiels du NCX 470 sur la rétine et la tête du nerf optique. Les résultats suggèrent que le NCX 470 améliore la perfusion oculaire et la fonction rétinienne dans des yeux lésés par rapport au véhicule et que, par conséquent, le NCX 470 pourrait avoir des effets thérapeutiques en plus de la réduction de la pression intraoculaire.

Les connaissances clé acquises lors de nos recherches sur les donneurs de NO purs sont appliquées à des groupements donneurs de NO liés à d'autres composés de classes thérapeutiques différentes, non PGAs, dans le but de renforcer les effets modulés par le NO. Le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le 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'activité inhibitrice de la phosphodiestérase-5 (PDE-5). Il a été démontré que l'activité inhibitrice de la PDE-5 renforce à la fois l'efficacité et la durée des effets modulés par le NO. Cette classe de molécules est en cours d'évaluation pour un développement dans la réduction de la PIO et dans certaines maladies de la rétine.

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 en développement comme traitement topique administré sur le bord des paupières pour les patients atteints de sécheresse oculaire. Le propionate de fluticasone, principe actif du NCX 4251, est un corticostéroïde bien établi, commercialisé depuis plus de vingt ans dans plusieurs indications non ophtalmologiques, dont l'asthme et la rhinite allergique. Le propionate de fluticasone a une affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes environ dix fois supérieure à celle de la dexaméthasone, un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. Le propionate de fluticasone n'a pas encore été approuvé pour une utilisation ophtalmique topique. Le NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1%, administré une fois par jour, contre un groupe témoin, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite a été évalué dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi. Le principal critère d'évaluation de l'étude Mississippi était la proportion de patients obtenant au Jour 15 une guérison complète des trois signes et symptômes caractéristiques de la blépharite: rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière et inconfort palpébral ainsi que deux critères secondaires d'évaluation axés sur les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. L'étude n'a pas atteint les critères d'évaluation principal ou secondaires d'efficacité. Cependant, une analyse *post hoc* des données suggèrent une efficacité du NCX 4251 dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire, chez des patients présentant une gravité plus importante (modérée à sévère) des signes et symptômes clé de sécheresse oculaire. Les résultats de l'étude Mississippi ont été annoncés en septembre 2021. Suite à l'analyse *post hoc* et à une réunion positive avec la FDA américaine le développement du NCX 4251 est maintenant axé sur la sécheresse oculaire. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Les activités restantes de développement pharmaceutique, non clinique et clinique du NCX 4251 n'étant pas encore financées, la Société n'a pas prévu de calendrier pour démarrer ces dernières activités.

Produits

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

ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, le deuxième produit de Nicox approuvé par la FDA américaine, est une nouvelle formulation de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois sous la forme d'un collyre. ZERVIATE, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est le premier traitement topique pour les allergies oculaires à utiliser la cétirizine, principe actif du ZYRTEC®, un antihistaminique oral bien établi, qui est commercialisé depuis plus de vingt ans. La Société estime que l'efficacité et le profil de sécurité de la cétirizine orale, bien identifiés par les praticiens, favoriseront l'adoption de la solution ophtalmique ZERVIATE. En 2017, Nicox a accordé à Eyevance Pharmaceuticals les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis et lui a transféré l'autorisation de mise sur le marché américain. ZERVIATE est commercialisé par Eyevance aux Etats-Unis depuis mars 2020. ZERVIATE fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour son développement et sa commercialisation sur les marchés chinois et de la majorité d'Asie du Sud-Est. En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données utilisées par la FDA américaine pour l'approbation de ZERVIATE aux États-Unis pourrait être suffisante pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs avec Samil Pharmaceutical en Corée du Sud et au Vietnam, avec ITROM Pharmaceutical Group dans les Etats Arabes du Golfe et avec Laboratorios Grin au Mexique.

Marché des produits ophtalmiques

Les traitements actuels du glaucome à angle ouvert et de l'hypertension oculaire sont dominés par deux classes de médicaments, les analogues de prostaglandine topiques et les bêtabloquants topiques, diverses combinaisons ayant été introduites au cours des vingt dernières années. Depuis que les analogues de prostaglandine ont commencé à remplacer les bêtabloquants topiques comme les agents

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

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

Le marché de la sécheresse oculaire comprend des produits pharmaceutiques délivrés sur ordonnance pour un usage chronique ou à court terme ainsi qu'une part importante de larmes artificielles délivrées sans ordonnance. Le principal mode de traitement pharmaceutique est par action anti-inflammatoire. Certains produits délivrés sur ordonnance pour un usage à court terme sont utilisés en association avec les traitements chroniques, au début du traitement, lorsque le traitement chronique met du temps à agir, ou comme traitement d'appoint en cas d'exacerbations chez les patients déjà sous traitement chronique. Un nombre important de corticostéroïdes génériques sont utilisés pour un usage à court terme, et le principal traitement chronique de spécialité (Restasis) vient de devenir disponible en tant que générique.

Selon IQVIA Health Analytics, les ventes mondiales de produits ophtalmiques ont atteint 24,3 milliards de dollars en 2020 et augmentent à raison de 6% par an depuis 2015. Aux Etats-Unis seuls, les ventes de produits ophtalmiques ont atteint 11,1 milliards de dollars en 2020 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 6,0 milliards de dollars, sur le marché mondial de 24,3 milliards de dollars pour les médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes des traitements pour le glaucome ont généré un total de 3,0 milliards de dollars en 2020, avec un taux de croissance annuel de 6% depuis 2015 et représentant 27% des 11,1 milliards de dollars générés au total par les ventes de médicaments ophtalmiques en 2020 aux Etats-Unis. Il est estimé que le marché mondial du traitement de la sécheresse oculaire représenterait plus de 5 milliards de dollars et le marché actuel des prescriptions aux États-Unis est d'environ 3,8 milliards de dollars (selon Bloomberg). Par ailleurs, les traitements topiques disponibles sur prescription pour les allergies oculaires ont généré environ 400 millions de dollars en 2020 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 des compositions pharmaceutiques et des méthodes d'utilisation de ses candidats médicaments. La Société a des couvertures par brevets pour VYZULTA aux Etats-Unis (jusqu'en 2025 avec une possible extension de la durée de la protection jusqu'en 2030, une éligibilité à une extension de la durée de la protection a été confirmée par l'Office Américain des Brevets et des Marques

(*United States Patent and Trademark Office*, USPTO), pour ZERVIATE (aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032, en Europe, au Japon et au Canada jusqu'en 2030), et pour ses candidats médicaments, le NCX 470 (protection mondiale pour le brevet couvrant sa composition de matière aux Etats-Unis jusqu'en 2029 avec une potentielle extension de la durée de la protection pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe et protection pour le brevet portant sur la formulation jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine) et le NCX 4251 (protection mondiale par brevets jusqu'en 2033 et en 2040 par la délivrance de brevets européen et japonais supplémentaires). Ces dates n'incluent pas de potentielles extensions de brevets qui seraient disponibles.

Au 31 décembre 2021, Nicox employait 30 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.

5.1.1 Les principaux atouts de la Société

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

- Son portefeuille à un stade avancé de développement clinique, qui comprend des traitements répondant à des besoins médicaux insuffisamment ou non satisfaits en ophtalmologie, dont le glaucome et la sécheresse oculaire ;
- Sa plateforme de recherche reconnue de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) qui, selon la Société, fournit un avantage concurrentiel pour la découverte de candidats médicaments innovants pour le traitement de la réduction de la pression intraoculaire (PIO), comme validé par VYZULTA et démontré ensuite par les résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites pour le NCX 470. Le NCX 1728 est également issu de cette plateforme de recherche ;
- Ses produits commercialisés aux Etats-Unis, VYZULTA (également commercialisé dans certains autres territoires en dehors des Etats-Unis) et ZERVIATE qui pourraient tous deux potentiellement obtenir une autorisation de commercialisation dans d'autres pays pour lesquels les données relatives aux deux produits soumises à la FDA américaine sont suffisantes et où de nouvelles données peuvent être générées pour obtenir une approbation ;
- Sa capacité démontrée à nouer des partenariats réussis avec, à la fois des sociétés biopharmaceutiques leaders sur le marché, tel que le démontre l'accord de concession de licence mondial exclusif avec Bausch + Lomb pour VYZULTA, des collaborations de développement régionaux, tels que le démontrent les accords de licence exclusifs avec la société d'ophtalmologie chinoise, Ocumension Therapeutics, ainsi que des partenariats de commercialisation, tels que le démontrent les accords de concession de licence avec Eyevance Pharmaceuticals, Samil Pharmaceutical, ITROM Pharmaceutical Group et Laboratorios Grin ;

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

5.1.2 Stratégie de la Société

Nicox prévoit de garder le maximum d'options ouvertes en conservant les droits sur ses nouvelles thérapies pour les maladies oculaires dans des territoires clé, tels que les États-Unis et l'Europe, car la Société crée de la valeur en faisant progresser leur développement, en maintenant le potentiel d'un commercialisation direct, en octroyant des accords de licence pour certains territoires et par la croissance au travers de transactions stratégiques. La stratégie de la Société est soumise à l'obtention de financements suffisants ou complémentaires si nécessaire, particulièrement pour le NCX 4251 et le NCX 1728.

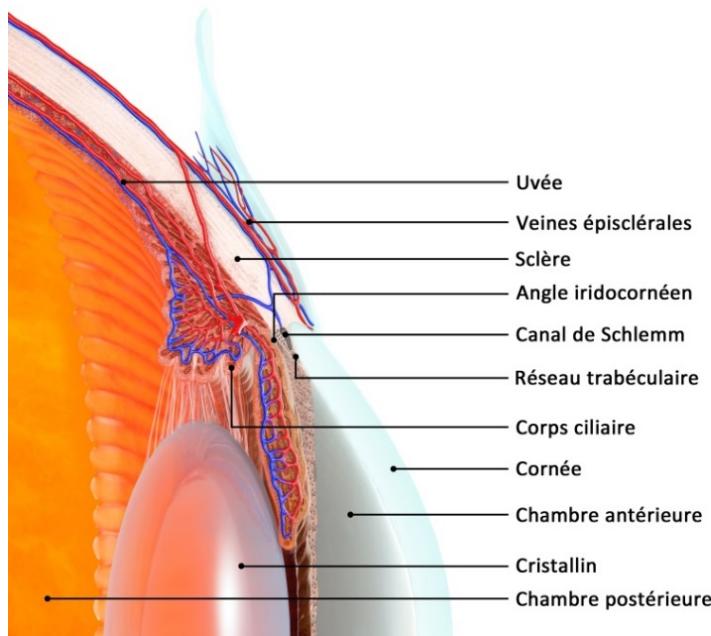
Les éléments clé de sa stratégie sont les suivants :

- ***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 en phase 3 pour le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire et le NCX 4251 pour la sécheresse oculaire.
- ***Optimiser le développement au travers de partenariats.*** Nicox cherche à optimiser le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments au travers de collaborations nationales, 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.
- ***Démontrer la valeur de son portefeuille à un stade précoce de développement.*** Nicox prévoit d'avancer à un stade pré-clinique le développement du NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (PDE-5) donneur de NO, le premier composé sélectionné parmi une nouvelle classe de composés entièrement basés sur une activité modulée par le NO.
- ***Maximiser la valeur de ZERVIATE à travers des partenariats.*** ZERVIATE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain exclusif, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Co., Ltd. Nicox a également conclu des accords de concession de licence exclusifs pour ZERVIATE avec Ocumension Therapeutics sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est, avec Samil Pharmaceutical en Corée du Sud et au Vietnam, avec ITROM Pharmaceutical Group pour les Etats Arabes du Golfe et avec Laboratorios Grin

pour le Mexique. Comme pour VYZULTA, cette stratégie permettrait à la Société d'exploiter ses ressources internes de façon efficace tout en générant un bénéfice financier significatif au travers de paiements d'étape et de redevances. La Société est actuellement à la recherche de partenaires pouvant obtenir l'approbation de ZERVIATE et l'autorisation de mise sur le marché dans d'autres pays en dehors des Etats-Unis.

5.1.3 Informations sur l'œil

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



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

5.1.4 Le portefeuille de la Société

Nicox estime avoir un portefeuille solide dans le glaucome et vaste dans des pathologies oculaires du segment antérieur (le devant de l'œil) avec deux produits commercialisés, un candidat médicamenteux en phase 3 de développement clinique, un candidat médicamenteux en phase 2 de développement clinique ainsi qu'un candidat à un stade préclinique de développement.



Présentation générale

Le portefeuille de Nicox comprend des candidats médicamenteux 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 médicamenteux ciblant la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire sont issus de sa propre plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO). La Société cible également la sécheresse oculaire avec le développement d'une formulation innovante et brevetée d'une molécule d'usage bien établi, utilisée précédemment dans d'autres indications et domaines thérapeutiques.

Le portefeuille de Nicox comprend également deux produits commercialisés ; VYZULTA commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine par le partenaire mondial exclusif Bausch + Lomb, et est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et dans les Emirats arabes unis, 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 naturelle bien connue qui cible une enzyme intracellulaire, la sGC qui convertit la guanosine triphosphate en un messager secondaire la guanosine monophosphate cyclique (cGMP). Cette machinerie cellulaire qui synthétise le NO endogène est présente dans les tissus oculaires, de même que d'autres molécules impliquées dans la cascade de signalisation du NO via l'activation de la sGC. L'augmentation, NO stimulé, de la concentration en cGMP dans le réseau trabéculaire conduit à la séquestration du calcium intracellulaire, à la relaxation de ce réseau trabéculaire et, par conséquent, à l'augmentation du flux d'humeur aqueuse sortant du segment antérieur de l'œil par la voie de drainage primaire ou conventionnelle (via le réseau trabéculaire, canal de Schlemm, veines aqueuses, et veines épisclérales). Tous les mécanismes précédemment décrits pourraient conduire à la réduction de la PIO. L'effet du NO sur la cascade de signalisation de la sGC pourrait être intensifié ou prolongé par les stimulateurs de la sGC qui interagissent de façon synergique avec le NO pour augmenter la production de cGMP. De plus, l'effet du NO pourrait être intensifié et/ou prolongé par les inhibiteurs de la phosphodiésterase-5 (PDE-5), qui inhibent la dégradation de la guanosine monophosphate cyclique (cGMP) générée lors de la stimulation par le NO. Des études ont montré que l'administration topique de donneurs de NO classiques tels que la nitroglycérine, le mononitrate d'isosorbide réduit la PIO, confortant ainsi le rôle du NO dans sa régulation. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert présentent des niveaux plasmatiques de marqueurs de NO inférieurs aux individus sans glaucome. Plusieurs études menées sur des modèles animaux ainsi que sur des patients atteints de glaucome ont montré que la libération de NO active la sGC et réduit la PIO.

