RCS : GRASSE
Code greffe : 0603

Documents comptables

REGISTRE DU COMMERCE ET DES SOCIETES

Le greffier du tribunal de commerce de GRASSE atteste l'exactitude des informations transmises ci-après

Nature du document : Documents comptables (B-S)

Numéro de gestion : 1998 B 00286
Numéro SIREN : 403 942 642
Nom ou dénomination : NICOX SA

Ce dépôt a été enregistré le 24/06/2019 sous le numéro de dépôt B2019/002250

279748

DEPOT DES COMPTES ANNUELS

n° de dépôt : **B2019/002250**
n° de gestion : **1998B00286**
n° SIREN : **403 942 642 RCS Grasse**

Le greffier du Tribunal de Commerce de Grasse certifie avoir procédé le 24/06/2019 à un dépôt annexé au dossier du registre du commerce et des sociétés de la société :

NICOX SA - Société anonyme
2405 route Des Dolines Drakkar D 06560 Valbonne -FRANCE-

date de clôture : 31/12/2018

Ce dépôt comprend les documents comptables prévus par la législation en vigueur.

Concernant les évènements RCS suivants :

Dépôt des comptes annuels

TRIBUNAL DE COMMERCE DE GRASSE

279748

ANNEXE DES

COMPTES SOCIAUX

SA NICOX

2018

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES 7
1.1. Nature de l'activité 7
1.2. Principes comptables 7
1.2.1 - Immobilisations incorporelles 8
1.2.2 - Immobilisations corporelles 8
1.2.3 - Immobilisations financières 9
1.2.4 - Créances 9
1.2.5 - Crédit d'impôt recherche 9
1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie 10
1.2.7 - Conversion des éléments en devises 10
1.2.8 - Provisions 10
1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel 10
1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture 10
1.2.11 - Eléments du compte de résultat 11
2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT 12
2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements 12
2.2 Immobilisations corporelles et amortissements 12
2.3 Immobilisations financières 13
2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice 14
2.5 Disponibilités 14
2.6 Charges constatées d'avance 15
2.7 Capitaux propres 15
2.7.1 - Généralités 15
2.7.2 - Options de souscription d'actions 16
2.7.3 - Bons de souscription d'actions 19
2.7.4 - Actions gratuites 22
2.8 Provisions pour risques et charges 25
2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice 25
2.10 Ecarts de conversion 26
2.11 Produits constatés d'avance 26
2.12 Autres achats et charges externes 26
2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges 26
2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet 27
2.15 Autres charges 27
2.16 Produits exceptionnels 27
2.17 Charges et produits financiers 27
2.18 Autres engagements financiers 28
2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux 31
2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau 33
2.21 Effectif 34
2.22 Impôts et situation fiscale latente 34
2.23 Filiales et participation 34
2.24 Relations avec les parties liées 35
2.25 Comptes consolidés 35
2.26 Evènements postérieurs à la clôture 35
2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices 36
2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers 36
2.28.1 Risque de change 36
2.28.2 Risque de taux d'intérêt 37

2.28.3 Risque de marché *37*
2.28.4 Risque de liquidité *37*
2.28.5 Risque de crédit *37*

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2018 [12mois]	Net exercice 2017 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	45 425	4 575	14 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 231 186	2 225 162	6 024	14 383
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 339 464**	**2 328 865**	**10 599**	**28 958**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**687 222**	**660 229**	**26 994**	**67 086**
Participations	2.3	55 699 803		55 699 803	55 699 803
Autres immobilisations financières	2.3	16 912 172		16 912 172	15 361 972
Immobilisations financières	**2.3**	**72 611 975**		**72 611 975**	**71 061 774**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**75 638 661**	**2 989 093**	**72 649 568**	**71 157 818**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	605 779		605 779	44 487
Autres créances	2.4	30 554 317	885 315	29 669 002	21 091 969
Disponibilités	2.5	21 276 143		21 276 143	37 374 920
Charges constatées d'avance	2.4 & 2.6	505 792		505 792	687 054
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**52 942 031**	**885 315**	**52 056 716**	**59 198 430**
Ecarts de conversion actif	2.4& 2.10	498 760		498 760	1 223 066
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION		**498 760**		**498 760**	**1 223 066**
TOTAL DE L'ACTIF		**129 079 452**	**3 874 408**	**125 205 043**	**131 579 314**

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

PASSIF	Notes			Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Capital social	2.7			29 718 920	29 459 338
Primes d'émission	2.7			502 027 405	502 286 988
Réserves Réglementées				0	0
Report à nouveau	2.7			(412 460 071)	(405 671 887)
Résultat de l'exercice	2.7			(10 152 856)	(6 788 184)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**			**109 133 398**	**119 286 254**
Provisions pour risques	2.8			574 760	1 269 066
Provisions pour charges	2.8			441 380	394 764
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			**1 016 140**	**1 663 830**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					
Emprunts et dettes financières divers	2.9			11 188 014	8 424 664
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			2 574 870	1 017 258
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 288 336	1 187 309
Produits constatés d'avance	2.11			0	0
TOTAL DES DETTES				**15 051 220**	**10 629 230**
Ecart de conversion Passif	2.10			**4 285**	**0**
TOTAL DU PASSIF				**125 205 043**	**131 579 314**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Ventes de marchandises				
Production vendue (services)	2.14		582 466	15 352 442
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**		**582 466**	**15 352 442**
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet	2.14		4 717 496	
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13		853 608	665 644
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		50 767	346 992
PRODUITS D'EXPLOITATION			**6 204 337**	**16 365 078**
Autres achats et charges externes	2.12		(14 945 131)	(11 127 105)
Impôts, taxes et versements assimilés			(85 419)	(120 126)
Salaires et traitements			(2 189 774)	(2 030 263)
Charges sociales			(1 122 567)	(1 260 689)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(70 282)	(106 991)
Dotations aux provisions sur immobilisations			0	0
Dotations aux provisions sur créances			(885 315)	(827 854)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(76 616)	(6 000)
Autres charges	2.15		(1 129 470	(13 576 043)
CHARGES D'EXPLOITATION			**(20 504 548)**	**(29 055 070)**
RESULTAT D'EXPLOITATION			**(14 300 211)**	**(12 689 992)**
Produits financiers de participations				
Autres intérêts et produits assimilés	2.17		1 996 039	1 535 728
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.13		1 223 066	0
Différences positives de change	2.17		883 369	2 557
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement	2.17		0	185 170
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.17		(498 760)	(1 223 066)
Intérêts et charges assimilées	2.17		(34 619)	(37 220)
Différences négatives de change	2.17		(306 672)	(377 806)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17		0	(37 307)
RESULTAT FINANCIER			**3 262 423**	**48 055**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			**(11 037 788)**	**(12 641 937)**

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion	2.16		44 880	
Produits exceptionnels sur opérations en Capital	2.16		0	1 650 000
Reprises sur provision et transfert de charges	2.16		0	4 274 008
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.16		0	(485 493)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.16		0	(140 691)
RESULTAT EXCEPTIONNEL			**44 880**	**5 297 824**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)			(840 078)	(555 929)
TOTAL DES PRODUITS			10 351 692	24 012 540
TOTAL DES CHARGES			(20 504 548)	(30 800 724)
PERTE			**(10 152 856)**	**(6 788 184)**

NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des nes, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de erche en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Société est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes it au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie de la Société est de maximiser le ntiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des tés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de produits et candidats médicaments de la Société comprend NCX 470, une solution almique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération, basé e bimatoprost, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à e ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 a démarré au troisième trimestre 2018 une étude clinique de e 2, multicentrique, de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de réponse de dose, dont les premiers tats sont attendus au deuxième semestre 2019.

Nicox a également un produit approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour une nercialisation aux Etats-Unis. VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% est ué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension aire. Ce produit développé en partenariat exclusif mondial avec Bausch + Lomb, filiale de Bausch Health panies Inc., a été approuvé par la FDA américaine le 2 novembre 2017 et est commercialisé par Bausch + b depuis décembre 2017.

Le portefeuille de Nicox comprend aussi des nouveaux donneurs d'oxyde nitrique de future génération, au de recherche, comprenant des donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des donneurs O stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC) en partenariat avec Ironwood ciblant la réduction de la

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2018, le 05 2019.

1.2. Principes comptables

tats financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables

016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été ologué par arrêté du 26 décembre 2016.

conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le ct du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

nformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
es sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des s historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et disp d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois. En outre, la Société a souscrit en Janvier 2019 un empr obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et compor 3 tranches qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020. Les comptes arrêtés au décembre 2018 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

Les principales méthodes comptables utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exer au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicam développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis av l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développem (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externe A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développés exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la F américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'oc des droits mondiaux à son partenaire en 2010.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Soci et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acqui cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2018.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces dr constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciat est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est cal selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont in dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de économique, selon les modalités suivantes :

Agencements et installations divers	10 ans
Matériel informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que de deux créances sous forme d'obligations détenues auprès de la société VisuFarma.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Au 31 décembre 2018, Nicox détient un prêt obligataire d'un montant de 16,9 millions d'euros suite à la transaction avec VISUfarma relative au transfert des activités commerciales européennes (cf. note 2.3).

Ce prêt sera remboursé au plus tôt des deux échéances suivantes (i) entre le 1er janvier 2026, (ii) en cas de vente de la société mais est subordonné aux créances détenues par d'autres actionnaires de VISUfarma. Ce prêt est à un horizon de temps moyen terme. A ce titre, la direction effectue des diligences permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture.Nicox suit notamment la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement, élément sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait la réalisation d'un test de dépréciation permettant de s'assurer de la valeur du prêt obligataire.

1.2.4 - Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurant dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un faible risque de changement de valeur.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. En vertu du principe de prudence conformément aux règles comptables, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 - Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
Taux d'actualisation (1)	1.75 %	1.50%
Augmentations futures des salaires	2.50%	2,50%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

(1) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont éventuellement ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société proviennent de royalties perçues sur les ventes de deux candidats médicament et d'un accord de licence exclusif sur le marché chinois pour le développement et la commercialisation d'un autre candidat médicament.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.17	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.18
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 229 506	1 680	-	-	2 231 186
Autres immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations incorporelles	**2 337 784**	**1 680**	**-**	**-**	**2 339 464**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.17	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.18
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	35 425	10 000	-	45 425
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	215 123	10 039	-	225 162
Provision pour dépréciation des brevets	2 000 000	-	-	2 000 000
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 308 826**	**20 039**	**-**	**2 328 865**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.17	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.18
Installations générales, agencements	224 517	-	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	506 163	10 151	53 609	-	462 705
Autres immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations corporelles	**730 680**	**10 151**	**53 609**	**-**	**687 222**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.17	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.18
Amortissements Installations générales, agencements	176 587	35 886	-	212 473
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	487 007	14 358	53 609	447 756
Total amortissement des immobilisations corporelles	**663 594**	**50 244**	**53 609**	**660 229**

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et de deux créances obligataires sur la Société VisuFarma dans le contexte du transfert des activités commerciales.

Immobilisations financières en Euros	31.12.17	Augmentations	Diminutions	31.12.18
Dépôts & cautionnements	30 763	416	-	31 179
Autres participations acquisitions	55 699 803	-	-	55 699 803
Autres titres immobilisés	-			-
Autres immobilisations financières	15 331 209	1 549 785		(1) 16 880 994
Total des immobilisations financières	**71 061 775**	**1 550 201**		**72 611 976**

(1) dont €3 299 244 d'intérêts courus non échus sur le prêt obligataire concédé à Visufarma

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Avoir à recevoir	-	-	-
Créances clients	605 779	605 779	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	-	-	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	383 945	383 945	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et CICE (1)	1 247 278	1 247 278	-
Créances sur filiale (2)	28 870 896	-	28 870 896
Charges Constatées D'avance	505 792	505 792	-
Différence de conversion actif	498 760	498 760	-
Total créances	**32 112 451**	**3 241 555**	**28 870 896**

(1) Comprend le CIR 2017 (555 929€), le CIR 2018 (681 917€) et le CICE 2018 (9 432€).

(2) Correspond aux comptes courant des filiales au 31/12/18, Nicox Research Institute (7 484 582€), Nicox Science Ireland (885 315€) et Nicox Ophthalmics (20 501 000€).

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 21 276 143 € au 31 décembre 2018 dont 10 240 175€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti. L'échéance de ces placements est de six mois et la sensibilité au risque est nulle.

Au 31 décembre 2018, les intérêts courus s'élèvent à 53 089 €.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2018
Assurances	38 469
Déplacements, billets d'avions	24 881
Loyers	41 558
Honoraires Consultants	63 051
Frais de développement	330 757
Charges Diverses	7 076
Total charges constatées d'avance	**505 792**

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2018 le capital social est composé de 29 718 920 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Nicox ne détient pas de part de ce capital en propre.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	29 718 920	29 459 338

Au cours de l'année 2018, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 259 852€.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	Montant			
Au 31 décembre 2017	**29 459 338**	**29 459 338**	**502 286 987**	**(412 460 071)**	**119 286 255**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	0	0	(259 852)	-	(259 852)
Émission d'actions Gratuites	259 852	259 852	-	-	259 852
Résultat de l'exercice	-	-	-	(10 152 856)	(10 152 856)
Au 31 Décembre 2018	**29 719 190**	**29 719 190**	**502 027 135**	**(422 612 927)**	**109 133 398**

2.7.2 - Options de souscription d'actions

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux de la Société et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options sera soumise, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction ou mandataire social, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation doivent être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation est consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée. En date du 31 décembre 2018, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée en vertu de ce plan et cette autorisation a été rendue caduque par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, 600 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. En date du 31 décembre 2018, aucune option de souscription d'actions n'a été attribuée en vertu de ce plan et cette autorisation a été rendue caduque par l'Assemblée Générale du 24 mai 2018

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, 1 000 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans : **Options en circulation au 31 décembre 2018**

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	360 600	72 120			
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**460 600**	**92 120**			
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 944			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	35 000	7 000			
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	20 120	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**763 044**	**152 609**	**587 700**	**587 700**	**117 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 223 644**	**244 729**	**787 700**	**787 700**	**157 540**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	955 700	191 140	11.83
Attribuées pendant la période			
Annulées	168 000	33 600	11,28
En circulation à la fin de la période	787 700	157 540	11.95

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 1 an et 4 mois au 31 décembre 2018 (2017 : 2 ans et 2 mois).

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés

dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°5	**Plan n°6**	**Plan n°7**	**Plan n°8**
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 Mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[(1)]	40 000[(1)]	144 000	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(3)	(4)	(5)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,19[(1)]	1,73[(1)]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2018	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2014, que les objectifs Société pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation à fin Juin 2016 de certains objectifs stratégiques non divulgué, ce qui a été le cas. Ces objectifs liés aux objectifs stratégiques de la Société ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	484 000	212 000	10.28
Attribués pendant la période	144 000	144 000	8.88
Annulées ou caduques pendant la période			
En circulation à la fin de la période			
Exerçables à la fin de la période	628 000	356 000	9,96

2.7.4 - Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués de la Société avaient été remplis à hauteur de 80%.