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 médicamenteux en développement clinique, le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO 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 conception de ses molécules propriétaires possédant un double mécanisme d'action permettrait d'obtenir une efficacité de réduction de la PIO plus importante que les molécules agissant par un seul mode d'action. Sur la base de cette approche, son produit approuvé et licencié, VYZULTA®, la seule molécule donneuse de NO approuvée aux Etats-Unis pour une indication ophtalmique, et son candidat médicamenteux, NCX 470 qui est actuellement en développement clinique, sont composés d'un analogue de prostaglandine (PGA) parent et d'une entité donneuse de NO. NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO, a démontré une supériorité statistique sur le latanoprost, sur la base d'analyses statistiques pré-spécifiées de la 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 clinique 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 issu de sa propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO dans l'ophtalmologie.

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

Nicox a développé une position stratégique et scientifique de leader dans l'application thérapeutique de composés donneurs de NO, fondée sur sa propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO. En utilisant son expertise exclusive dans le développement de nouvelles molécules brevetables, qui sont de nouvelles entités moléculaires, NEMs, qui libèrent du NO, le centre de recherche de Nicox a généré des composés à fort potentiel et les a évalués dans des études non cliniques dans le domaine de l'ophtalmologie, développant un portefeuille de brevets significatif.

Nicox a concentré ses efforts en matière de recherche sur des pathologies oculaires dans lesquelles le NO pourrait jouer un rôle majeur dans le contrôle de la PIO. 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. Le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiésterase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le premier de cette nouvelle classe de composés dans laquelle les effets modulés par le NO sont renforcés par l'activité concomitante inhibitrice de la phosphodiésterase-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 de molécules a le potentiel d'être développée dans la réduction de la PIO et dans certaines maladies de la rétine.

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

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

La voie primaire ou voie conventionnelle étant connue pour être sensible à l'oxyde nitrique (NO), Nicox a cherché à créer un composé qui à la fois libérerait un analogue de prostaglandine ciblant la voie uvéosclérale ou voie secondaire par l'activation des récepteurs FP, et, en même temps, libérerait du NO

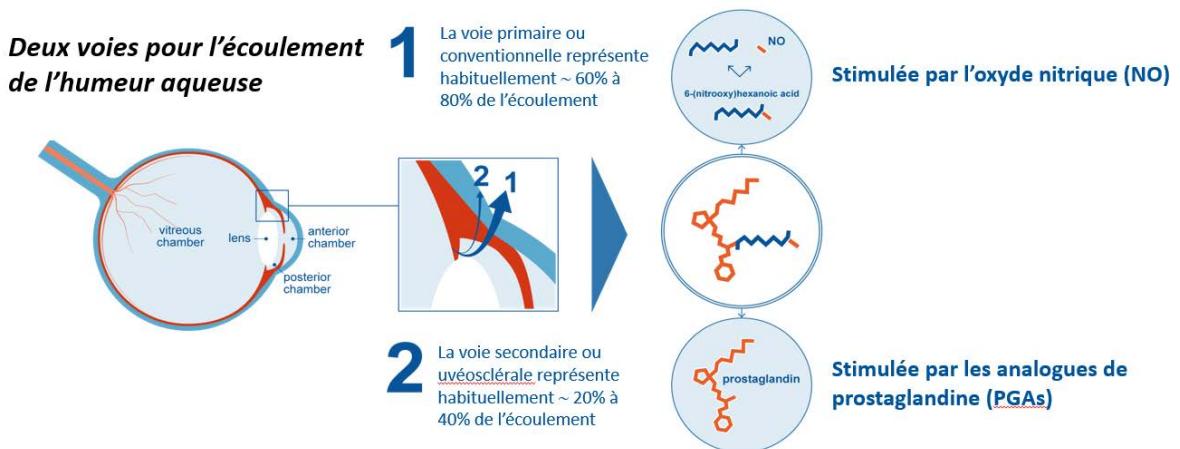
afin de stimuler la guanylate cyclase soluble (sGC) pour cibler la voie primaire ou voie conventionnelle, afin d'obtenir un mode d'action double innovant. C'est en étudiant ce mécanisme que le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) a été découvert dans le centre de recherche de Nicox. Le latanoprostène bunod est une version donneuse de NO d'un médicament existant, le latanoprost, qui appartient à la catégorie des analogues de la prostaglandine F2-alpha. Le latanoprostène bunod est métabolisé, après application sur la surface oculaire, d'une part en acide de latanoprost et d'autre part en un autre composé, qui est lui-même métabolisé pour libérer du NO.

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

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.



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, 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 l'une des trois causes principales au niveau mondial pouvant conduire à une cécité irréversible. Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire anormalement élevée dans l'œil, à une pression intraoculaire élevée (PIO) 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. Il est généralement admis que 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%. 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 enrayer. 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 et provoquer des douleurs. 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.

En 2020, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome s'élevaient à 6,0 milliards de dollars, sur les 24,3 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes de traitements ciblant le glaucome ont totalisé 3,0 milliards de dollars en 2020, ou 27% des

11,1 milliards de dollars du marché américain des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, 1,4 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 pharamcothérapies de première ligne actuellement approuvées pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

	XALATAN⁽¹⁾ (latanoprost 0.005%)	LUMIGAN⁽¹⁾ (bimatoprost 0.01%)	TRAVATAN Z⁽¹⁾ (travoprost 0.004%)	VYZULTA⁽²⁾ (latanoprostene bunod 0.024%)	ROCKLATAN⁽¹⁾ (latanoprost 0.005% et netarsudil 0.02%)
Réduction de la PIO	6 à 8 mmHg	Jusqu'à 7,5 mmHg (7 à 8 mmHg pour bimatoprost 0,03%)	7 à 8 mmHg	Jusqu'à 7 à 9 mmHg	6,8 à 9,2 mmHg supérieure au latanoprost ou netarsudil (1,58 mmHg supérieure au latanoprost 0,005% à 3 mois) ⁽³⁾
PIO moyenne de base du patient	24 à 25 mmHg	23,5 mmHg (26 mmHg pour bimatoprost 0,03%)	25 à 27 mmHg	26,7 mmHg	23,6 mmHg ⁽⁴⁾
Effets indésirables	Sensation de corps étranger 13%; kératite ponctuée 10%; picotements 9%; hyperémie conjonctivale 8%	Hyperémie conjonctivale 31% (45% pour bimatoprost 0,03%)	Hyperémie conjonctivale 30% à 50%	Hyperémie conjonctivale 6%; irritation oculaire 4%; douleur oculaire 3%; douleur à l'instillation 2%	Hyperémie conjonctivale 59%; douleur à l'instillation 20%; cornea verticillata 15%; hémorragie conjonctivale 11%

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

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

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

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

Pour les patients dont le glaucome n'est pas bien contrôlé avec un seul collyre d'analogues de prostaglandine, des thérapies d'appoint sont prescrites en plus des analogues de prostaglandine sous forme de second, troisième et quatrième collyres. Les thérapies d'appoint incluent des bêtabloquants, des alpha-agonistes, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des inhibiteurs de la rho kinase ou leurs combinaisons à doses fixes. À mesure que le nombre de médicaments augmente, l'observance par le

patient diminue et, par conséquent, une opportunité pour des traitements efficaces en une unique administration demeure. Les ventes totales de traitements d'appoint ont représenté un montant d'environ 1,6 milliard de dollars des 3,0 milliards de dollars de ventes de traitements ciblant le glaucome en 2020. 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 2020 environ 34,5 millions de prescriptions pour des médicaments traitant le glaucome ont été générées aux États-Unis.

Portefeuille de candidats médicaments

NCX 470 – principal candidat médicament de Nicox

NCX 470, une nouvelle entité moléculaire (NME), est formulé comme une solution ophtalmique 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 internationales (Etats-Unis - Chine) : 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 la plus couramment utilisée pour le traitement d'une PIO élevée 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 avec le NCX 470, la Société estime que, grâce à l'ajout de NO, le NCX 470 a le potentiel d'avoir une plus grande efficacité de 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 du NCX 470 sur le marché chinois. En mars 2020 les droits exclusifs d'Ocumension ont été étendus aux marchés de Corée et d'Asie du Sud-Est.

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

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

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

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

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

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

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

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 études non cliniques nécessaires à la soumission d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis.

En juin 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la première étude clinique de phase 3, l'étude Mont Blanc, qui vise 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 internationale, en double insu,

d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, qui vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée à l'issue de l'étape adaptative de design initiale de l'étude clinique qui comprenait également la dose 0,65% de NCX 470. L'évaluation de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2^{ème} semaine, à la 6^{ème} semaine et au 3^{ème} mois. Environ 670 patients devraient être randomisés au cours de l'étude Mont Blanc dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et dans un site clinique en Chine. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023.

En novembre 2020, Nicox a initié la deuxième étude clinique de phase 3, l'étude Denali, financée à parts égales par Nicox et Ocumension, son partenaire exclusif chinois. La partie chinoise de l'étude Denali a été initiée en décembre 2021. L'étude Denali d'une durée de 12 mois (mesure principale d'efficacité à 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 comprend également une étude de la sécurité à long terme, environ 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. 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 et fourniront également des données aux pays acceptant le même ensemble de données cliniques pour approbation. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

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 revenus, 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 par rapport à un analogue de prostaglandine (PGA) pour le NCX 470 ; pour le second profil, une supériorité statistique sur le latanoprost similaire à celle publiée pour ROCKLATAN dans l'étude clinique de phase 3 Mercury-1 au 3^{ème} mois a été sélectionnée mais avec une sécurité et une tolérance améliorées par rapport au 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.

Une étude de marché de confirmation a été réalisée en 2021 par une autre agence indépendante spécialisée en études de marchés. L'étude de marché était constituée de 28 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. Les résultats de cette étude de marché confirment que le NCX 470, avec une supériorité dans la réduction de la PIO de 1,5 à 1,7 mmHg (équivalente au deuxième profil utilisé dans l'étude de marché de 2019) par rapport au latanoprost, pourrait avoir un potentiel de revenu net maximal aux États-Unis compris entre 200 millions de dollars et 300 millions de dollars, en prenant des hypothèses similaires pour le marché du glaucome à celles utilisées pour l'étude de marché ci-dessus réalisée en 2019.

Etudes non cliniques sur le NCX 470

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

Etudes non cliniques exploratoires sur le NCX 470

Des études exploratoires dans un modèle non clinique de lésions de cellules rétinienne induites par l'endothéline-1 (ET-1) ont étudié les effets protecteurs potentiels du NCX 470 sur la rétine et la tête du nerf optique. Les données obtenues suggèrent que le NCX 470 améliore la perfusion oculaire et la fonction rétinienne dans des yeux lésés par rapport au groupe témoin et que, par conséquent, le NCX 470 pourrait avoir des effets thérapeutiques en plus de réduire la pression intraoculaire. Des expériences non cliniques ont été réalisées pour déterminer l'effet du NCX 470 sur la réactivité vasculaire oculaire et la fonction rétinienne après une administration oculaire topique répétée dans un modèle bien défini de lésion d'ischémie/reperfusion du nerf optique chez le lapin induite par l'ET-1. Pendant deux semaines,

l'ET-1 seul a été administré deux fois par semaine, puis concomitamment avec le NCX 470 ou avec un groupe témoin pendant 4 semaines supplémentaires. La dose d'ET-1 administrée deux fois par semaine a augmenté la résistance au flux sanguin de l'artère ophtalmique après une période de deux semaines ($p<0,05$ par rapport à la valeur de base), et cette augmentation de la résistance a persisté au cours des quatre semaines suivantes dans le groupe avec ET-1 et le groupe témoin, atteignant environ 40 % de la valeur de base à la semaine 6. Cet effet négatif a été significativement inversé pour les yeux traités avec le NCX 470 à 0,1% deux fois par jour ($p<0,05$ par rapport au groupe témoin) à la semaine 6. De plus, la dose d'ET-1 a entraîné une diminution marquée des réponses des photorécepteurs, qui s'est poursuivie pour les yeux traités avec le groupe témoin. La diminution a été presque complètement inversée à la semaine 6 pour les yeux traités avec le NCX 470 ($p<0,05$ par rapport au groupe témoin).

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 en développement comme traitement topique pour des patients atteints de sécheresse oculaire. NCX 4251 a été évalué dans une étude clinique de phase 2 Danube et une étude clinique de phase 2b plus large Mississippi, les deux études portant sur des patients atteints de blépharite. Le principal critère d'évaluation de l'étude Mississippi était la proportion de patients obtenant au Jour 15 une guérison complète des trois signes et symptômes caractéristiques de la blépharite, rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière et inconfort palpébral ainsi que deux critères secondaires d'évaluation axés sur les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. L'étude n'a pas atteint les critères d'évaluation principal ou secondaires d'efficacité. Cependant, une analyse *post hoc* des données suggèrent une efficacité du NCX 4251 dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire chez des patients présentant une gravité plus importante (modérée à sévère) des principaux signes et symptômes de sécheresse oculaire. Suite à l'analyse *post hoc* et à une réunion positive avec la FDA américaine le développement du NCX 4251 est désormais axé sur la sécheresse oculaire. NCX 4251 est développé pour être administré sur le bord des paupières à l'aide d'un bâtonnet applicateur minimisant une potentielle exposition de la cornée au corticostéroïde, laquelle peut induire des effets secondaires indésirables identifiés avec les stéroïdes topiques actuels, tel qu'une augmentation de la pression intraoculaire.

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 sécheresse oculaire

La sécheresse oculaire est une affection courante qui se produit lorsque la qualité et/ou la quantité des larmes ne sont pas en mesure d'hydrater ou de lubrifier les yeux correctement. Cette lubrification insuffisante peut entraîner sécheresse, inflammation, douleur, inconfort, irritation, diminution de la qualité de vie et, dans les cas graves, déficience visuelle permanente. Il est estimé que la sécheresse oculaire affecte environ 34 millions d'adultes aux seuls États-Unis.

Le marché de la sécheresse oculaire comprend à la fois des produits délivrés sur ordonnance à usage chronique et à court terme et une part importante de produits délivrés sans ordonnance, principalement des larmes artificielles. Le marché mondial estimé du traitement de la sécheresse oculaire représente plus de 5 milliards de dollars. Le marché américain des prescriptions de produits pour la sécheresse

oculaire en 2021 était estimé à 8,4 millions de prescriptions pour une valeur de 3,8 milliards de dollars (source Bloomberg).

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 réglementaire du NCX 4251 au titre de la section 505(b)(2) de la procédure réglementaire de la FDA américaine, ce qui permettrait d'une part de s'appuyer sur les conclusions préalables de la FDA concernant la sécurité et l'efficacité du propionate de fluticasone, et d'autre part sur des articles spécialisés venant appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché.

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

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

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

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

Résumé de l'étude clinique de phase 2 Danube

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

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

Bien que l'étude n'ait pas été dimensionnée pour une évaluation de l'efficacité, l'analyse combinée préalablement définie des deux doses QD et BID du NCX 4251 0,1%, a montré une réduction statistiquement significative du score composite de rougeur de la paupière, de débris sur la paupière, et

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

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

Etude clinique de phase 2b Mississippi

Principaux résultats de l'étude clinique de phase 2b Mississippi

Nicox a achevé l'étude clinique de phase 2b Mississippi qui a évalué le NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour, comparé au groupe témoin, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. 224 patients ont été recrutés dans 8 sites cliniques aux Etats-Unis. Les patients ont terminé la phase de traitement de deux semaines ainsi que la période requise de suivi post-traitement d'une même durée. L'étude avait pour critère d'évaluation principal la proportion de patients obtenant au jour 15 une guérison complète des trois signes et symptômes caractéristiques de la blépharite, rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière et inconfort palpébral et deux critères d'évaluation secondaires axés sur les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. Les résultats de l'étude Mississippi ont été annoncés en septembre 2021. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Les activités restantes de développement pharmaceutique, non clinique et clinique du NCX 4251 n'étant pas encore financées, la Société n'a pas prévu de calendrier pour démarrer ces dernières activités.

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

Les résultats de l'étude clinique Mississippi ont été annoncés en septembre 2021. L'étude de phase 2b Mississippi n'a pas atteint les critères d'évaluation principal et secondaires d'efficacité. Cependant, un signal d'efficacité potentielle du NCX 4251 a été observé dans l'étude avec le NCX 4251 à 0,1% montrant une amélioration numérique par rapport au groupe témoin dans le principal critère d'évaluation des résultats de guérison complète au jour 15 de la rougeur de la paupière, de la présence de débris sur la paupière et d'inconfort palpébral. NCX 4251 a également montré une différence statistiquement significative contre placebo dans le critère d'évaluation exploratoire du changement par rapport à la valeur de base du score composite des mêmes signes et symptômes clé au 8^{ème} jour (p=0,03), au 11^{ème} jour (p=0,01) et au 15^{ème} jour (p=0,01). Le NCX 4251 s'est avéré sûr et bien toléré pendant les 14 jours de traitement sans événement indésirable grave, et tous les événements indésirables pour le groupe

ayant reçu le traitement NCX 4251 étaient légers. Aucune interruption de l'étude en raison d'un événement indésirable n'a été reportée.

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

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

Une voie de développement pour le NCX 4251 dans le traitement de la sécheresse oculaire a été décidée suite à une réunion avec la FDA américaine au premier trimestre 2022.

NCX 1728 - Premier composé d'une nouvelle classe de molécules basées sur l'activité modulée par le NO

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 une étude clinique randomisée, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA). Cet effet pourrait être dû à une réduction de la PIO supplémentaire provoquée par le mécanisme d'action donneur de NO. Les connaissances clé acquises de nos recherches sur les donneurs de NO purs sont appliquées à des groupements donneurs de NO liés à d'autres composés de classes thérapeutiques différentes, non PGAs, dans le but de renforcer les effets modulés par le NO. Le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiésterase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le premier de cette nouvelle classe (non apparentée aux analogues de prostaglandines) avec des effets de réduction de la PIO modulés par le NO qui sont renforcés et prolongés par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'inhibition de l'activité de la phosphodiésterase-5 (PDE-5). Il a été démontré que l'inhibition de la PDE-5 renforce l'efficacité et la durée des effets modulés par le NO. Cette classe de composés a le potentiel d'un développement dans la réduction de la PIO et dans certaines maladies de la rétine. Une optimisation des formulations ophtalmiques du NCX 1728 est en cours avant d'initier les tests formels préalables nécessaires au dépôt d'un dossier d'Investigational New Drug (IND). Le NCX 1741, un analogue du NCX 1728 et candidat de

Nicox au développement, a démontré une réduction de la PIO de façon similaire au travoprost chez les primates non humains, 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 commercialisés

VYZULTA®

Présentation générale

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

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

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

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

- **Mécanisme d'action double innovant**: VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO, dont l'un des métabolites est le NO. VYZULTA est la seule monothérapie administrée une fois par jour qui réduit la PIO par deux potentiels modes d'action distincts modulés par une prostaglandine et le NO.
- **Profil de tolérabilité établi** : Dans les études cliniques de phase 3, 562 patients ont reçu du VYZULTA. Administré une fois par jour, le soir, VYZULTA a été bien toléré, sans aucun effet indésirable grave lié à son utilisation. Les effets indésirables oculaires les plus fréquents avec une incidence ≥2% sont des hyperémies conjonctivales (6%), des irritations oculaires (4%), des douleurs oculaires (3%), et des douleurs à l'instillation (2%).

Avec VYZULTA, 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 est la première et unique formulation sous forme de collyre de l'antihistaminique cétirizine. En mai 2017, la FDA américaine a approuvé la demande d'autorisation de mise sur le marché de ZERVIATE pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

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

En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE sur le marché chinois. Les droits exclusifs ont été étendus à la majorité des marchés d'Asie du Sud-Est en mars 2020. En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 pour ZERVIATE en Chine. ZERVIATE s'est avéré statistiquement non inférieur au difumarate d'émédastine, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données cliniques utilisées par la FDA américaine pour ZERVIATE aux États-Unis pourraient être suffisantes pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

En décembre 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. Cet accord a été étendu au Vietnam en février 2022.

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

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

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

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

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

À propos de la conjonctivite allergique

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

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

Programme licencié non principal

Naproxcinod

Le naproxcinod est un candidat médicament anti-inflammatoire de la classe des CINOD, *Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide-Donating* (Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Le naproxcinod fait l'objet d'un accord de concession de licence aux Etats-Unis avec Fera Pharmaceuticals. Fera a examiné des opportunités de développement du naproxcinod dans plusieurs indications et a mené des études de développement non cliniques sur le naproxcinod dans des modèles d'infection par

la COVID-19 ainsi que dans des modèles de drépanocytose. Fera concentrera le développement du naproxcinod dans la drépanocytose et dans d'autres indications thérapeutiques non divulguées dans lesquelles les propriétés du naproxcinod pourraient être bénéfiques. En février 2022, Fera a obtenu de la FDA américaine la désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation*, ODD) pour le naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose.

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

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, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine et est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, en Thaïlande, en Turquie et dans les Emirats arabes unis.

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

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

Suite à l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine en novembre 2017, Nicox a reçu 17,5 millions de dollars de la part de Bausch + Lomb et a versé 15 millions de dollars à Pfizer selon les termes de l'accord signé en 2009. En mars 2018, Nicox et Bausch + Lomb ont amendé le contrat signé en 2010. L'amendement prévoit qu'à compter du 1^{er} janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1 % pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant

compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. Ces redevances pourraient se poursuivre jusqu'en 2030 aux États-Unis, sous réserve d'une extension de la durée du brevet, et au-delà de 2030 dans d'autres pays, en fonction de la date de lancement de VYZULTA. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars. Nicox est éligible à recevoir un paiement d'étape d'un montant de 5 millions de dollars net (montant de 20 millions de dollars avant déduction des paiements dus à Pfizer) lors de l'atteinte de ventes nettes de VYZULTA de 100 millions de dollars et reçoit des redevances nettes de Bausch + Lomb entre 6% et 12% après déduction des paiements dus à Pfizer selon les termes de l'accord conclu en 2009 par lequel Nicox a récupéré les droits sur le latanoprostène bunod.

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

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

L'accord de licence avec Bausch + Lomb restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiements de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par Nicox ou par Bausch + Lomb, conformément à la clause contenue dans l'accord. La durée des obligations de paiement des redevances selon les termes de l'accord, est fixée pays par pays et pour chaque produit sous licence. Elle commence à partir de la date de la première commercialisation dans un pays donné et pour un produit sous licence donné, et s'achève au plus tard (i) à la date à laquelle il n'existe plus aucune revendication en vigueur relative à un brevet non expiré ou brevet collectif protégeant le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) ou un produit sous licence; (ii) à la date d'expiration de toute période d'exclusivité commerciale, de protection de données ou d'exclusivité des données, applicable à un produit sous licence dans un pays concerné; et (iii) dix ans après la date de première commercialisation. S'il n'y a pas eu de date de commercialisation d'un produit sous licence avant expiration de (i) et (ii), l'obligation de paiement des redevances prend fin au plus tard à expiration de (i) et (ii).

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

licences que Nicox a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit réattribuée à Nicox soit résiliée.

Eyevance Pharmaceuticals LLC

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

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

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

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

Fera Pharmaceuticals

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

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

Le contrat restera en vigueur au plus tard jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord. Si l'accord arrive à son terme naturel ou en cas de résiliation du fait d'une violation d'une 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 s approuvé aux Etats-Unis.

Laboratorios Grin

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

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

Ocumension Therapeutics

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicamenteux 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. Les études fourniront également des données aux pays acceptant le même ensemble de données cliniques pour approbation. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. 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 est éligible à recevoir un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque Nicox initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. Nicox est également éligible à recevoir des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes. 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, étude conjointe Nicox-Ocumension, 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 initiaux et supplémentaires.

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

à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Nicox est toujours éligible à recevoir d'Ocumension les mêmes paiements d'étape liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 17 millions d'euros ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE. Les autres termes de l'accord original restent inchangés. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable de toutes les activités à ses propres frais. Une étude clinique de phase 3 pour le ZERVIATE en Chine a été achevée pour une soumission d'autorisation de mise sur le marché 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 du NCX 4251 dans le territoire précité. Ces activités sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation du NCX 4251 dans 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 potentielles futures ventes est à un chiffre et se trouve en bas de fourchette pour les ventes aux Etats-Unis et les ventes réalisées directement par Nicox hors Etats-Unis. Concernant les ventes réalisées par les licenciés de la Société hors Etats-Unis, le montant des redevances dues à Pfizer est le plus élevé du pourcentage applicable aux ventes réalisées hors Etats-Unis et d'un pourcentage à deux chiffres (en bas de fourchette) du chiffre d'affaires que Nicox reçoit de ces licenciés. Nicox a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Samil Pharmaceutical

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

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

Nicox est éligible à recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIATE en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars (au taux de change en vigueur). Nicox recevra également des paiements à l'occasion de la signature du contrat, et potentiellement lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 250 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud et au Vietnam. L'approbation de ZERVIATE dans ce territoire devrait nécessiter, au-delà du dossier approuvé d'autorisation de mise sur le marché américain (*New Drug Application*, NDA), un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui lui est associé.

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

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, à ce jour, aucun composé n'a été sélectionné pour être développé dans le cadre de cet accord. Au regard de sa collaboration avec Merck, ce dernier peut choisir de développer certains des composés donneurs d'oxyde nitrique de Nicox dans le domaine cardiovasculaire. À l'heure actuelle, ces partenariats ne devraient pas avoir d'impact sur la situation financière à venir de la Société.

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实质上 equivalentes 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 2021, le portefeuille de brevets de Nicox comprenait 358 brevets délivrés, 96 demandes de brevets en instance et 8 demandes de brevets dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de Nicox comprend 46 brevets délivrés et 9 demandes de brevets. De plus, 18 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 8 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

Le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) est protégé aux États-Unis par quatre brevets qui expirent en 2025. Une demande d'extension de la durée de protection a été déposée en décembre 2017. En mars 2021, l'Office Américain des Brevets et des Marques (*United States Patent and Trademark Office*, USPTO) a publié une communication confirmant que le brevet couvrant VYZULTA est éligible à une extension de la durée de protection. Le délai est d'environ deux ans pour une décision finale de l'Office Américain des Brevets et des Marques et la délivrance d'un certificat d'extension de la durée de brevet. Une extension de la durée de brevet pourrait offrir une protection supplémentaire jusqu'en 2030.

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

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016. Le 13 juillet 2018, l'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018. En mars 2019, Nicox a déposé sa déclaration d'appel. La procédure orale d'appel devant la chambre des recours est prévue le 5 juillet 2022.

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. Le 5 janvier 2022, l'Office Européen des Brevets (OEB) a délivré un brevet européen qui couvre ZERVIATE jusqu'en 2030.

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

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

En juillet 2020, Nicox a déposé une demande de brevet PCT et des demandes de brevet nationales aux Etats-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant le procédé de

préparation de la formulation du NCX 4251 et la formulation de NCX 4251 comme produit. Les brevets européen et japonais ont été délivrés, apportant une couverture pour le NCX 4251 jusqu'en 2040. Si un brevet de la même famille de brevets est délivré, il assurera une couverture par brevet mondiale jusqu'en 2040.

NCX 4240 est protégé par des brevets aux Etats-Unis, au Mexique et au Japon couvrant la formulation du collyre oculaire du 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 assureront 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. Les brevets ont été délivrés aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine prolongeant la protection du brevet de formulation du NCX 470 jusqu'en 2039.

En février 2018, Nicox a déposé une demande de brevet européen et en février 2019 une demande de brevet correspondante PCT couvrant un procédé de synthétisation industrielle du NCX 470. En Europe, le brevet a été accordé le 30 septembre 2020 et a été validé dans 16 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC). Ce brevet protège le procédé et le produit préparé par le procédé jusqu'en 2038. Les demandes de brevets nationales dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT), si elles sont accordées, fourniraient une couverture par brevet mondiale pour NCX 470 jusqu'en 2039. En 2021, Nicox a déposé une nouvelle demande de brevet PCT couvrant l'amélioration du procédé industriel de synthèse du NCX 470. Cette famille de brevet, si elle est accordée, apporterait une protection par brevet jusqu'en 2041.

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

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

L'étendue de l'extension est liée au temps consacré à l'examen réglementaire du médicament. L'extension de la protection d'un brevet ne peut aller au-delà d'un maximum de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit et seul un brevet applicable à un médicament approuvé peut faire l'objet d'une telle extension. Des dispositions similaires existent en Europe et dans d'autres juridictions . La Société anticipe qu'elle demandera à l'avenir une extension de la protection par brevet pour un ou plusieurs produits approuvés par la FDA ou par d'autres autorités réglementaires, le cas échéant.