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015 (1)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :							
13/09/2012	A	372 180	13/09/2015	105 480	266 700		
13/09/2012	B	85 970	13/09/2016	38 300	47 670		
19/02/2013	A	307 500	19/02/2016	60 800	246 700		
19/02/2013	B	112 400	19/02/2017	5 400	107 000		
06/03/2014	A	243 690	06/03/2017	76 520	167 170		
06/03/2014	B	232 720	06/03/2018	56 780	175 940		
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017		2 320		
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018	3 600	34 920		
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018	4 800	16 800		
Sous-total		**1 416 900**		**351 680**	**1 065 220**		
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30/01/2015	A	285 502	30/01/2019	52 002	233 500		
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019	168 504		458 000	91 600
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019			5 000	1 000
Sous-total		**917 006**		**220 506**	**233 500**	**463 000**	**92 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017	36 000	1 450 000		
14/04/2016	C	175 000	14/04/2018	43 500	131 500		
21/09/2016	C	125 850	21/09/2018	2 400	123 450		
06/12/2016	C	3 600	06/12/2018		3 600		
06/02/2017	C	102 600	06/02/2019	4 000		98 600	98 600
Sous-total		**1 893 050**		**85 900**	**1 708 550**	**98 600**	**98 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017							
07/09/2017	C	4 800	07/09/2019			4 800	4 800
15/01/2018	C	139 200	15/01/2020			139 200	139 200
20/02/2018	C	100 000	20/02/2020			100 000	100 000
16/05/2018	C	21 600	16/05/2020			21 600	21 600
05/12/2018	C	21 600	05/12/2020			21 600	21 600
Sous-total		**287 000**				**287 000**	**287 000**
Total		**4 513 956**		**658 086**	**3 007 270**	**848 600**	**448 200**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.17	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.18
Provision pour dettes et créances (1)	1 269 066	30 000	724 305	574 761
Provisions pour Indemnité fin de carrière	394 764	46 616	-	441 380
Total des provisions pour risques et charges	**1 663 830**	**76 616**	**724 305**	**1 016 141**
Provisions sur comptes courants filiales (2)	827 854	57 460	-	885 315
Total des provisions inscrites au bilan	**2 491 684**	**134 077**	**724 305**	**1 901 455**

(1) Ce montant correspond principalement à la provision pour perte de change liée à l'écart de conversion actif sur le compte courant Nicox Ophthalmics en USD après sa conversion au taux de clôture du 31/12/2018

(2) Correspond à la provision pour dépréciation du compte courant Nicox Science Ireland à 100%.

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Fournisseurs & comptes rattachés	2 574 870	2 574 871	-	-
Dettes envers le personnel	544 736	544 736	-	-
Organismes sociaux	471 274	471 274	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	272 327	272 327	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	11 188 014	-	11 188 014	-
Total des dettes	**15 051 221**	**3 863 208**	**11 188 014**	**-**

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Honoraires consultants	155 135
Honoraires juridiques, comptables	111 997
Frais généraux	242 116
Frais de développement	1 310 191
Total Fournisseurs factures non parvenues	**1 819 438**

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

Charges fiscales et sociales à payer	Montants en Euros
Personnel, autres charges	139 685
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	544 736
Charges sociales provisionnées	238 737
Charges sociales à payer	92 851
Etat & autres charges à payer	272 327
Total des charges fiscales et sociales à payer	**1 288 336**

2.10 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2018 un écart de conversion passif de 4 285€.

L'écart de conversion actif d'un montant de 498 760€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Aucun produit constaté d'avance n'a été enregistré au 31 décembre 2018.

2.12 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 5 971 661 € au 31 Décembre 2018 contre 2 483 080 € au 31 Décembre 2017.

Au 31 décembre 2018, les frais de recherche et de développement correspondaient principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges

Les reprises de provisions et transferts de charges s'élèvent à 2 075 674€ et sont constitués de :

- la reprise de provision du compte courant Nicox Science Ireland pour 827 854€
- la reprise de provision du compte courant Nicox ophthalmics Inc pour 1 223 066€
- et divers transferts de charges pour un montant de 25 754€.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2018 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires en Euros	
Refacturation aux filiales de la Société	514 268
Paiement d'Ocumension Therapeutics –NCX470 en Chine (1)	3 000 000
Royalties perçues sur les ventes de Vyzulta	1 717 496
Autres produits annexes	68 199
Total	**5 299 962**

(1) Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice provient essentiellement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de NCX470 sur le marché chinois. Ce premier paiement de 3 000 000€ sera suivi de redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes sur le marché chinois.

Autres produits

Au 31 décembre 2018, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	Montants en Euros
Gains change sur opérations d'exploitation	7 582
Divers produits	43 185
Total	50 767

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées des redevances versées à Pfizer pour 690 310€ et des jetons de présence versés à nos six Administrateurs pour 400 000€.
Pour rappel, les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.16 Produits exceptionnels

Les produits exceptionnels s'élèvent à 44 880€ et correspondent à un remboursement Urssaf.

2.17 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2018, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

- **Charges financières**

Charges financières	**Montants en Euros**
Différences négatives de change (1)	306 672
Autres charges financières	34 619
Total des charges financières	**341 291**

(1) Réévaluations des comptes bancaires en USD

- **Produits financiers**

Produits financiers	**Montants en Euros**
Produit financier sur prêt (1)	1 549 785
Autres intérêts et produits assimilés (2)	446 254
Différences positives de change	883 369
Total des produits financiers	**2 879 408**

(1) Les produits financiers sur prêt correspondent aux intérêts du prêt obligataire sur VisuFarma.
(2) Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants aux filiales pour un montant de 266 104 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 180 150 €.

2.18 Autres engagements financiers

ENGAGEMENT DONNES

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	**Total**	**Paiements dus par période**		
		A moins d'un an	**De un à cinq ans**	**A plus de cinq ans**
Contrats de location locaux	403 022	146 553	256 468	-
Contrats de location véhicules	58 325	20 097	38 229	-
Engagements dans la Recherche et Développement	5 528 237	5 464 485	64 252	-
Accords de licences	12 701 590	-	12 701 590	-
Engagements de dettes financières	17 467 249	-	17 467 249	-
Total	**35 361 810**	**5 631 135**	**30 527 788**	

Suite à la signature de l'accord sur le transfert des activités commerciales de certaines filiales de la Société à VISUfarma et Iris TopCo limited, Nicox SA bénéficie d'un engagement de compléments de prix à recevoir de la part de son partenaire pour un montant maximum de 5 millions d'euros dont 1.6 million ont été réglés en 2017. Le complément de prix restant est divisé en deux paiements d'étapes indexés sur des objectifs commerciaux. Au 31 décembre 2018, la Société a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

ACCORDS DE LICENCES

Ocumension

En décembre 2018, la Société, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. La Société a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque la Société initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. La Société pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de

marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de VYZULTA a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 35 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre un an et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle la Société interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 2 648 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative la Société, chaque bénéficiaire de ces dispositions, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six mois et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 266 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des

dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2018.

En juin 2017, la Société a pris un engagement vis à vis du PDG, lequel prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions, le PDG, sauf cas de révocation pour faute grave, aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2018, la Société devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 382 000 €.