Cependant, rien ne garantit que les autorités responsables 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 2021. 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 F2 α 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	Etats-Unis	Europe #	EP 1 704 141	27-déc-2004	24-fév-2016
		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.

La date plaidoirie en appel est fixée au 5 juillet 2022

En décembre 2017, une demande d'extension de la protection (PTE, Patent Term Extension) a été demandée pour US 7,273,946, US 8,058,467 et US 7,629,345.

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

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
		US 8,829,005^	21-mai-2013	9-sep-2014
		US 9,750,684^	29-déc-2015	05-sept-2017
		US 9,993,471^	10-mars-2017	12-juin-2018
	Japon	JP 6 033 677	15-mars-2010	04-nov-2016
		JP 6 144 393	12-août-2016	19-mai-2017
		JP 6 893 573	13-mai-2020	3-juin-2021
	Europe	CA 2 755 679	15-mars-2010	15-mars-2030
En cours d'examen	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	2015-2019	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

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*
Délivré	Europe#	EP 3 583 788#	10-juillet-2019	28-oct-2020
	Etats-Unis	US 10,688,073	10-juillet-2019	23-juin-2020
	Etats-Unis	US 11,020,368	11-mars-2020	01-juin-2021
	Japon	JP 6672512	10-juillet 2019	6-mars-2020
	Chine	CN 110237031	10-juillet-2019	11-février-2022
En cours d'examen	Europe	EP3718535	29-avril-2020	-
	Etats-Unis	US 2020/0206176	11-mars-2020	-
	Chine	CN 111249228A	4-mars-2020	-
	Japon	JP 2020-105201A	4-mars-2020	-
	18 autres pays		10-juillet-2019	-

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

(#) EP 3 583 788 a été validé dans 38 états membres de l'European Patent Convention (EPC) et en Bosnie-Herzégovine, au Monténégro, au Cambodge, en Moldavie, au Maroc, en Tunisie et à Hong Kong.

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 16 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC).

En 2021, 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 2041.

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 substantiellement normale à la surface qui définit l'épaisseur des nanocristallins et une moyenne de la taille de la particule de 100 nm à 1000 nm.

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration *
Délivré	Etats-Unis	US 8,765,725	07-jan-2013	01-juillet-2014	07-jan-2033
	Etats-Unis	US 10,174,071	26-juillet-2017	08-janv-2019	06-mai-2033
	Etats-Unis	US 10,954,263	29-nov-2018	23-mars-2021	06-mai-2033
	Japon	JP 6285419	06-mai-2013	09- fév-2018	06-mai-2033
	Japon	JP 6564891	01-fév-2018	02-août-2019	06-mai-2033
	Japon	JP 6752940	17-juin-2019	21-août-2020	06-mai-2033
	Europe	EP 2 847 207^	06-mai-2013	27-mars-2019	06-mai-2033
	Europe	EP 3 517 541#	11-fév-2019	15-juillet-2020	06-mai-2033
	Chine	CN 107880091	23-nov-2017	18-déc-2020	06-mai-2033
	8 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	2021/300963	17-fév-2021	-	06-mai-2033
	4 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 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin)**Nom de la famille de brevets :** PROCEDE DE PREPARATION DE SUSPENSIONS DE NANOCRISTAUX DE PROPIONATE DE FLUTICASONE FORME A AQUEUSE STERILE OPHTALMIQUE

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoires		Date de dépôt	Date de délivrance	Date dexpiration*
Actif	PCT [§]	WO2021/014348	21-juillet-2020	NA	
délivré	Europe	EP3769753 [#]	21-juillet-2020	17-novembre-2021	21-juillet-2040
	Japon	JP7021301	21-juillet-2020	16-février-2022	21-juillet-2040
En cours d'examen	Etats-Unis	US2021/023001	21-juillet-2020	—	21-juillet-2040
	Chine	CN111821261A	21-juillet-2020	—	21-juillet-2040
3 autres pays					

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

(§) PCT WO2021/014348 est entré dans la phase nationale/régionale en janvier 2022

(#) EP 3 769 753 sera validé dans tous les états membres de l'European Patent Convention (EPC) et en Bosnie-Herzégovine, au Monténégro, au Cambodge

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'Oxymétaزoline 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'Oxymétaزoline ou la Naphazoline.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc

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

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

Protection pour d'autres composés donneurs d'oxyde nitrique

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

5.4 Evènements importants

5.4.1 Evènements importants depuis le 1^{er} janvier 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'infexion 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 Ocumenion 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 dû 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 cétrizine), 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 cétrizine), 0,24%, en vue d'augmenter les potentiels futurs revenus. Ora et Nicox sont convenues de mettre fin à leur accord de concession de licence pour le développement de NCX 4280 ciblant le gonflement palpébral ou la congestion oculaire matinale. Tous les droits de NCX 4280 reviendront à Nicox et il n'est actuellement pas prévu de poursuivre le développement.

22 janvier 2021

Initiation d'une couverture analyste par Edison Investment Research

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

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

29 janvier 2021

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

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

Nicox a annoncé avoir amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du

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

9 février 2021 **Bausch Health annonce l'approbation de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% en Corée du Sud**

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

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

15 février 2021 **Nicox : Son partenaire américain Eyevance élargit la promotion de 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 phosphodiesterase-5 (PDE-5). Les données publiées sur le NCX 1741, analogue du NCX 1728, candidat au développement de Nicox, ont comparé son effet de réduction de la PIO avec celui du travoprost dans un modèle d'hypertension oculaire chez un primate non-humain. Cette publication indique que le NCX 1741 a réduit la PIO de façon similaire au travoprost, avec un délai d'action plus rapide. Le travoprost est un analogue de prostaglandine, une classe de molécules considérée comme le traitement de référence pour la réduction de la PIO chez l'homme.

1^{er} mars 2021 Nicox : Résultats financiers 2020 et étapes clé pour 2021

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_FY2020Results_PR_20210301_F-4.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 2020, arrêtés par le Conseil d'administration le 26 février 2021, et fait un point sur les prochaines étapes clé pour 2021. Le chiffre d'affaire net sur l'ensemble de l'année 2020 s'est élevé à €12,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €10,5 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats), contre, pour l'année 2019, €6,9 millions (€2,1 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape et de paiements liés à la signature de partenariats). Le chiffre d'affaires net a été révisé

à la hausse par rapport à celui publié dans le résumé financier du quatrième trimestre 2020 en raison d'un ajustement comptable reflétant un élément sans impact sur la trésorerie concernant des produits différés reçus d'Ocumension en mars 2020. Les dépenses opérationnelles de l'année 2020 ont décrue, s'élevant à €19,5 millions contre €25,5 millions pour l'année 2019. Les frais de recherche et développement ont diminué de €5,0 millions et les frais administratifs et autres dépenses ont diminué de €1,0 million. L'activité de recherche et développement du Groupe est restée soutenue en 2020, principalement concentrée sur la deuxième partie de l'année avec trois études cliniques initiées depuis le mois de juin. La perte nette du Groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2020 s'est élevée à €18,1 millions comparée à €18,9 millions en 2019. Au 31 décembre 2020, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €47,2 millions contre €28,1 millions au 31 décembre 2019. Au 31 décembre 2020, la dette financière du Groupe Nicox s'élevait à €17,9 millions, composée de €15,9 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2,0 millions avec la Société Générale et le LCL, accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le solde de la dette financière inclut le paiement à Kreos de l'échéance due au titre de janvier 2021.

4 mars 2021 Nicox : Approbation par les autorités réglementaires chinoises du démarrage en Chine de l'étude en cours de phase 3 Denali pour le NCX 470

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX470DenaliChineseINDApproval_PR_20210304_F.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire Ocumension Therapeutics a reçu l'approbation des autorités réglementaires chinoises pour conduire la partie chinoise de l'étude clinique en cours de phase 3 Denali pour le NCX 470 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Principal candidat médicamenteux en développement clinique de Nicox, NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) qui fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour les marchés chinois, de Corée et d'Asie du Sud-Est.

5 mars 2021 Nicox : Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire 2021

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- AG-2021-avis-de-reunion-5-mars-2021_F.pdf

Nicox a convoqué ses actionnaires en Assemblée Générale Ordinaire suivie d'une Assemblée Générale Extraordinaire, le mercredi 14 avril 2021 à 14 heures, dans les bureaux de BuroClub - Drakkar 2 - Bâtiment D - 2405 route des Dolines - 06560 Valbonne Sophia Antipolis.

23 mars 2021 Nicox : 50% des patients ont été recrutés dans l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX470MontBlanc50PercentEnrollment_PR_20210323_F.pdf

Nicox a annoncé que 50% des patients de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome ont été randomisés, l'objectif de recrutement étant de 670 patients. Ceci permet d'estimer que les premiers résultats seront disponibles au deuxième trimestre 2022.

13 avril 2021 Nicox : Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire 2021 reportées au 28 avril 2021

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- AG-2021-lack-quorum_20210416_F.pdf

Nicox a informé ses actionnaires que l'assemblée générale ordinaire et l'assemblée générale extraordinaire convoquées sur première convocation pour le mercredi 14 avril 2021 à huis-clos, hors la présence physique des actionnaires, ne pourront pas délibérer faute de réunir le quorum requis. Les actionnaires de la Société sont en conséquence convoqués, sur seconde convocation, en assemblée générale ordinaire suivie d'une assemblée générale extraordinaire le mercredi 28 avril 2021 à 14 heures, à l'effet de délibérer à huis clos, sans la présence physique des actionnaires, sur le même projet de résolutions et le même ordre du jour.

16 avril 2021 Bausch Health annonce l'approbation de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% au Brésil

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- -VYZULTA-approved-Brazil-PR_20210416_F.pdf

Bausch Health Companies Inc. ("Bausch Health" ou la "Société"), Bausch + Lomb, leader mondial en santé oculaire, et Nicox, société internationale spécialisée en ophtalmologie, annoncent aujourd'hui l'approbation réglementaire de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% par le Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária). 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 dix marchés : l'Argentine, le Brésil, le Canada, la Colombie, la Corée du Sud, les États-Unis, Hong Kong, le Mexique, Taiwan et l'Ukraine.

19 avril 2021 Nicox : Point d'activité et résumé financier du premier trimestre 2021

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_Q1-2021-Results-PR_20210419_F.pdf

Nicox, a présenté les principales activités et un résumé financier concernant Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le premier trimestre 2021 ainsi que les points d'inflexion.

Au 31 mars 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €42,0 millions contre €47,8 millions au 31 décembre 2020. Le chiffre d'affaire net³ pour le premier trimestre 2021 était de €0,6 million (entièrement constitué de paiements de redevances nettes). Le chiffre d'affaire net pour le premier trimestre 2020 était de 1,7 million (constitué de 0,7 million de paiements de redevances nettes). Au 31 mars 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €17,8 millions, composée de €15,8 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2,0 millions avec la Société Générale et le LCL, accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA aux Etats-Unis a augmenté de 10,6% au premier trimestre 2021 par rapport au premier trimestre 2020. Le nombre de prescriptions de ZERVIATE aux Etats-Unis a augmenté de 29,1% au premier trimestre 2021 par rapport au quatrième trimestre 2020. ZERVIATE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals. Eyevance a conclu un partenariat avec Hikma Pharmaceuticals pour la co-promotion de ZERVIATE aux Etats-Unis. 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. Les premiers résultats pour l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470 sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2022. • Bausch + Lomb prévoit le lancement commercial de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, à Taiwan en 2021 et en Corée du Sud en 2022.

22 avril 2021 Nicox : Eligibilité à une extension de la durée de brevets américains couvrant le latanoprostène bunod commercialisé sous le nom de VYZULTA®

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_LBN-USPTO-InitialDecision_PR_20210422_F.pdf

Nicox a annoncé que l'Office Américain des Brevets et des Marques a décidé que trois brevets américains portant sur des compositions de matières («*composition of matter*») couvrant le latanoprostène bunod, commercialisé sous le nom de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, sont éligibles à une extension de leur durée, potentiellement jusqu'en 2030. La date d'expiration initiale des brevets concernés protégeant le latanoprostène bunod est 2025. Nicox estime que l'extension de la durée de leur protection pourrait atteindre 5 ans. La durée de cette extension sera examinée par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, avec une décision finale de l'USPTO quant à cette durée attendue dans deux à trois ans. Nicox sélectionnera ensuite l'un des trois brevets pour bénéficier de cette extension de durée.

23 avril 2021 Nicox : 50% du recrutement atteint dans l'étude de phase 2b Mississippi pour NCX 4251 dans la blépharite

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- NCX4251-Mississippi-50-Percent-PR_20210423_F1.pdf

Nicox a annoncé que 102 patients sur un objectif de 200 ont été randomisés dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi pour le NCX 4251 dans la blépharite. Les premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021, dans les délais prévus.

27 avril 2021 Nicox : Avis de délivrance du brevet pour le latanoprostène bunod dans le glaucome à tension normale par l'Office Américain des Brevets

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_VYZULTANormotensivePatentGrant_PR_20210427_F-1.pdf

Nicox a annoncé que l'Office Américain des Brevets et des Marques a émis un avis de délivrance pour le brevet américain couvrant l'utilisation du latanoprostène bunod pour le traitement du glaucome à tension normale. La solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024% est commercialisée aux Etats-Unis sous le nom VYZULTA® pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire aux Etats-Unis ou dans d'autres territoires avec la même indication. Le glaucome à tension normale, également désigné glaucome à faible tension ou à pression normale, est une forme de glaucome dans laquelle le nerf optique est endommagé avec une pression intraoculaire (PIO) dans des limites normales (moins de 21mmHg). Le glaucome à tension normale est généralement traité en réduisant la pression intraoculaire avec des médicaments, des traitements au laser et/ou une chirurgie conventionnelle.

30 avril 2021 Nicox : Point sur les travaux de Fera Pharmaceuticals sur le naproxcinod

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_FeraUpdate_PR_20210430_F.pdf

Nicox et Fera Pharmaceuticals ont fait un point des travaux de Fera concernant le futur développement du naproxcinod. Fera a examiné diverses opportunités de développement du naproxcinod dans plusieurs indications et a notamment mené des études de développement non cliniques dans des modèles d'infection par la COVID-19 ainsi que sur des modèles de drépanocytose. Sur la base des données obtenues à ce jour sur les modèles de COVID-19, et au vu des conditions de développement des thérapies pour la COVID-19, Fera a décidé d'interrompre l'évaluation du naproxcinod dans cette indication. Fera concentrera le développement du naproxcinod dans la drépanocytose, maladie pour laquelle a été déposé un nouveau dossier de désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation*, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose, en apportant des réponses aux points soulevés par la *Food and Drug Administration* dans leur lettre de refus du précédent dépôt. Fera examine également d'autres indications

thérapeutiques non divulguées dans lesquelles les propriétés du naproxinod pourraient être bénéfiques.

4 mai 2021 Nicox : Lancement de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% à Taiwan par son partenaire Bausch + Lomb – Approbation de VYZULTA® au Qatar

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- VYZULTA LaunchTaiwan_PR_20210504_F.pdf

Nicox a annoncé le lancement commercial de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% à Taiwan par son partenaire mondial exclusif Bausch + Lomb, une société leader mondial en santé oculaire de Bausch Health Companies Inc. L'approbation réglementaire de mise sur le marché de VYZULTA à Taiwan a été obtenue en mars 2020. Bausch + Lomb a également récemment reçu l'approbation de mise sur le marché de VYZULTA au Qatar.

Outre Taiwan, VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis (2017), au Canada (2019), en Argentine (2020), au Mexique (2020) et à Hong Kong (2020).et est approuvé dans cinq autres territoires (le Brésil, la Colombie, la Corée du Sud, le Qatar et l'Ukraine).

5 mai 2021 Nicox : Partenariat avec Laboratorios Grin pour ZERVIATE au Mexique

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_ZERVIATEGrinMexico-PR_202105_F1.pdf

Nicox a annoncé la signature d'un accord de concession de licence exclusif avec Laboratorios Grin, une filiale à 100% de Lupin Limited, pour l'enregistrement et la commercialisation au Mexique de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Grin est une société pharmaceutique spécialisée mexicaine qui développe, fabrique et commercialise des produits ophtalmiques de spécialité. Nicox a concédé à Grin les droits exclusifs de développement et de commercialisation de la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% au Mexique. Nicox recevra un montant non divulgué à la signature du contrat et des potentiels paiements d'étape liés à l'approbation réglementaire et aux ventes. Nicox pourrait recevoir des redevances basées sur un pourcentage à deux chiffres des ventes nettes de ZERVIATE. Grin sera responsable, à ses frais, du développement, de la fabrication et de la commercialisation de ZERVIATE au Mexique.

1^{er} juin 2021 Nicox : Achèvement du recrutement pré-défini des patients dans l'étude de phase 2b Mississippi pour le NCX 4251 dans la blépharite

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX4251-Mississippi-100-Percent-PR_20210601_F.pdf

Nicox a annoncé que plus de 200 patients ont été randomisés dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi pour le NCX 4251 dans la blépharite, ce qui correspond à l'objectif pré-défini. Les premiers résultats de cette étude sont actuellement attendus en septembre 2021.

25 juin 2021 Nicox : Approbation de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% dans les Emirats arabes unis par son partenaire Bausch + Lomb

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-VYZULTAUnitedArabEmiratesApprovalJune2021PR_20210625_F.pdf

Nicox a annoncé que son partenaire mondial exclusif Bausch + Lomb, une société leader mondial en santé oculaire de Bausch Health Companies Inc., a reçu l'approbation de mise sur le marché dans les Emirats arabes unis de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%. Désormais approuvé dans 12 pays, VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis (2017), au Canada (2019), en Argentine (2020), au Mexique (2020), à Hong Kong (2020) et à Taiwan (2021). VYZULTA est approuvé au Brésil, en Colombie, au Qatar, en Corée du Sud, en Ukraine et dans les Emirats arabes unis.

1^{er} juillet 2021 Nicox : Réduction significative de la pression intraoculaire avec le NCX 470 démontrée dans l'étude de phase 2 Dolomites dans le glaucome

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX-470-Dolomites-WGC-June-2021-PR_20210701_F.pdf

Nicox a présenté au World Glaucoma E-Congress 2021 des résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites montrant que les effets de réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome obtenus avec le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), étaient significativement supérieurs à ceux observés avec le traitement de référence actuel, le latanoprost.

2 juillet 2021 Nicox : Dernière visite du dernier patient dans l'étude de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 dans la blépharite

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX-4251-Mississippi-LPLV-PR_20210702_F.pdf

Nicox a annoncé que la phase de traitement de deux semaines du dernier patient inclus dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 dans la blépharite est terminée ainsi que la période requise de suivi post-traitement d'une même durée. Les premiers résultats sont actuellement attendus en septembre 2021.

5 juillet 2021 Nicox : Paiement d'étape anticipé de 2 millions de dollars d'Ocumension Therapeutics dans le cadre de l'accord sur ZERVIATE®

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_Ocumension-Amendement-3_PR_20210705_F.pdf

Nicox a annoncé qu'un amendement à l'accord de licence a été conclu en mars 2019 avec Ocumension Therapeutics lui concédant les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-

Est. En conséquence, Ocumension effectuera un paiement immédiat à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Par ailleurs, certains droits non financiers ont été amendés. Nicox reste éligible à des paiements d'étape inchangés liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre 17,2 millions de dollars, ainsi qu'à des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE.

13 juillet 2021 Nicox : Nomination du Dr. Robert N. Weinreb et du Dr. Sanjay G. Asrani au Comité consultatif clinique sur le glaucome de la Société

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_CABUpdateJuly2021PR_210713F-2.pdf

Nicox a annoncé que deux experts de renommée internationale dans le glaucome, basés aux Etats-Unis, le Dr. Robert N. Weinreb, Professeur Emérite et titulaire de la Chaire d'ophtalmologie et Directeur du Shiley Eye Institute, Université de Californie San Diego, et le Dr. Sanjay G. Asrani, Professeur d'ophtalmologie à l'Université de Duke, ont été nommés au Comité consultatif clinique sur le glaucome de Nicox. Ce comité d'experts, composé de leaders d'opinion scientifique et d'investigateurs cliniques clé dans le domaine du glaucome, soutient et oriente le développement des composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) innovants de Nicox pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO).

16 juillet 2021 Nicox : Point d'activité et résumé financier du second trimestre 2021 – Point sur la stratégie de la Société

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_Q2-2021-Results-PR_-20210716_F.pdf

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier de Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le deuxième trimestre 2021. La Société a également fait un point sur sa stratégie et présente les points clé d'inflexion de valeur attendus. Au 30 juin 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €36,5 millions contre €42,0 millions au 31 mars 2020 et 47,8 millions d'euros au 31 décembre 2020. La trésorerie au 30 juin 2021 est suffisante pour faire face aux besoins de trésorerie de la Société pour les douze prochains mois. Le chiffre d'affaires net pour le deuxième trimestre 2021 était de €0,7 million (dont €0,6 millions de paiements de redevances nettes). Le chiffre d'affaire net pour le premier trimestre 2020 était de €0,6 million (entièrement constitué de paiements de redevances nettes). Au 30 juin 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,0 millions, composée pour €16,0 millions d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et pour €2,0 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et souscrits auprès de la Société Générale et de LCL. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® aux Etats-Unis a augmenté de 21% au deuxième trimestre 2021 par rapport au deuxième trimestre 2020. L'augmentation des revenus correspondante a été plus faible en raison de

considérations de prix dans le remboursement. Le nombre de prescriptions de ZERVIATE® aux Etats-Unis a augmenté de 712% au deuxième trimestre 2021 par rapport au deuxième trimestre 2020.

24 septembre 2021 Nicox : Résultats de l'étude de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 dans la blépharite

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- NCX-4251-Mississippi-results-PR- F1_20210923.pdf

Nicox a annoncé les résultats de l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251. L'étude Mississippi portait sur l'évaluation du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1%, administrée une fois par jour, contre placebo, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. L'étude avait comme principal critère d'évaluation des résultats, la proportion de patients obtenant au jour 15 une guérison complète des trois signes et symptômes caractéristiques de la blépharite (rougeur de la paupière, présence de débris sur la paupière et inconfort palpébral) ainsi que deux critères secondaires d'évaluation des résultats sur les signes et symptômes de la sécheresse oculaire. L'étude n'a pas atteint les critères d'évaluation principal et secondaires d'efficacité. Cependant, un signal d'efficacité potentielle du NCX 4251 a été observé dans l'étude avec le NCX 4251 à 0,1% montrant une amélioration numérique par rapport au placebo dans le principal critère d'évaluation des résultats de guérison complète au jour 15 de la rougeur de la paupière, de la présence de débris sur la paupière et d'inconfort palpébral. NCX 4251 s'est avéré sûr et bien toléré pendant les 14 jours de traitement sans événement indésirable grave. L'analyse des données se poursuit afin de décider sur quels signes et symptômes clé se concentrer pour un développement futur.

27 septembre 2021 Nicox : Résultats financiers du premier semestre 2021 et point des activités

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- H1-2021-results-PR_20210927_F1.pdf

Nicox a publié les résultats financiers de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour les six premiers mois de l'année 2021, fait le point de ses activités récentes et de l'avancement de ses programmes clé. Le chiffre d'affaires net pour le premier semestre 2021 s'est élevé à €1,3 millions (incluant €1,2 millions de paiements de redevances) contre €2,4 millions pour le premier semestre 2020 (dont €1,4 millions de paiements de redevances). Les dépenses opérationnelles pour le premier semestre 2021 se sont élevées à 13,3 millions contre €10,2 millions pour le premier semestre 2020. Le Groupe Nicox a enregistré une perte nette de €11,7 millions pour les six premiers mois de l'année 2021 contre une perte nette de €14,6 millions au cours de la même période de 2020. Au 30 juin 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €36,5 millions contre €42,0 millions au 31 mars 2021 et 47,2 millions d'euros au 31 décembre 2020. La Société dispose de 12 mois de trésorerie, sur la base du seul développement du NCX 470. Au 30 juin 2021, le groupe Nicox avait une dette

financière de €18,0 millions, incluant €16,0 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. En ce qui concerne le NCX 470 dans le glaucome, le calendrier de soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA américaine, qui est déterminé par les résultats attendus fin 2023, de l'étude clinique de phase 3 Denali en cours, demeure inchangé. Dans le contexte de l'impact de la COVID-19 sur le recrutement, la Société a reporté par prudence la date attendue des premiers résultats de la première étude clinique de phase 3 Mont Blanc.

29 septembre 2021 Nicox : Protection des cellules rétiniennes par le NCX 470 montrée dans un modèle non clinique

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX-470RetinalCellProtection-PR_20210929_F.pdf

Nicox a communiqué de nouvelles données sur le NCX 470 dans un modèle non clinique de lésions de cellules rétiniennes induites par l'endotheline-1 (ET-1). Une PIO élevée est le principal facteur de risque du glaucome, cependant plusieurs facteurs de risque indépendants de la PIO dont l'ischémie, contribuent à endommager la tête du nerf optique et la rétine, provoquant, à terme, une perte de la vision. Les études non cliniques exploratoires reportées ce jour ont étudié les effets protecteurs potentiels du NCX 470 sur la rétine et la tête du nerf optique. Les données obtenues suggèrent que le NCX 470 améliore la perfusion oculaire et la fonction rétinienne dans des yeux lésés par rapport au groupe témoin et que, par conséquent, le NCX 470 pourrait avoir des effets thérapeutiques supérieurs à ceux identifiés dans la réduction de la pression intraoculaire

4 octobre 2021 Nicox : nouveau site internet

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-website-launch-20211004_F.pdf

Nicox a annoncé le lancement de son nouveau site internet qui comporte une nouvelle identité visuelle de Nicox, une vidéo présentant la Société, une vidéo sur le mécanisme d'action du NCX 470, son principal candidat médicamenteux en développement dans le glaucome, une nouvelle présentation et un accès plus simple aux informations clé de la Société.

19 octobre 2021 Nicox : Point d'activité et résumé financier du troisième trimestre 2021

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- Q3-2021-Results-PR- -20211019_F.pdf

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier de Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le troisième trimestre 2021 ainsi que les points clé d'infexion de valeur attendus. Au 30 septembre 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €32,7 millions contre €36,5 millions au 30 juin 2021 et 47,2 millions d'euros au 31 décembre 2020. La Société

dispose de 12 mois de trésorerie sur la base du seul développement du NCX 470. Le chiffre d'affaire net pour le troisième trimestre 2021 était de €2,4 millions (dont €0,7 million de paiements de redevances nettes et €1,7 million de paiements relatifs à la conclusion d'accords de licence). Le chiffre d'affaire net pour le troisième trimestre 2020 était de €0,8 million (constitué de paiements de redevances nettes et de paiements pour la conclusion d'accords de licence dans des marchés secondaires). Au 30 septembre 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,1 millions, incluant €16,1 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® aux Etats-Unis a augmenté de 35% au troisième trimestre 2021 par rapport au troisième trimestre 2020 et le nombre total de prescriptions de ZERVIATE® a augmenté de 213% pour la même période.

17 novembre 2021 Nicox : Délivrance d'un brevet européen pour le NCX 4251, candidat médicament en développement pour la blépharite

<https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- NCX-4251-EU-patent-grant2040 PR -20211117 F.pdf>

Nicox a annoncé la délivrance par l'Office Européen des Brevets (OEB) du brevet EP 3,769,753 qui couvre jusqu'en 2040 le NCX 4251, candidat médicament en développement pour la blépharite. Ce brevet couvre les suspensions ophtalmiques comprenant une forme spécifique de nanocristaux de propionate de fluticasone ainsi que le procédé de fabrication des suspensions ophtalmiques. Des demandes de brevet ayant le même objet sont en cours d'examen aux États-Unis, en Chine, au Japon et dans d'autres territoires.

30 novembre 2021 Nicox : potentiel pour un développement du NCX 4251 dans la sécheresse oculaire suggéré par des résultats post hoc positifs dans l'étude de phase 2b Mississippi

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- MississippiDry-Eye-PR_20211130_F.pdf

Nicox a annoncé des résultats post hoc positifs dans son étude clinique de phase 2b Mississippi suggérant une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction des symptômes de sécheresse oculaire dans un sous-groupe de patients. Ces nouveaux résultats montrent des améliorations statistiquement significatives de plusieurs symptômes de sécheresse oculaire et des améliorations d'un signe clinique ($p=0,0524$) pour un sous-groupe de patients présentant un score plus élevé dans un signe clé de la sécheresse oculaire. Les prochaines étapes de développement du NCX 4251 et leur calendrier seront annoncés à la suite d'une réunion avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine prévue au début de l'année 2022.