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2018 pour six Administrateurs (comme en 2017) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2018	2017
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	868	777
Avantages postérieurs à l'emploi	54	54
Total	**922**	**831**

Au 31 décembre 2018, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux, se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	**Prix d'exercice ou de souscription par bon en €**	**Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites**	**Nombre d'actions à émettre**	**Date d'expiration**
Actions gratuites	-	240 000	160 000-	-
Options de souscription d'actions	1.87	200 000	40 000	30/01/21
Bons de souscription d'actions	10.95	140 000	28 000	29/10/19
Bons de souscription d'actions	8.65	200 000	40 000	13/10/20
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22
Bons de souscription d'actions	8.88	144 000	144 000	24/05/23

2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	125 000	145 000	25.11%	33.97%	18 735	36 657	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	372 863	281 859	74.89%	66.03%				
Sous-total	***497 863***	***426 859***	***100 %***	***100 %***	***18 735***	***36 657***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 225	6 255	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-			-	-	-	-
Sous total	***6 225***	***6 255***	***100.00%***	***100.00%***	**-**	**-**	**-**	**-**
TOTAL	**504 088**	**433 114**			**18 735**	**36 657**		

2.21 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 16 personnes

Sur les 16 personnes salariées de la Société :

- 16 sont en CDI
- 10 travaillent dans les services Administration & Corporate et 6 dans les autres services

2.22 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Produit de CIR afférent à l'année 2018 : 681 917€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 451 327 452

2.23 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2018

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 4 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA
- Nicox Science Ireland Limited créée le 3 juillet 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- Iris TopCo limited crée le 9 juin 2016 et détenue à 15.07% par Nicox SA.

Tableau des filiales et participations :

En Euros	**Nicox Research Institute**	**Nicox Ophthalmics Inc.**	**Nicox Science Ireland**	**Iris TopCo**
Capital Social	100 000	886	1	
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 224 291)	(16 202 302)	-	
Quote-part de capital détenue	100%	100%	100%	15.07%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792	1	68 250
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	20 501 000	885 315	16 880 994
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	20 501 000	-	16 880 994

Cautions et avals donnés par la Société		-	-	
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2018	2 596 331	-	-	
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2018)	99 966	(5 666 199)	-	
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-	

2.24 Relations avec les parties liées

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois.

2.25 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2018. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute, Nicox Ophthalmics Inc et Nicox Science Ireland. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.26 Evènements postérieurs à la clôture

En Janvier 2019, la Société a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros sera versée vers le 1er février 2019. La Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de la Société. Il s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang garanti par des sûretés usuelles portant sur certains actifs corporels et incorporels de

Nicox SA et Nicox Ophthalmics, Inc. Dans le contexte de ce financement, Kreos recevra 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société.

En Février 2019, la société a reçu un « Avis de vérification de comptabilité » portant sur les exercices 2016, 2017 et étendu à 2018 sur certains éléments fiscaux.

2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2018	31-12-2017	31-12-2016	31-12-2015	31-12-2014
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	29 718 920	29 459 338	25 004 543	22 869 669	19 848 330
-Nombre d'actions ordinaires	29 718 920	29 459 338	25 004 543	22 869 669	99 241 648
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	1 233 740	858 722	999 120	975 224	2 935 675
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	5 299 962	15 352 442	1 512 319	2 311 923	2 401 699
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	-10 788 757	-5 825 286	-43 449 146	-10 758 553	-23 973 478
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-840 078	-555 929	-382 717	-727 153	671 652
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	204 359	1 518 827	-24 005 215	-1 799 084	-1 098 181
Résultat net	-10 152 856	-6 788184	-19 061 214	- 20 126 481	- 24 400 007
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.36	-0.18	-1.72	-0.44	-0.23
Résultat net	-0.34	-0.23	-0.76	-0.88	-0.25
Résultat net dilué	-0.34	-0.23	-0.76	-0.88	-0.24
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	16	17	21	24	25
Masse salariale	2 189 774	2 030 263	3 433 268	2 864 938	3 287 760
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, oeuvres sociales, etc.]	1 131 999	1 269 931	1 558 091	1 565 711	1 259 381

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les besoins de financement de la Société ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

2.28.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2018, environ 26% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (49.72% en 2017).

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 150 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 9 732 000 au 31 décembre 2018 soit 45.9% de la trésorerie disponible et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses libellées en $ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

La Société n'est pas exposée aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

2.28.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2018, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.28.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2018, la Société détenait € 21.3 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€37.4 millions au 31 décembre 2017).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, la Société a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020 (cf. note 2.26).

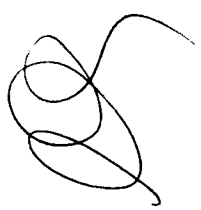
2.28.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont uniquement composés de comptes à terme.

Concernant le prêt obligataire détenu sur Visufarma B.V., Cf note 1.2.3.



Certifié conforme

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES
AU 31 DECEMBRE 2018

SOMMAIRE DES COMPTES CONSOLIDES

Comptes consolidés des exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés..... P-2
Etat consolidé du résultat net..... P-3
Etat consolidé des autres éléments du résultat global P-4
Etat consolidé de la situation financière..... P-5
Etat consolidé des flux de trésorerie..... P-6
Etat consolidé de variation des capitaux propres..... P-7
Notes aux états financiers consolidés..... P-8

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DU RESULTAT NET
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2018	2017
Chiffre d'affaires des collaborations	**7.2**	**4 717**	**15 080**
Paiement de redevances	**7.3**	(690)	(12 775)
Chiffre d'affaires net		**4 027**	**2 305**
Frais de recherche et développement	**7.4**	(16 331)	(9 750)
Frais administratifs	**7.5**	(9 506)	(9 869)
Autres produits	**7.6**	1 786	987
Autres charges	**7.7**	(644)	(1 207)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		**(20 668)**	**(17 534)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**5.4**	-	(984)
Résultat opérationnel		**(20 668)**	**(18 518)**
Produits financiers	**7.8.2**	2 461	1 314
Charges financières	**7.8.2**	(71)	(1 908)
Résultat financier net	**7.8.2**	**2 390**	**(594)**
Résultat avant impôt des activités poursuivies		**(18 278)**	**(19 112)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**8 / 21**	(113)	10 815
Résultat après impôt des activités poursuivies		**(18 391)**	**(8 296)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	**6.1**	-	4 678
Perte nette de la période		**(18 391)**	**(3 618)**
Attribuables aux propriétaires de la Société		(18 391)	(3 618)
Résultat par action	**9.1**	**(0,62)**	**(0,13)**
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	**9.2**	(0,62)	(0,31)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)	**9.3**	-	0,17

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DES AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2018	2017
Résultat net		**(18 391)**	**(3 618)**
Activité à l'étranger - écart de conversion		2 724	(7 895)
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		**2 724**	**(7 895)**
Gains et pertes actuariels	**19**	(6)	102
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**(6)**	**102**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		**2 718**	**(7 792)**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		**(15 673)**	**(11 411)**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