9 décembre 2021 Nicox restructure l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital et lève 15 millions d'euros avec un placement privé

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_PIPEandKreos-PR_-20211209_F1.pdf

Nicox a annoncé une levée de fonds réalisée par une augmentation de capital de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles, assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 5 100 000 nouvelles actions ordinaires supplémentaires, au prix de 2,50 euros par action assortie d'un bon de souscription d'action exerçable à un prix de 3,21 euros. Le produit brut attendu de cette levée de fonds est de 15 millions d'euros, environ 13,7 millions d'euros net, sans tenir compte de l'exercice éventuel des bons de souscription associés. Par ailleurs, le contrat de financement obligataire avec Kreos Capital, d'un montant initial de 20 millions d'euros, a été amendé pour étendre, pour 70% de la dette en cours, la période durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts et prolonger sa durée jusqu'à 24 mois. Une partie du solde de la dette deviendra convertible, selon les modalités précisées ci-dessous. L'avenant au contrat Kreos permet à la Société de diminuer sa consommation de trésorerie au cours des deux prochaines années de 10,4 millions d'euros par rapport au contrat précédent grâce au décalage du remboursement du principal de l'emprunt. Sans tenir compte de ces financements, la Société estime avoir à ce jour, un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie pour les douze prochains mois. Le produit de ce placement privé et la restructuration du financement obligataire avec Kreos devraient lui permettre d'étendre son horizon de liquidité, sur la base du seul développement du NCX 470, jusqu'au quatrième trimestre 2023. Le calcul n'inclut pas le produit potentiel de l'exercice des bons de souscription du placement privé (exercice sur lequel la Société n'a pas d'influence). Le produit brut supplémentaire pourrait atteindre 16,4 millions d'euros si ces bons étaient exercés dans leur totalité.

9 décembre 2021 Nicox : Mise à disposition d'un amendement au Document d'enregistrement universel 2020

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_-2020-URD-amendment-20211209_F1.pdf

L'amendement au Document d'enregistrement universel 2020 de la société Nicox S.A déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 9 décembre 2021, est disponible sur le site internet de la société Nicox sous la section "Informations réglementées".

10 décembre 2021 Nicox : Mise à disposition d'un prospectus d'admission d'actions nouvelles

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_approbation-prospectus-AMF_20211210_F.pdf

Un prospectus d'admission, composé du Document d'Enregistrement Universel, rapport financier annuel et rapport de gestion 2020 , de son amendement et d'une Note d'Opération, a été approuvé par l'Autorité des marchés financiers le 9

décembre 2021 sous le numéro 21-523 et est disponible sur le site internet de Nicox sous la section "Informations réglementées".

13 décembre 2021 Nicox : Doug Hubatsch, nouveau Chief Scientific Officer, dirigera le développement clinique et non-clinique

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_Appointment-DHubatsch-PR_20211213_F.pdf

Nicox a annoncé le recrutement de Doug Hubatsch, pour diriger les activités de développement clinique et non clinique de Nicox. En tant que *Chief Scientific Officer*, Doug Hubatsch mettra en œuvre la stratégie de recherche et de développement du Groupe. Il sera membre du comité de direction de Nicox et reportera à Michele Garufi, Président Directeur Général. Il sera basé à Durham, en Caroline du Nord, Etats-Unis, au sein de la filiale américaine de Nicox, Nicox Ophthalmics Inc.

16 décembre 2021 Nicox : Pré-sélection du premier patient en Chine dans l'étude de phase 3 Denali en cours sur le NCX 470 dans le glaucome

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX-470-Denali-FPV-China-PR_20211216_F2..pdf

Nicox a annoncé la pré-sélection du premier patient en Chine dans l'étude de phase 3 en cours Denali, en vue de la soumission de demandes d'autorisation de mise sur le marché à la fois aux Etats-Unis et en Chine pour le NCX 470, principal candidat médicament en développement clinique de Nicox dans le glaucome. L'étude Denali, qui comprend une étude de sécurité à long terme, a été initiée en novembre 2020 aux Etats-Unis. Environ 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. Il s'agit du premier patient recruté pour la partie de l'étude Denali qui se déroule en Chine. Les résultats de l'étude Denali sont actuellement attendus d'ici fin 2023.

Evènements importants depuis le 1^{er} janvier 2022

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_ZERVIATE-Patent-EU-PR_20220105_F1.pdf

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

Le brevet européen confère une exclusivité jusqu'en 2030, de sorte que la formulation de ZERVIATE est protégée par des brevets délivrés aux Etats-Unis jusqu'en 2032, et jusqu'en 2030 en Europe, au Japon et au Canada.

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_Q4-2021-Results-PR_20220121_F.pdf

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier pour Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2021 ainsi que les points clé d'infexion de valeur attendus. Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €41,9 millions contre €32,7 millions au 30 septembre 2021 et €47,2 millions au 31 décembre 2020. La Société estime être financée jusqu'au quatrième trimestre 2023 en ne tenant compte que du développement du NCX 470. Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2021 était de €3,5 millions (dont €0,5 million de paiements de redevances nettes et €3,0 millions sans impact sur la trésorerie reconnus initialement en produits différés suite à un paiement d'étape d'Ocumension en mars 2020). Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2020 s'élevait à €5,8 millions (constitué de €0,3 million de paiements de redevances nettes et de €5,5 millions de paiements pour la conclusion d'accords de licence). Le chiffre d'affaires du quatrième trimestre 2021 pour VYZULTA a été impacté par des remises supplémentaires résultant du décompte annuel des remboursements. Par ailleurs, l'extension, en 2021, du remboursement de VYZULTA au travers des couvertures Access et Medicare Part D génère un accroissement des remises. Toutefois, les prescriptions de VYZULTA ont augmenté de 32 % en 2021 par rapport à 2020. L'amélioration de l'accès des patients à VYZULTA par ces remboursements étendus devrait élargir ses perspectives de croissance. Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,3 millions, dont €16,3 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 39% au quatrième trimestre 2021 par rapport au quatrième trimestre 2020 ; le nombre total de prescriptions de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétrizine), 0,24% aux Etats-Unis a augmenté de 129% pour la même période. L'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 progresse rapidement, avec un recrutement de 90% des patients. Le recrutement est terminé dans l'étude clinique de phase 3 sur ZERVIATE dans la conjonctivite allergique, menée en Chine, conduite et financée par le partenaire de Nicox, Ocumension, destinée à une demande d'autorisation réglementaire de mise sur le marché en Chine. Les résultats sont attendus prochainement.

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-PR-conferences-H1-2022_20220127_F.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- NCX-4251-DryEyePostFDAMeeting-PR -20220208_F.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX-470-New-Formulation-Patent-China-PR -20220221_F2A.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR- NCX-4251-Japanese-Patent-PR_20220222_F.pdf

Nicox a annoncé la délivrance par l'Office Japonais des Brevets d'un nouveau brevet qui couvre le candidat-médicament de Nicox, NCX 4251, au Japon jusqu'en 2040. Le brevet JP.7021301 couvre les suspensions ophtalmiques comprenant une forme spécifique de nanocristaux de propionate de fluticasone ainsi que le procédé de fabrication des suspensions ophtalmiques. Ce brevet vient s'ajouter à

un brevet européen de la même famille récemment délivré. Des demandes de brevet de cette même famille sont en cours d'examen aux États-Unis, en Chine et dans d'autres territoires.

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_VYZULTA-Recap-PR_20220223_F.pdf

Nicox a fait un point sur les approbations et la commercialisation de VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, licencié exclusivement par Nicox au niveau mondial à Bausch + Lomb, une société leader mondial en santé oculaire de Bausch Health Companies Inc. Au 31 décembre 2021, VYZULTA était commercialisé dans 7 territoires : Etats-Unis (2017), Canada (2019), Argentine (2020), Mexique (2020), Hong Kong (2020), Taiwan (2021) et Ukraine (2021). VYZULTA est également approuvé dans 9 autres pays : Brésil, Colombie, Jordanie, Qatar, Singapour, Corée du Sud, Thaïlande, Turquie et Emirats arabes unis. VYZULTA est indiqué aux Etats-Unis pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Bausch + Lomb poursuit la soumission de demandes réglementaires dans des territoires où les données cliniques de l'approbation de mise sur le marché américain peuvent être utilisées pour une approbation par les autorités réglementaires de ces pays.^{1^{er} mars 2022} Nicox : Ocumension, partenaire licencié de Nicox, obtient des résultats positifs dans l'étude clinique chinoise sur ZERVIATE®

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_ZERVIATE-China-Phase3-Results-PR_20220301_F1.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_ZERVIATE-China-Phase3-Results-PR_20220301_F1.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_NCX-470-Dolomites-Results-Publication_PR_20220411_F.pdf

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

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 propre plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique, son savoir, son expérience et ses ressources scientifiques constituent des avantages compétitifs. Toutefois, Nicox est soumis à une concurrence provenant de nombreuses sources, telles que les grandes firmes pharmaceutiques, les sociétés spécialisées en biotechnologie et pharmacologie, des institutions universitaires, des agences gouvernementales et des institutions de recherche publiques et privées. Tout candidat médicament que la Société parvient à développer et à commercialiser sera en concurrence avec des traitements existants et avec de nouveaux traitements qui seront disponibles à l'avenir.

Les concurrents potentiels de Nicox sont les grandes sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie, les sociétés spécialisées en pharmaceutique et en médicaments génériques. Les autres concurrents potentiels sont les institutions universitaires, les agences gouvernementales et d'autres institutions publiques ou privées qui font de la recherche, déposent des brevets et mettent en place des accords de collaborations pour la recherche, le développement, la fabrication et la commercialisation. Nombre de concurrents potentiels disposent de ressources financières et d'une expertise beaucoup plus 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 clé influant sur le succès de chacun des candidats médicaments, s'ils obtiennent l'autorisation de commercialisation, sont l'efficacité, la sécurité d'emploi, le mode d'administration, la fonctionnalité, le prix, le niveau de concurrence des génériques, la disponibilité et le niveau de remboursement par le système public et autres systèmes de prise en charge.

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

Les candidats médicaments de Nicox s'adressent à des marchés qui sont déjà couverts par une série de produits concurrents issus d'un certain nombre de principes pharmaceutiques actifs. Nombre de ces produits existants sont déjà largement acceptés par les praticiens, les patients et les organismes de remboursement, pour les traitements de maladies et de pathologies ophthalmiques. Par ailleurs, nombre de ces produits sont disponibles en version générique, et les candidats médicaments de Nicox pourraient ne pas présenter suffisamment de bénéfices cliniques supplémentaires pour les praticiens, les patients ou les organismes de remboursement, pour justifier un prix plus élevé par rapport aux

génériques disponibles. Souvent, les assurances et autres systèmes de prise en charge, notamment Medicare, encouragent l'utilisation des génériques. Étant donné que la Société développe des produits issus d'agents thérapeutiques approuvés par la FDA, ses candidats médicaments, en cas d'approbation, feront face à la concurrence des génériques et de versions déjà commercialisées de médicaments issus des mêmes principes actifs, administrés d'une manière différente, tels que les formulations de produits biodégradables.

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

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). Le médicament générique Travoprost est également devenu disponible récemment. ROCKLATAN (solution ophtalmique de netarsudil et de latanoprost) 0,02%/0,005%, une combinaison de netarsudil et de latanoprost à dose fixe, a été également approuvé par la FDA américaine et ensuite lancé aux Etats-Unis 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 implant biodégradable de bimatoprost à libération prolongée (bimatoprost Extended Release) pour la réduction de la PIO aux Etats-Unis en 2020. Les autres produits sur le marché, actuellement utilisés principalement comme traitements adjuvants ajoutés aux prostaglandines, sont les alpha-agonistes, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, disponibles pour la plupart en formes génériques et de spécialité. Un autre médicament adjuvant, Rhopressa (solution ophtalmique de netarsudil) à 0,02%, un inhibiteur de rho kinase, a été approuvé par la FDA américaine et lancé aux États-Unis par Aerie en 2018 et a été approuvé sous le nom de spécialité Rhokiinsa en Europe en 2019.

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 un développement clinique actuellement en 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 libère du travoprost.
- *Laboratorios Sophia S.A.de C.V.* conduit 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 le DE117, également connu sous le nom de STN10117, un agoniste EP2 pour la réduction de la PIO qui a été lancé au Japon sous le nom de spécialité EYBELIS et une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis a été acceptée pour revue par la FDA américaine en février 2021. Une lettre de réponse complète « *Complete Response Letter* » a été reçue en novembre 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 demande d'autorisation de mise sur le marché supplémentaire pour DEXTENZA d'Ocular Therapeutix, un insert de dexaméthasone, pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques a été approuvée en octobre 2021.

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

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

Sécheresse oculaire

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

sécheresse oculaire est également traitée avec des produits délivrés sans ordonnance, principalement des larmes artificielles

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

- *Palatin Technologies* développe le PL9643, une solution ophtalmique, actuellement en étude clinique de phase 3 pour la sécheresse oculaire.
- *RegenTree* développe le RGN-259, une solution ophtalmique contenant du Thymosin beta 4, actuellement en étude clinique de phase 3 pour la sécheresse oculaire.
- *Hanal BioPharma Co., Ltd.* et *Daewoong Pharmaceutical Co. Ltd* développent une solution ophtalmique de tanfanercept (HL036), 0,25% actuellement en étude clinique de phase 3 pour la sécheresse oculaire.
- *Aldeyra Therapeutics* développe une solution ophtalmique de Reproxalap, 0,25%, un inhibiteur de RASP, dans plusieurs études cliniques dont de phase 3 pour la sécheresse oculaire.
- *Novaliq GmbH* développe une solution ophtalmique de CyclASol (cyclosporine) et de NOV03, tous deux en études clinique de phase 3, pour la sécheresse oculaire.
- *Mitotech* a achevé une étude clinique de phase 3 pour une solution ophtalmique SkQ1 pour la sécheresse oculaire.

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 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 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 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 un inhibiteur PDE5 donneur d'oxyde nitrique visant à accélérer la cicatrisation des plaies chroniques.
- *Vast Therapeutics* développe un système de libération d'oxyde nitrique local et contrôlé via des macromolécules pour le traitement d'infections respiratoires sévères chez les patients atteints de fibrose cystique.
- *Zylo Therapeutics* développe actuellement des systèmes d'administration de médicaments

transdermiques incluant de l'oxyde nitrique.

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

5.6 Investissements

La Société n'a pas réalisé d'investissements depuis le 1^{er} janvier 2021

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 2021 à €3 755 000.

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 € 72 136 000.

5.6.2 Investissements en cours

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

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

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

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

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

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

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

Communiqué de presse

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

- Plus de 98% des patients recrutés dans l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome
- Confirmation du développement du NCX 4251 dans la sécheresse oculaire suite à une réunion avec la FDA américaine
- Augmentation des prescriptions de VYZULTA® aux Etats-Unis de 43% au premier trimestre 2022 par rapport au premier trimestre 2021
- Trésorerie au 31 décembre 2021 de €42,0 millions et au 31 mars 2022 de €35,1 millions, confirmation que la Société est financée jusqu'au quatrième trimestre 2023

28 avril 2022 - diffusion à 7h30

Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris : FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui les résultats financiers et opérationnels de Nicox et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour l'exercice clos le 31 décembre 2021, arrêtés par le Conseil d'administration le 27 avril 2022, fait un point des activités pour le premier trimestre 2022 et sur les étapes clé à venir.

"Nous sommes très satisfaits de l'avancement rapide de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470. Son achèvement marquera un point d'inflexion majeur pour notre Société ainsi qu'une étape dans le développement des thérapies pour le traitement du glaucome à angle ouvert et de la pression intraoculaire élevée" a déclaré **Michele Garufi, Président Directeur Général de Nicox**.

Prochaine étape clé

- NCX 470 – étude clinique de phase 3 Mont Blanc dans le glaucome : Progression du recrutement plus rapide que prévu et, dès lors, confirmation du calendrier annoncé pour les premiers résultats.

Événements principaux du premier trimestre 2022, récentes actualités et point sur le portefeuille de produits

Candidats médicaments

NCX 470

- NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) actuellement en développement clinique de phase 3 pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.
- Plus de 98% des patients recrutés pour l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470, un recrutement plus rapide que prévu au cours de ces derniers mois.
- Poursuite du recrutement de patients aux Etats-Unis et en Chine dans l'étude clinique de phase 3 Denali en cours sur le NCX 470 chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Le recrutement de patients aux Etats-Unis pour l'étude Denali, qui

comprend également une étude de sécurité à long terme, a démarré en novembre 2020. Environ 670 patients doivent être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID-19 aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

- La *Chinese National Intellectual Property Administration* a délivré à Nicox un brevet qui couvre la formulation du **NCX 470** en Chine jusqu'en 2039. Avec les brevets équivalents déjà délivrés aux Etats-Unis et en Europe, la formulation du NCX 470 est désormais protégée dans la plupart des grands territoires mondiaux. NCX 470 est également protégé par un brevet couvrant sa composition de matière.

NCX 4251

- **NCX 4251**, une suspension ophtalmique innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone de Nicox, est au stade de développement clinique pour la sécheresse oculaire.
- Suite à des résultats *post hoc* encourageants dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 et à une réunion positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le développement futur du **NCX 4251** sera axé sur la sécheresse oculaire. Les résultats *post hoc* de l'étude Mississippi, [annoncés](#) le 30 novembre 2021 suggèrent une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire chez des patients présentant un score plus élevé pour un signe clé de la sécheresse oculaire. La Société étudie actuellement la meilleure option pour la poursuite du développement du NCX 4251 dans la sécheresse oculaire et communiquera sa stratégie à une date ultérieure.
- L'Office Japonais des Brevets a délivré un nouveau brevet qui couvre le **NCX 4251** au Japon jusqu'en 2040. Le brevet JP.7021301 couvre les suspensions ophtalmiques comprenant une forme spécifique de nanocristaux de propionate de fluticasone ainsi que le procédé de fabrication de suspensions ophtalmiques. Ce brevet vient s'ajouter à un brevet européen de la même famille récemment délivré. Des demandes de brevet de cette même famille sont en cours d'examen aux États-Unis, en Chine et dans d'autres territoires.

Produits licenciés commercialisés

- Le nombre total de prescriptions¹ de **VYZULTA®** (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% aux Etats-Unis a augmenté de 43% au premier trimestre 2022 par rapport au premier trimestre 2021. Cependant, les revenus sont restés inchangés en raison de l'augmentation du taux des remises. Au 31 décembre 2021, VYZULTA, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb, était commercialisé dans 7 territoires : Etats-Unis (2017), Canada (2019), Argentine (2020), Mexique (2020), Hong Kong (2020), Taiwan (2021) et Ukraine (2021). VYZULTA est également approuvé dans 9 autres pays : Brésil, Colombie, Jordanie, Qatar, Singapour, Corée du Sud, Thaïlande, Turquie et Emirats arabes unis. VYZULTA est indiqué aux Etats-Unis pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.
- Le partenariat avec Samil Pharmaceutical pour **ZERVIATE** en Corée du Sud a été élargi au Vietnam.
- Le partenaire chinois de Nicox, Ocumension Therapeutics, a achevé avec succès une étude clinique de phase 3 sur ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétilizine), 0,24% chez des patients chinois atteints de conjonctivite allergique. Dans cette étude, ZERVIATE était comparé à la

¹ Les données de Bloomberg comparant la période des semaines se terminant du 7 janvier 2022 au 1er avril 2022 avec les périodes des semaines se terminant du 8 janvier 2021 au 2 avril 2021

solution ophtalmique de difumarate d'émédstine, 0,05%, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. ZERVIATE s'est avéré non inférieur au difumarate d'émédstine dans le critère d'évaluation principal d'efficacité dans le changement de la valeur de base du score de démangeaison dans les 24 heures précédent la visite au Jour 14. ZERVIATE s'est montré sûr et bien toléré, sans différence avec la proportion de patients présentant des effets indésirables avec le difumarate d'émédstine. Cette étude clinique de phase 3 est requise pour permettre à Ocumension de soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la commercialisation de ZERVIATE en Chine.

Autres partenariats

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

Equipe dirigeante et consultants

En décembre 2021, Nicox a annoncé le recrutement de Doug Hubatsch en qualité de *Chief Scientific Officer* pour diriger toutes les activités de développement clinique et non clinique de la Société. Basé au sein de la filiale américaine de Nicox, Nicox Ophthalmics Inc., Doug Hubatsch, membre du comité de direction, est responsable de la mise en œuvre de la stratégie de recherche et de développement du Groupe.

En juillet 2021, Nicox a annoncé que deux experts de renommée internationale dans le glaucome, basés aux Etats-Unis, le Dr. Robert N. Weinreb, Professeur Emérite et titulaire de la Chaire d'ophtalmologie et Directeur du Shiley Eye Institute, Université de Californie San Diego, et le Dr. Sanjay G. Asrani, Professeur d'ophtalmologie à l'Université de Duke, ont été nommés au Comité consultatif clinique sur le glaucome de Nicox.

Résumé financier 2021

Le chiffre d'affaire net² sur l'ensemble de l'année 2021 s'est élevé à €7,2 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats), contre, pour l'année 2020, €12,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €10,5 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats). La variation de chiffre d'affaires est principalement due au traitement IFRS d'un paiement de licence reçu en 2020 de notre partenaire Ocumension Therapeutics.

Les dépenses opérationnelles de l'année 2021 s'élèvent à €25,1 millions contre €19,5 millions pour l'année 2020 dont 5,2 millions d'euros provenant de dépenses non cliniques et de développement en raison de l'avancement des études de phase 3 sur le NCX 470.

La perte nette du Groupe Nicox sur l'ensemble de l'année 2021 s'est élevée à €43,8 millions comparée à €18,1 millions pour l'ensemble de l'année 2020, étant précisé que cette perte nette en 2021 comprend €27,8 millions d'éléments sans impact sur la trésorerie et non récurrents résultant de la réduction de la juste valeur estimée de ZERVIATE (de €12,7 millions) et de NCX 4251 (de €15,1 millions) reflétant, respectivement, les variations du marché de la conjonctivite allergique aux États-Unis et les changements dans le plan de développement et le calendrier du NCX 4251.

Au 31 décembre 2021, le Groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €42,0 millions contre €47,2 millions au 31 décembre 2020, et comme précédemment annoncé, la Société est financée jusqu'au quatrième trimestre 2023, sur la base du développement du NCX 470 seul.

² Le chiffre d'affaires net provient du chiffre d'affaires issu de collaborations moins les paiements de redevances.
www.nicox.com

Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €20,5 millions, dont €18,5 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

Résumé financier du premier trimestre 2022

Au 31 mars 2022, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €35,1 millions contre €42,0 millions au 31 décembre 2021. Le chiffre d'affaires net² du premier trimestre 2022 s'est élevé à €0,7 million (entièrement composé de redevances nettes). Le chiffre d'affaires net² du premier trimestre 2021 s'élève à €1,7 millions (dont € 0,7 million de redevances nettes).

Au 31 mars 2022, le groupe Nicox avait une dette financière de €20,5 millions dont €18,5 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2 millions accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19.

Seuls les chiffres relatifs à la position de trésorerie, au chiffre d'affaires et à la dette du Groupe Nicox au 31 décembre 2021 et au 31 décembre 2020 sont audités, tous les autres chiffres de ce communiqué de presse sont non audités.

A propos de Nicox

Nicox S.A. est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de la Société est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox développe également le NCX 4251, une formulation brevetée de la fluticasone, pour la sécheresse oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA® dans le glaucome, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb et de ZERVIATE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIATE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Eyevance Pharmaceuticals, LLC, pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour le marché chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

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

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

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Dylan Van Haaften	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	Londres, Royaume-Uni
Kepler Cheuvreux	Damien Choplain	France, Etats-Unis
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Relations Investisseurs et Media

Etats-Unis & Europe
LifeSci Advisors, LLC
Sandya von der Weid
T +41 78 680 05 38
svonderweid@lifesciadvisors.com

Enoncé prospectif

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les



déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox S.A. sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2020 qui a été déposé auprès de l'AMF le 1^{er} mars 2021 et au chapitre 2 de l'amendement au Document d'enregistrement universel 2020 qui a été déposé auprès de l'AMF le 9 décembre 2021 disponibles sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

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

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT GLOBAL

	Au 31 décembre:	
	2021	2020
Chiffre d'affaires des collaborations	8 583	14 423
Paiement de redevances	(1 350)	(1 516)
Chiffres d'affaires net	7 233	12 907
Frais de recherche et développement	(17 910)	(12 728)
Frais administratifs	(7 000)	(6 677)
Autres produits	843	1 083
Autres charges	(211)	(93)
Résultat opérationnel avant amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles	(17 045)	(5 508)
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles ⁽¹⁾	(27 760)	-
Résultat opérationnel	(46 010)	(6 760)
Produits financiers	3 456	1 168
Charges financières ⁽²⁾	(4 851)	(12 478)
Résultat financier net	(1 395)	(11 310)
Résultat avant impôt	(47 405)	(18 070)
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	3 644	(28)
Résultat après impôt	(43 761)	(18 098)
Résultat net	(43 761)	(18 098)

⁽¹⁾ Comprend en 2021 deux ajustements non récurrents sans effet sur la trésorerie portant (i) sur la juste valeur de ZERVIATE aux Etats-Unis réduite de (12,7) millions d'euros, en raison de l'évolution du marché de la conjonctivité allergique dans ce pays, et (ii) sur la juste valeur estimée du NCX 4251 réduite de (15,1) millions d'euros reflétant les changements apportés au plan de développement et au calendrier pour NCX 4251.

⁽²⁾ Comprend en 2021 une perte nette de (3,3) millions d'euros liée à la restructuration de la dette de Kreos et en 2020 une perte nette de (6,9) millions d'euros suite à la cession de la participation et du prêt VISUfarma.

ETAT CONSOLIDÉ DE LA SITUATION FINANCIÈRE

	Au 31 décembre :	
	2021	2020
ACTIF		
Actifs non courants		
Goodwill	25 637	23 663
Immobilisations incorporelles	39 974	64 848
Immobilisations corporelles	1 023	1 166
Autres actifs financiers non courants	237	68
Total des actifs non courants	66 871	89 745
Actifs courants		
Clients	1 086	1 723
Subventions publiques à recevoir	1 452	736
Autres actifs courants	377	237
Charges constatées d'avance	2 853	2 630
Trésorerie et équivalents de trésorerie	41 970	47 195
Total des actifs courants	47 738	52 521
TOTAL ACTIF	114 609	142 266
PASSIF		
Capitaux propres		
Capital social	43 138	37 030
Prime d'émission	536 200	528 595
Réserve de conversion	5 953	2 959
Actions Propres	(847)	(605)
Déficit cumulé	(508 892)	(467 144)
Total des capitaux propres	75 552	100 835
Passifs non courants		
Passifs financiers non courants	21 160	13 429
Impôts différés	9 236	11 868
Provisions	661	730
Total des passifs non courants	31 057	26 027
Passifs courants		
Passifs financiers courants	346	5 646
Dettes fournisseurs	3 649	2 421
Produits différés	1 970	5 174
Autres passifs courants	2 035	2 163
Total des passifs courants	8 000	15 404
TOTAL PASSIF	114 609	142 266

Communiqué de presse

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

2 mai 2022 - diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris : FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui la présentation de posters soulignant l'effet du NCX 4251 chez des patients atteints de sécheresse oculaire ainsi que de nouvelles données non cliniques de l'activité neuroprotectrice du NCX 470 au congrès annuel 2022 de l'*Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO), l'un des congrès scientifiques de référence dans la recherche sur la vue, qui se tient physiquement du 1^{er} au 4 mai 2022 à Denver, Colorado, Etats-Unis et virtuellement du 11 au 12 mai.

Informations sur les présentations (heures locales aux Etats-Unis)

Titre : Eyelid application of NCX 4251 for treatment of signs and symptoms of dry eye disease

Titre de la session : Dry Eye, Clinical

Date : 2 mai 2022 de 12:30 à 14:30

Numéro de la présentation number : 1542 – A0267

Présentation : Gary Foulks MD, Emeritus Professor, University of Louisville Department of Ophthalmology and Vision Sciences, Louisville, KY, United States.

NCX 4251 est une suspension ophtalmique innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone, en cours de développement clinique de phase 2 aux Etats-Unis pour des patients atteints de sécheresse oculaire.