ACTIFS	Notes	2018	2017[1]
Actifs non courants			
Goodwill	**12**	25 359	24 211
Immobilisations incorporelles	**11**	71 397	68 155
Immobilisations corporelles	**10**	269	158
Autres actifs financiers non courants	**15**	15 473	13 990
Total actifs non courants		**112 498**	**106 614**
Actifs courants			
Clients		616	44
Subventions publiques à recevoir	**13**	1 247	948
Autres actifs courants	**14**	691	523
Charges constatées d'avance		1 479	1 381
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**16**	22 059	41 394
Total des actifs courants		**26 092**	**44 290**
TOTAL DES ACTIFS		**138 590**	**150 804**
PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES			
Capitaux propres			
Capital social	**17**	29 719	29 459
Prime d'émission		510 683	510 942
Réserve de conversion		6 697	3 973
Actions propres		-	-
Déficit cumulé		(433 445)	(417 607)
Total des capitaux propres		**113 653**	**126 767**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants		54	26
Impôts différés	**21**	16 373	15 631
Provisions	**19**	441	401
Total passifs non courants		**16 868**	**16 059**
Passifs courants			
Passifs financiers courants		31	24
Dettes fournisseurs		4 281	1 929
Produits différés	**20**	1 256	4 184
Provisions	**19**	76	40
Autres passifs courants	**22**	2 425	1 801
Total passifs courants		**8 069**	**7 978**
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		**138 590**	**150 804**

(1) Le Groupe a appliqué rétrospectivement IFRS9 le 1er Janvier 2018 et a estimé en conséquence une perte de crédit attendue sur son prêt sur VISUfarma. Le Groupe a déprécié la valeur de ce prêt de 1,4 million d'euros et retraité les lignes "Autres actifs financiers non-courants" et "déficit cumulé" au 31 décembre 2017 dans l'état consolidé de la situation financière (voir note 3).

NICOX SA
ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2018	2017
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(18 391)**	**(3 618)**
Résultat net des activités abandonnées	**6.1**		*4 678*
Résultat net des activités poursuivies		(18 391)	(8 296)
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation		252	171
Charges liées aux paiements en actions	**18.1 ; 18.2 ;18.3**	2 557	2 791
Provisions	**19**	71	47
Impôts différés	**8**	-	(10 850)
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**5.4**	-	984
Intérêts capitalisés	**15**	(1 550)	(1 282)
Différences de change sans effet sur la trésorerie		(996)	1 870
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(18 057)**	**(14 565)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		(838)	(515)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	**13**	(299)	(552)
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		51	3 701
Variation du besoin en fonds de roulement		**(1 086)**	**2 634**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités poursuivies		**(19 143)**	**(11 931)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités abandonnées			(479)
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(19 143)**	**(12 410)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières		(2)	146
Acquisition d'immobilisations incorporelles	**11**	(40)	(9)
Acquisition d'immobilisations corporelles	**10**	(228)	(77)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités poursuivies		**(270)**	**60**
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités abandonnées			
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**(270)**	**60**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	**17**	-	24 509
(Achat) / ventes d'actions propres		-	634
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités poursuivies		**-**	**25 143**
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités abandonnées			
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**-**	**25 143**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**(19 413)**	**12 793**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**16**	**41 394**	**28 859**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		78	(258)
Trésorerie liée aux activités abandonnées		-	(479)
Trésorerie liée aux activités poursuivies		(19 413)	13 272
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**16**	**22 059**	**41 394**

NICOX SA

ÉTAT CONSOLIDE DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES

AU 31 DECEMBRE

EN MILLIERS D'EUROS, A L'EXCEPTION DES DONNEES PAR ACTION

	Capital social								
	Actions ordinaires	Montant	Prime d'émission	Actions propres	Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
Au 1er janvier 2017	**25 004 543**	**25 005**	**483 745**	**(478)**	**11 868**	**(396 555)**	**(19 035)**	**104 549**	**104 549**
Résultat net							(3 618)	(3 618)	(3 618)
Autres éléments du résultat global					(7 895)	102		(7 792)	(7 792)
Résultat global de la période	0	0	0	0	(7 895)	102	(3 618)	(11 411)	(11 411)
Allocation du résultat de la période précédente						(19 035)	19 035	0	0
Actions propres				478		156		634	634
Émission d'actions ordinaires	4 454 794	4 455	27 196					31 651	31 651
Rémunération en actions						2 791		2 791	2 791
Au 31 décembre 2017	**29 459 337**	**29 460**	**510 942**	**(0)**	**3 973**	**(412 540)**	**(3 618)**	**128 215**	**128 215**
Première application du référentiel comptable IFRS 9						**(1 447)**		**(1 447)**	**(1 447)**
Au 1er janvier 2018 (1)	**29 459 337**	**29 460**	**510 942**	**(0)**	**3 973**	**(413 987)**	**(3 618)**	**126 768**	**126 768**
Résultat net							(18 391)	(18 391)	(18 391)
Autres éléments du résultat global					2 724	(6)		2 718	2 718
Résultat global de la période					2 724	(6)	(18 391)	(15 673)	(15 673)
Allocation du résultat de la période précédente						(3 618)	3 618		
Actions propres									
Émission d'actions ordinaires	259 582	259	(259)						
Rémunération en actions						2 557		2 557	2 557
Au 31 décembre 2018	**29 718 919**	**29 719**	**510 683**		**6 697**	**(415 055)**	**(18 391)**	**113 653**	**113 653**

(1) *Le Groupe a appliqué rétrospectivement IFRS9 le 1er Janvier 2018 et a estimé en conséquence une perte de crédit attendue sur son prêt sur VISUfarma. Le Groupe a déprécié la valeur de ce prêt de 1,4 million d'euros et retraité les lignes "Autres actifs financiers non-courants" et "déficit cumulé" au 31 décembre 2017 dans l'état consolidé de la situation financière (voir note 3).*

1. *INFORMATIONS GENERALES*

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Groupe Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie du Groupe est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de produits et candidats médicaments de la Société comprend deux programmes au stade de développement : NCX 4251, une nouvelle suspension brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone développée comme premier traitement topique ciblé du bord de la paupière chez les patients présentant des épisodes aigus de blépharite et NCX 470, une solution ophtalmique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération, basé sur le bimatoprost, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 a démarré au troisième trimestre 2018 une étude clinique de phase 2, multicentrique, de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de réponse de dose, dont les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2019. Pour NCX 4251, le dossier d'*Investigational New Drug* (IND) est effectif et Nicox prévoit d'annoncer l'initiation d'une étude clinique de phase 2, de première administration chez l'homme, randomisée, versus placebo dont les premiers résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2019.

Nicox a également deux produits approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour leurs commercialisations aux Etats-Unis : VYZULTA® et ZERVIATE™. VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce produit développé en partenariat exclusif mondial avec Bausch + Lomb, filiale de Bausch Health Companies Inc., a été approuvé par la FDA américaine le 2 novembre 2017 et est commercialisé par Bausch + Lomb depuis décembre 2017. ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, précédemment nommé AC-170, est indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, précédemment nommé AC-170, est indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Ce produit a été approuvé par la FDA américaine le 30 mai 2017 et les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis ont été licenciés à Eyevance Pharmaceuticals LLC, société américaine, le 20 septembre 2017. Le lancement commercial de ZERVIATE aux Etats-Unis par Eyevance est prévu pour l'été 2019 à l'issue de la finalisation des activités de fabrication destinées à préparer le lancement commercial.

Le portefeuille de Nicox comprend aussi des nouveaux donneurs d'oxyde nitrique de future génération, au stade de recherche, comprenant des donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des donneurs de NO stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC) en partenariat avec Ironwood ciblant la réduction de la PIO.

Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2018 sont présentées à la note 27.

2. *PRINCIPES COMPTABLES*

2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2018. Le référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne est disponible à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2017.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 5 mars 2019. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois.