Titre : NCX 470, a nitric oxide (NO)-donating prostaglandin analog, restores ocular hemodynamic and photoreceptor function after endothelin-1-induced ischemia/reperfusion injury in rabbits

Titre de la session : Neuroprotection and Neuroregeneration

Date : 2 mai 2022 de 12:30 à 14h30

Numéro de la présentation : 1606 – A0429

Présentation : Francesco Impagnatiello, PhD., Institut de recherche Nicox, Milan Italie

Titre : NCX 470, a nitric oxide (NO)-donating prostaglandin analog, elicits sustained IOP-lowering and modifies aqueous humor dynamic in non-human primates

Titre de la session : Pharmacology/cellular Mechanisms

Date : 3 mai 2022 de 13h00 à 15h00

Numéro de la présentation : 2839 – A0362

Présentation : Elena Bastia, PhD., Institut de recherche Nicox, Milan, Italie

NCX 470, principal candidat médicament de Nicox, est un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) qui fait l'objet de deux cliniques de phase 3 internationales, Mont Blanc et Denali, pour la réduction de la pression Intraoculaire chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

A propos de Nicox

Nicox S.A. est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de la Société est le NCX 470, un nouvel analogue de



prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox développe également le NCX 4251, une formulation brevetée de la fluticasone, pour la sécheresse oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA® dans le glaucome, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb et de ZERVIATE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIATE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Eyevance Pharmaceuticals, LLC, pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour le marché chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

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

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

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Dylan Van Haaften	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	Londres, Royaume-Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Arsene Guekam	France, Etats-Unis



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Relations Investisseurs et Media

Etats-Unis & Europe
LifeSci Advisors, LLC
Sandya von der Weid
T +41 78 680 05 38
svonderweid@lifesciadvisors.com

Enoncé prospectif

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox S.A. sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2021 qui a été déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2022 et qui est disponible sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

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

Communiqué de presse

Nicox Annonce une Nouvelle Structure de Gouvernance

- **Nouvelle structure de gouvernance avec dissociation des fonctions de Directeur Général et de Président du Conseil d'administration**
- **Andreas Segerros nommé Directeur Général de Nicox au 1^{er} juin 2022**
- **Jean-François Labbé, administrateur de Nicox, deviendrait le futur Président du Conseil d'administration**
- **Michele Garufi, co-fondateur, restera administrateur de Nicox**

16 mai 2022 - diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris : FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui que son Conseil d'administration a décidé le 13 mai 2022 de nommer Andreas Segerros Directeur Général de Nicox à effet du 1^{er} juin 2022 suite à sa décision de mettre fin au mandat de Michele Garufi, co-fondateur de Nicox et Président Directeur Général depuis sa création en 1996. Michele Garufi restera membre du Conseil d'administration.

Le Conseil a décidé de dissocier les fonctions de Directeur Général et de Président du Conseil d'administration et propose de confier la présidence du Conseil d'administration à Jean-François Labbé, administrateur et Président du Comité d'audit. Cette nomination nécessite l'approbation d'une modification statutaire pour accroître la limite d'âge du Président du Conseil. Une résolution en ce sens sera soumise au vote de la prochaine Assemblée Générale Extraordinaire de la Société. Dans l'intervalle, le Conseil d'administration a nommé Michele Garufi, Président du Conseil d'administration par intérim, à compter du 1^{er} juin 2022.

Michele Garufi, Président du Conseil d'administration de Nicox SA a déclaré “*Ayant oeuvré depuis sa création pour construire l'une des sociétés européennes de R&D en ophtalmologie les plus prometteuses, je suis heureux que le Conseil d'administration ait pris la décision de confier la direction générale de Nicox à Andreas Segerros. Alors que le NCX 470 est dans sa dernière phase de développement, je suis très confiant qu'Andreas et toute l'équipe continueront de développer avec succès Nicox, acteur majeur de l'ophtalmologie. En tant que membre du Conseil d'administration, je soutiendrai Andreas et je lui souhaite pleine réussite dans sa nouvelle fonction. Je tiens à remercier chaleureusement tous mes collaborateurs, les membres du Conseil d'administration et tous nos partenaires qui durant les années de ma présidence ont largement contribué à faire de Nicox un leader dans son domaine thérapeutique.*”

“*La mise sur le marché de traitements ophtalmiques innovants a occupé une part importante de ma vie professionnelle, et reprendre cette mission avec Nicox est un honneur.*” a déclaré **Andreas Segerros, Directeur Général de Nicox SA** “*Avec son portefeuille de produits de valeur, le développement à un stade avancé du NCX 470, l'excellent travail et la vision d'une équipe talentueuse et passionnée, nous pouvons anticiper la mise sur le marché de médicaments pour traiter certaines des pathologies ophtalmiques les plus graves et répandues, et ainsi apporter potentiellement un bénéfice significatif pour la vie des patients.*”

Andreas Segerros

Andreas Segerros a consacré la majeure partie de sa carrière à l'industrie pharmaceutique mondiale, exerçant des postes de direction, notamment en R&D, marketing et développement commercial aux États-

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

Jean-François Labbé

Jean-François Labbé est administrateur de Nicox depuis juin 2010, Président du Comité d'audit depuis juillet 2013. Jean-François Labbé est le fondateur et a été le Président Directeur Général de SpePharm Holding BV, une société pharmaceutique spécialisée paneuropéenne. 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. Il 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. Jean-François Labbé a obtenu un MBA de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC), Paris.

A propos de Nicox

Nicox S.A. est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de la Société est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox développe également le NCX 4251, une formulation brevetée de la fluticasone, pour la sécheresse oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA® dans le glaucome, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb et de ZERVIATE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIATE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à Eyevance Pharmaceuticals, LLC, pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour le marché chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

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

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

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Dylan Van Haaften	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	Londres, Royaume-Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Arsene Guekam	France, Etats-Unis



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Contacts

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Relations Investisseurs et Media

Etats-Unis & Europe
LifeSci Advisors, LLC
Sandya von der Weid
T +41 78 680 05 38
svonderweid@lifesciadvisors.com



Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox S.A. sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2021 qui a été déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2022 et qui est disponible sur le site de Nicox (www.nicox.com).

Nicox S.A.

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

Communiqué de presse

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

- La sélection des patients étant terminée, l'étude de phase 3 Mont Blanc approche de son terme
- Les résultats de l'étude de phase 3 Mont Blanc marqueront une étape clé pour la Société

3 juin 2022 – diffusion à 7h30
Sophia Antipolis, France

Nicox SA (Euronext Paris: FR0013018124, COX, éligible PEA-PME), société internationale spécialisée en ophtalmologie, annonce aujourd'hui l'achèvement de la sélection de patients supplémentaires dans son étude clinique de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 0,1% chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. En conséquence, l'annonce des résultats de l'étude Mont Blanc interviendra plus tôt que prévu, en novembre de cette année au lieu du premier trimestre 2023. Le NCX 470 0,065% a précédemment démontré une réduction de la pression intraoculaire statistiquement significative supérieure au latanoprost 0,005 % dans une étude clinique de phase 2 et est en cours d'évaluation dans un programme de phase 3 à une concentration plus élevée que celle testée en phase 2.

“Grâce à l'efficacité de l'équipe clinique de Nicox et à l'effort considérable des sites cliniques, nous estimons que nous serons en mesure d'annoncer les résultats de l'étude Mont Blanc plus tôt que prévu, en novembre de cette année. Les résultats de cette étude de phase 3 pour le NCX 470 seront une étape clé pour Nicox. Nous espérons que ces résultats valideront pour le NCX 470 un profil de réduction de la pression intraoculaire meilleur de sa classe, ouvrant potentiellement de multiples opportunités stratégiques pour ce programme et pour la Société.” a déclaré Andreas Segerros, Directeur Général de Nicox. “Les résultats d'efficacité de l'étude de phase 2 ont montré avec le NCX 470 une supériorité jusqu'à 1,4 mmHg de la réduction de la pression intraoculaire par rapport au latanoprost 0,005%. L'étude Mont Blanc teste une concentration plus élevée du NCX 470 et pourrait donc démontrer une efficacité plus grande encore. De plus, les résultats du NCX 470 sur la protection des cellules rétiniennes dans des modèles non humains récemment présentés à l'ARVO 2022 ouvrent également la voie à un produit avec un profil encore plus différencié.”

NCX 470 – Résultats de l'étude phase 2 et protocole de l'étude de phase 3

Dans la précédente étude clinique de phase 2 Dolomites, le NCX 470 0,065% a montré, au 28^{ème} jour, une supériorité statistique jusqu'à 1,4 mmHg de la réduction de la pression intraoculaire par rapport au latanoprost 0,005%. Les résultats de l'étude Dolomites ont été récemment publiés dans le *Journal of Glaucoma*. L'étude Mont Blanc est une étude clinique de phase 3 chez des patients avec une pression intraoculaire élevée due à un glaucome à angle ouvert ou à une hypertension oculaire. L'étude de phase 3 Mont Blanc comprenait une partie initiale adaptative de design dans laquelle le NCX 470 0,065% a été évalué avec la plus forte concentration de NCX 470 0,1%. A l'issue de l'étape adaptative, la dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée pour poursuivre l'étude de phase 3 Mont Blanc et a été utilisée pour initier la deuxième étude clinique de phase 3 Denali. L'étude Mont Blanc a été poursuivie après l'étape adaptative comme étude internationale, en double insu, en groupes parallèles, d'une durée de 3 mois visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% comparée à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005%. Le latanoprost est le traitement de première ligne le plus largement prescrit pour le traitement du glaucome à angle ouvert et de l'hypertension oculaire. L'évaluation de l'efficacité primaire dans l'étude Mont Blanc est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2^{ème} semaine, à la 6^{ème} semaine et au 3^{ème} mois.

Outre la Chine et d'autres territoires d'Extrême-Orient où le NCX 470 est licencié à Ocumension Therapeutics, Nicox conserve l'entièreté des droits sur le NCX 470 notamment aux États-Unis, en Europe et au Japon. Nicox prévoit de poursuivre le développement du NCX 470 aux États-Unis et de conclure des partenariats dans d'autres

territoires clé, notamment au Japon, un marché majeur. Les principaux résultats de l'étude Denali sont attendus après 2023 et la Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

A propos du glaucome et du NCX 470

Le glaucome est une maladie du nerf optique qui, si elle n'est pas traitée, peut entraîner une perte irréversible de la vision. Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire élevée (90% des patients) et est souvent due à une obstruction du système de drainage de l'humeur aqueuse située dans la partie antérieure de l'œil. Actuellement, la réduction de la pression intraoculaire est le seul moyen de ralentir la progression de la maladie. Aux États-Unis, environ 3 millions de personnes âgées de 40 à 80 ans sont touchées par la forme la plus courante de glaucome, le glaucome à angle ouvert.

NCX 470 est un nouveau collyre, analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), potentiellement meilleur de sa classe, conçu pour libérer du bimatoprost et de l'oxyde nitrique après instillation dans l'œil. Le bimatoprost, commercialisé sous le nom de spécialité Lumigan® par AbbVie, Inc., est l'un des principaux produits de spécialité de la classe des analogues de prostaglandines, la classe des médicaments la plus couramment utilisée pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 est en développement pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'oxyde nitrique apporte une efficacité supplémentaire de réduction de la PIO en améliorant le drainage de l'humeur aqueuse de l'œil via un mécanisme d'action différent de celui engagé par les analogues de prostaglandine.

A propos de Nicox

Nicox S.A. est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Le principal programme en développement clinique de la Société est le NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique, pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire. Nicox développe également le NCX 4251, une formulation brevetée de la fluticasone, pour la sécheresse oculaire. Nicox génère des revenus provenant de VYZULTA® dans le glaucome, licencié exclusivement au niveau mondial à Bausch + Lomb et de ZERVIATE® dans la conjonctivite allergique. ZERVIATE est licencié dans plusieurs territoires, notamment à EyeVance Pharmaceuticals, LLC, pour les Etats-Unis et à Ocumension Therapeutics pour le marché chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est.

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

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

Couverture par les analystes

Bryan, Garnier & Co	Dylan Van Haaften	Paris, France
Edison Investment Research	Pooya Hemami	London, Royaume-Uni
H.C. Wainwright & Co	Yi Chen	New York, Etats-Unis
Kepler Cheuvreux	Arsene Guekam	Paris, France



Les positions exprimées par les analystes dans leurs notes sur Nicox leurs sont propres et ne reflètent pas celles de la Société. De plus, les informations contenues dans leurs rapports peuvent ne pas être correctes ou à jour. Nicox s'affranchit de toute obligation de corriger ou de mettre à jour les informations contenues dans les rapports des analystes.

Nicox

Gavin Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer
& Head of Corporate Development
T +33 (0)4 97 24 53 00
communications@nicox.com

Investors & Media

United States & Europe
LifeSci Advisors, LLC
Sandya von der Weid
T +41 78 680 05 38
svonderweid@lifesciadvisors.com

Enoncés prospectifs

Les informations contenues dans le présent document pourront être modifiées sans préavis. Ces informations contiennent des déclarations prospectives, lesquelles ne constituent pas des garanties quant aux performances futures. Ces déclarations sont fondées sur les anticipations et les convictions actuelles de l'équipe dirigeante de Nicox S.A. et sont tributaires d'un certain nombre de facteurs et d'incertitudes en conséquence desquels les résultats réels pourraient sensiblement différer de ceux décrits dans les déclarations prospectives. Nicox S.A. et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, employés, conseils ou mandataires ne prennent pas l'engagement et ne sont pas tenus de publier des mises à jour d'une quelconque déclaration prospective ou de réviser une quelconque déclaration prospective.

Les facteurs de risque susceptibles d'avoir des répercussions significatives sur l'activité de Nicox S.A. sont exposés au chapitre 3 du Document d'enregistrement universel, rapport annuel et rapport de gestion 2021 qui a été déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2022 et qui est disponible sur le site de Nicox (www.nicox.com).



Nicox S.A.

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

DEMANDE D'ENVOI DE DOCUMENTS

Concernant les Assemblée Générale Extraordinaire du lundi 11 juillet 2022.

Je soussigné(e) :

NOM :

Prénom usuel :

Domicile :

Email:

Propriétaire de _____ actions nominatives

Propriétaire de _____ actions au porteur

de la Société NICOX SA

reconnais avoir reçu les documents afférents aux Assemblée Générale Extraordinaire précitées et visés à l'article R.225-81 du Code de Commerce,

demande l'envoi des documents et renseignements concernant l'Assemblée Générale Extraordinaire du lundi 11 juillet 2022, tels qu'ils sont visés par l'article R.225-83 du Code de Commerce.

Fait à _____, le _____ 2022.

Signature

*Conformément à l'article R. 225-88 alinéa 3 du code de Commerce, les actionnaires titulaires d'actions nominatives peuvent, par une demande unique, obtenir de la Société l'envoi des documents et renseignements visés aux articles R. 225-81 et R.225-83 du code de Commerce, à l'occasion de chacune des assemblées générales ultérieures. Au cas où l'actionnaire désirerait bénéficier de cette faculté, mention devra être portée sur la présente demande.