2.2. *Nouvelles normes, interprétations et amendements.*

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2018 mais n'ont aucun impact sur les états financiers du Groupe :

- Amendements issus des améliorations annuelles des IFRS 2014-2016 ;
- Modifications d'IFRS 2 "Classement et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions";
- IAS 40 "Transferts d'immeubles de placement";
- Interprétation IFRIC 22 "Transactions en monnaie étrangère et contrepartie anticipée".

La norme IFRS 15 constitue le cadre de référence permettant de déterminer si des revenus sont à comptabiliser, pour quel montant et quand ils doivent l'être. Elle remplace les dispositions existantes sur la comptabilisation du revenu, notamment IAS 18 « Produits des activités ordinaires », IAS 11 « Contrats de construction » et IFRIC 13 « Programmes de fidélisation de la clientèle ». Cette norme homologuée par l'union européenne est d'application obligatoire à partir du 1er Janvier 2018 et pouvait être appliquée par anticipation au 1er janvier 2017. Le Groupe a fait le choix d'adopter cette norme par anticipation en 2017 en utilisant la méthode rétrospective modifiée.

Le groupe a appliqué IFRS 9, Instruments Financiers en date du 1er janvier 2018. Cf note 3.

2.3. Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1. *Textes IFRS applicables par anticipation*

- IFRS 16 « Contrats de locations » ;

La norme IFRS 16 remplace la norme IAS 17 Contrats de location, IFRIC 4 Déterminer si un accord contient un contrat de location, SIC-15, Avantages dans les contrats de location simple, et SIC-27, Évaluation de la substance de Transactions impliquant la forme juridique d'un contrat de location. La norme est applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019. La norme IFRS 16 énonce les principes de comptabilisation, l'évaluation, la présentation et la communication des contrats de location et oblige les preneurs à comptabiliser tous les contrats de location comme des contrats de location -financement tels que définis par IAS 17. La norme comprend deux exemptions de reconnaissance pour les locataires - baux d'actifs de faible valeur et contrats à court terme (c'est-à-dire des baux d'une durée inférieure ou égale à 12 mois). À la date d'entrée en vigueur d'un contrat de location, le locataire comptabilise un passif au titre des paiements de la location et un actif représentant le droit d'utilisation de l'actif sous-jacent pendant la durée du contrat de location. Les locataires doivent séparer la comptabilisation des intérêts sur le passif du contrat de location et la charge d'amortissement sur l'actif du droit d'utilisation. La majorité des contrats de location conclus par Nicox sont des contrats de location simple dans lesquels Nicox est preneur. Les actifs loués sont principalement des immeubles de bureau, des véhicules de tourisme et du matériel informatique. L'impact sur le bilan lié à la première application d'IFRS 16 est évalué à moins d'un million d'euros. à la date de première application et le Groupe n'a pas adopté la norme par anticipation.

2.3.2. *Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables*

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2018. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- Modifications d'IAS 28 "Intérêts à long terme dans des entités associées et des « Améliorations annuelles des IFRS Cycle 2014 – 2016 » ;
- Amendements à IFRS 2 « Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions" ;
- IFRS 14 « Comptes de report réglementaires » ;
- Modifications d'IFRS10 et IAS28 "Vente ou apports d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une coentreprise" ;
- Modification des références au cadre conceptuel dans les normes ;
- Amendements issus des améliorations annuelles des IFRS 2015-2017 ;
- IFRIC 23 : Incertitude relative aux traitements des impôts sur le résultat ;
- Modifications d'IFRS 3 "Définition d'une entreprise".

3. CHANGEMENTS DE METHODE COMPTABLE

En août 2016, le Groupe a cédé ses activités commerciales européennes et internationales à VISUfarma. Au titre de cette cession, le Groupe a perçu des actions ordinaires et un prêt sous forme d'obligations portant intérêts. Par la suite, le Groupe a amendé le contrat de cession en septembre 2017 et a perçu des paiements additionnels en actions et sous forme de prêts portants intérêts. Au total, le Groupe a reçu un montant de titres émis d'une valeur nominale de 1 € par action pour un total de 68 250 €, reflétant la part minoritaire de 15,07 % dans VISUfarma et un prêt sous forme d'obligations portant intérêts de 10 % annuels pour une valeur nominale de 13 581 750 €. Conformément aux termes de l'accord, le prêt et les intérêts (lesquels, cumulés, représentaient 3 299 000 € au 31 décembre 2018 et 1 749 000 € au 31 décembre 2017) seront payés à Nicox au plus tôt le 1er janvier 2026 ou dans le cas de la vente de VISUfarma, mais sont subordonnés aux créances détenues par d'autres actionnaires de VISUfarma. Les actions ordinaires ont été classées comme actifs financiers disponibles à la vente et le prêt a été classé comme actif financier au coût amorti selon la norme IAS 39.

IFRS 9, Instruments financiers remplace, à compter du 1er janvier 2018, les normes actuellement en vigueur en matière de présentation, de reconnaissance et d'évaluation des instruments financiers (IAS 32 et IAS 39).

IFRS 9 modifie les principales catégories comptables utilisées pour la classification des actifs financiers. Les actifs financiers détenus par Nicox qui étaient classés sous la catégorie ''actifs financiers disponibles à la vente'' selon la norme IAS 39 sont reclassés au 1er janvier 2018 dans la catégorie "juste valeur par le biais du compte de résultat" (FVPL), et le prêt sous forme d'obligation portant intérêts, classé en instrument financier au coût amorti selon IAS 39 restent dans cette catégorie sous IFRS 9.

Conformément à IFRS 9, les titres de participation non consolidés et non mis en équivalence sont évalués à la juste valeur par le biais du résultat net. Cela n'a pas d'impact matériel dans les comptes du Groupe.

Selon le référentiel IFRS 9, le prêt sous forme d'obligations doit être évalué sur une classification fondée sur deux critères : la gestion des actifs selon le modèle économique du Groupe et les critères SPPI (les flux de trésorerie contractuels doivent uniquement représenter les paiements du principal et des intérêts sur le principal restant dû).
Nicox considère que la créance satisfait aux critères SPPI. Cet actif financier auparavant classé comme actif financier au coût amorti continue d'être évalué au coût amorti.
IFRS 9 introduit un modèle de dépréciation basée sur les pertes de crédit attendues, alors que IAS 39 se fondait sur les pertes subies. Ce nouveau modèle sur les pertes attendues (ECL) conduit à un enregistrement anticipé de la dépréciation par rapport à IAS 39. Ceci s'applique aux actifs financiers comptabilisés au coût amorti, aux créances comptabilisées à la juste valeur en autres éléments du résultat, aux engagements hors bilan et aux garanties financières auparavant régies par la norme IAS 37, et aux actifs mesurés conformément au référentiel IFRS 15.
L'application de cette norme a eu un impact sur la façon dont la société apprécie le risque de crédit relatif au prêt obligataire vis-à-vis de VISUfarma. L'application rétrospective du nouveau modèle de dépréciation a conduit à l'enregistrement d'un montant en capitaux propres à la date de transition (non reclassable ultérieurement au

résultat). La Société a révisé les principes directeurs d'évaluation de la détérioration du risque de crédit, et de mesure des pertes attendues à échéance d'un an. Par la suite, la provision pour perte de crédit attendue sur les actifs financiers est réévaluée en fonction de l'évolution du risque de crédit au cours de chaque exercice.

Concernant le prêt, le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement. Le Groupe s'est appuyé sur un modèle de risques de marché et a considéré que l'évaluation du risque de crédit de VISUfarma à la date d'émission serait associée à un rating CCC/C conduisant à l'enregistrement d'une perte de crédit attendue (ECL) de 9,44 % du principal et des intérêts sur le prêt. L'état consolidé de la situation financière au 31 décembre 2017 a été retraité, avec pour effet une augmentation du déficit cumulé et une diminution de la valeur des actifs financiers d'un montant de 1 447 000 €.

De plus, Nicox considère, sur la base de la performance actuelle de VISUfarma, des projections financières de VISUfarma et de la capacité de financement de la société, qu'il n'existe pas de détérioration du risque de crédit depuis l'application initiale du modèle de dépréciation.

La valeur des actifs concernés, y compris les créances et les intérêts cumulés, pourraient être impactés à l'avenir par l'évaluation que fera la Société des variations de probabilité de défaut de paiement par le tiers concerné et des variations d'évaluation du risque de crédit.

Le tableau ci-dessous résume l'impact net d'impôt, de la transition vers IFRS9 sur le solde d'ouverture.

État de la situation financière		**Au 31 décembre 2017 avant retraitement en milliers d'euros**	**Impact de l'adoption de la norme IFRS 9 en milliers d'euros**	**Au 31 décembre 2017 retraité en milliers d'euros**
Actifs financiers non-courants sous IAS39	Actifs financiers non-courants sous IFRS 9			
Actifs financiers disponibles à la vente	*Juste valeur par le biais du résultat net*	68		68
Actifs financiers au coût amorti	*Actifs financiers au coût amorti*	15 331	(1 447)	13 884
Déficit cumulé		(416 159)	(1 447)	(417 606)

4. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés à l'exception de la norme IFRS 9 sur les instruments financiers cf note 3.

4.1. Principes de consolidation

4.1.1. *Filiales*

Les filiales sont des entités contrôlées par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Avec une participation de 100%, le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

4.1.2. *Perte de contrôle*

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat global / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

4.1.3. *Transactions éliminées lors de la consolidation*

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupe sont éliminés.

4.2. Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill.*

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

4.3. Activités destinées à être cédées et activités abandonnées

Une activité abandonnée est une composante dont l'entité s'est séparée ou qui est classée comme détenue en vue de la vente, et qui :

- représente une ligne d'activité ou une zone géographique principale et distincte ;
- fait partie d'un plan unique et coordonné visant à céder une ligne d'activité principale ou une zone géographique principale et distincte, ou
- est une filiale acquise exclusivement à des fins de revente.

Le classement comme activité destinée à être cédée a lieu à la date de cession ou à une date antérieure lorsque l'activité satisfait aux critères pour être classée comme détenue en vue de la vente.

Lorsqu'une activité est classée en activité destinée à être cédée, l'état du résultat net comparatif est retraité comme si l'activité avait satisfait aux critères d'une activité destinée à être cédée à compter de l'ouverture de la période comparative.

4.4. Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Les actions non consolidées et non cotées sur un marché actif sont évaluées à la juste valeur par le biais du résultat net.

Les actifs représentatifs d'un droit de créance sont évalués au coût amorti.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

4.5. Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

4.5.1. *Transactions en devise étrangère*

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

4.5.2. *Conversion en euros*

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

4.6. Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, et est généralement comptabilisé en résultat net. Les actifs loués et retraités au titre d'IAS 17 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations. Les actifs faisant l'objet d'un contrat de location sont amortis sur la durée la plus courte entre la durée du contrat et la durée d'utilité estimée, sauf si le Groupe a l'assurance raisonnable d'en obtenir la propriété à la fin du contrat de location.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Véhicules de fonction	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

*4.7. **Immobilisations incorporelles***

4.7.1. ***Recherche et développement***

4.7.1.1. Activités de recherche et développement générées en interne

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

4.7.1.2. Activités de recherche et développement acquises séparément

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe sont payées au travers de compléments de prix conditionnés et à ce titre, ne sont pas capitalisées car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

4.7.2. ***Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises***

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. Au 31 décembre 2018, aucun actif acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprise n'est amorti car les actifs ne sont pas achevés.

4.7.3. *Activités de Recherche et Développement acquises séparément*

Les paiements relatifs aux activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés dans le poste "Activités de recherche et développement acquises séparément", à condition qu'ils correspondent à la définition d'un actif incorporel : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) supposée générer des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparés ou découlant de droits contractuels ou légaux). Conformément aux dispositions d'IAS 38.25, la première condition de capitalisation (la probabilité que l'entité obtienne des avantages économiques futurs de l'actif) est considérée comme remplie pour les activités de recherche et de développement acquises séparément. Considérant que le montant des paiements est vérifiable, la deuxième condition de capitalisation (ce coût peut être mesuré avec précision) a également été remplie. Par conséquent, le paiement du montant initial et les paiements échelonnés à des tiers pour des produits pharmaceutiques qui n'ont pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont capitalisés en immobilisations incorporelles et sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée de vie utile, à compter de la date à laquelle cette autorisation est obtenu.

Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe devaient être rémunérées au moyen d'une contrepartie éventuelle et, de ce fait, n'ont pas été capitalisées, car elles ne pouvaient pas être évaluées de manière fiable au moment de l'acquisition

4.7.4. *Autres immobilisations incorporelles*

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée. Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

4.8. Tests de dépréciation

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe aux actifs non courants correspondants (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

4.9. Autres actifs financiers

Les créances clients et autres créances sont comptabilisées au coût amorti, qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement ne nécessitent un ajustement significatif de l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Une provision pour moins-value sur les créances clients est comptabilisée si leur valeur recouvrable est inférieure à leur valeur comptable.

4.10. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

4.11. Subventions publiques à recevoir

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

4.12. Rémunération en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (membres du Conseil d'administration) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du Conseil d'administration font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

4.13. Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)

Si le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

4.14. Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs potentiels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs potentiels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres ; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

4.15. Engagements de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

4.16. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.
Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.

Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étapes basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence.

Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

4.17. Contrats de location

Les contrats de location qui transfèrent au Groupe la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué sont classés comme des contrats de location-financement. À ce titre, ils sont comptabilisés comme tels à l'actif du bilan dès la date de prise d'effet du contrat ; une dette financière est comptabilisée en contrepartie. La valeur de l'actif est déterminée à sa juste valeur ou, si celle-ci est plus faible, à la valeur actualisée des paiements minimaux à effectuer par le Groupe au titre du contrat. Les sommes versées au titre des loyers sont ventilées entre charge financière et amortissement de la dette de manière à obtenir un taux d'intérêt périodique constant sur le solde restant dû au passif. Les intérêts financiers supportés au titre de l'emprunt sont comptabilisés directement en charge financière.

Les contrats de location qui ne transfèrent pas la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué au Groupe sont classés comme des contrats de location simple. Les sommes versées au titre des loyers sont enregistrées dans l'état du résultat net sur une base linéaire jusqu'à échéance du contrat de location.

4.18. Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à un regroupement d'entreprises ou à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal ;

- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

4.19. Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 29.

5. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

5.1. Juste valeur des actifs financiers

Au 31 décembre 2018, les actifs financiers détenus par le Groupe incluent :

- La participation minoritaire du Groupe de 15,07 % dans la société Iris TopCo valorisée à 68 250 € (voir note 3)

- Le prêt sous forme d'obligations portant intérêt qui s'élève à 16 881 000 € hors perte de crédit attendue de 8,99 % (voir note 3 et notre 5.1.1)

- Des comptes à terme valorisés à 10 240 000 € au 31 décembre 2018 ont été classés au coût amorti et comptabilisé dans l'état consolidé de la situation financière au poste de *Trésorerie et équivalents de trésorerie* (voir note16)

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument qui comporte les niveaux suivants. Cette hiérarchie de la juste valeur comprend les niveaux suivants :

- niveau 1: utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;

- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ;

- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

	Principe de valorisation	**Niveau de la juste valeur**
Actifs financiers (titre de participation dans Iris TopCo)	Juste valeur	3
Prêts et créances	Coût amorti	n/a
Passif lié à des regroupements d'entreprises (compléments de prix)	Juste valeur	3

5.1.1. *Risque de pertes de crédit attendues sur le prêt à VISUfarma*

La Société a révisé au 31 décembre 2018 son évaluation de l'évolution du risque de crédit eu égard au prêt de VISUfarma et mesuré les pertes de crédit attendues à échéance d'un an. Ce prêt sera remboursé au plus tôt lors de la première des deux échéances suivantes (i) le 1er janvier 2026 (ii) la vente de la société. Ce prêt est subordonné au paiement des prêts détenus par tous les autres actionnaires de VISUfarma B.V. et est à un horizon de temps moyen ou long terme. Conformément à IFRS9 le Groupe évalue à chaque clôture le risque de défaut de VISUfarma B.V et a déprécié le prêt obligataire en conséquence soit une dépréciation de 1,5 million au 31 décembre 2018 ramenant la valeur du prêt à un montant net de 15,4 millions.

Comme mentionné en section 3, le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement.

Le Groupe s'est appuyé sur un modèle de risques de marché ainsi que sur une évaluation de la performance de l'entreprise et sa capacité de financement, et a considéré que l'évaluation du risque de crédit de VISUfarma restait identique à l'évaluation effectuée au 1er janvier 2018 soit un rating CCC/C conduisant à l'enregistrement d'une perte de crédit attendue (ECL) de 8,99 % au 31 décembre 2018 du principal et des intérêts sur le prêt contre 9.44% au 1er janvier 2018 ce qui s'est traduit par une charge financière complémentaire de (€70 000) dans l'état consolidé du résultat net.

Compte tenu du fait que VISUfarma B.V. est une jeune société, le Groupe suit la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait une dépréciation additionnelle reflétant un risque de défaut potentiellement très significatif.

5.2. Engagements dans le cadre de l'accord avec Eyevance phamaceutical LLC

Le 20 septembre 2017, le Groupe a signé un accord de licence avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE™ aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, à effet du 20 septembre 2017, Eyevance a effectué un paiement initial de 6 millions de dollars à Nicox. Nicox apporte un soutien à Eyevance dans les activités de fabrication liées à la préparation du lancement et est également responsable, à ses frais, de la finalisation des activités d'augmentation d'échelle requises pour la fabrication des unités commerciales et des unités échantillon nécessaires au lancement. Les 6 millions de dollars payés par Eyevance ont été comptabilisés en produits différés au moment du paiement.

Le Groupe considère que les activités de fabrication doivent être achevées avant qu'Eyevance ne puisse utiliser la licence et en tirer les bénéfices. Le Groupe a alloué en totalité le paiement initial au remboursement des frais engagés dans les activités de fabrication et d'augmentation d'échelle. Ce montant est classé dans la ligne ''frais de recherche et développement'' au sein de l'état consolidé du résultat net, du fait que les coûts sont engagés par Nicox pour finaliser les actions décrites ci-dessus. Le solde du produit constaté d'avance sera reconnu sur la ligne « chiffre d'affaires des collaborations » de l'état consolidé du résultat net après achèvement des activités de fabrication, c'est-à-dire lorsqu'Eyevance aura le droit d'utilisation et de perception des bénéfices sur la licence. Pour la période se terminant au 31 décembre 2018, les frais de recherche et développement pour ZERVIATE™ s'élèvent à 3 030 000 € et sont compensées par la reprise du produit différé (voir note 7).

Le Groupe demeure éligible à recevoir jusqu'à 40,5 millions de dollars additionnels en futurs paiements d'étape, dont 3 millions de dollars sous condition de l'approbation de certaines dispositions réglementaires et de l'atteinte de certains objectifs de court terme liés à la fabrication. Ces éléments étant conditionnels, aucun montant n'a été reconnu du fait des incertitudes significatives liées à l'atteinte des objectifs.

Le paiement par Eyevance des 37,5 millions de dollars restants est lié 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. Ceci sera effectif lorsque les ventes prévues seront réalisées et le seuil atteint.

Par ailleurs le Groupe était engagé à compenser Eyevance pour certains coûts de fabrication si certains objectifs n'étaient pas atteints au plus tard le 30 septembre 2018 et à ce titre a reconnu une dette en contrepartie d'une charge constatée d'avance de 627 000 dollars au profit d'Eyevance au 31 décembre 2018.

5.3. Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2018 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. La performance des objectifs 2018 a été évaluée en janvier 2019 à hauteur de 90%, en ligne avec l'estimation retenu par le Groupe pour le besoin de l'arrêté des comptes au 31 décembre 2018.

Les administrateurs du Groupe bénéficient également d'instruments de rémunération sous la forme de bons de souscription d'actions, soumis à des objectifs spécifiques. Au cours du 1er semestre 2018, une attribution reposant sur un objectif unique a été effectuée au profit d'administrateurs du Groupe. Cet objectif a été considéré comme atteint en septembre 2018 par le Conseil d'administration.

5.4. Dettes financières relatives aux regroupements d'entreprises

Dans le cadre de l'acquisition de la société Nicox Ophthalmics Inc (précédemment Aciex Therapeutics Inc.), le Groupe était engagé à payer des compléments de prix potentiels payables en actions Nicox sur la base d'objectifs réglementaires.

A ce titre, le Groupe a émis en Juin 2017, 597 897 actions valorisées à une juste valeur de € 7 142 000 au profit des anciens actionnaires de Aciex suite à l'approbation par la FDA (Food and Drug Administration américaine) de la demande d'homologation pour le produit ZERVIATE avant le 31 décembre 2017. Cette émission d'actions s'est traduite par une charge complémentaire de € 984 000 en *variation de la juste valeur des contreparties éventuelles* dans les états financiers consolidés au 31 décembre 2017. Le Groupe reste engagé à verser des compléments de prix additionnels payables en actions pour un montant maximum de 20 millions de dollars mais estime le règlement de ces compléments de prix improbable du fait de l'impossibilité de réaliser les conditions pour l'exécution du règlement en l'état actuel du degré d'avancement du développement des produits concernés

5.5. Accord signé avec Ocumension Therapeutics.

En Décembre 2018, le Groupe a signé un accord avec la Société Ocumension Therapeutics (cf note 23.1.5) et a considéré que cet accord correspondait à une licence leur donnant un droit d'usage pour lequel le Groupe a reçu un premier paiement non remboursable d'un montant de 3 millions d'euros. Conformément à IFRS 15, le Groupe a évalué les obligations de performance associées à ce premier paiement et a conclu qu'il n'y avait pas d'autre obligation de performance que la signature de l'accord. Ainsi le Groupe a reconnu intégralement ce montant en chiffre d'affaires en 2018, considérant qu'Ocumension Therapeutics était en capacité d'utiliser et de tirer profit de la licence.

6. PRINCIPAUX ELEMENTS RELATIFS AUX ACTIVITES ABANDONNEES

Le Groupe a vendu l'intégralité de son secteur opérationnel « Activités commerciales » en 2016 à une société crée par le fond d'investissements privé GHO Capital. Cette décision a fait suite à une réorientation stratégique du Groupe consistant à recentrer ses activités sur ses domaines de compétences clés, à savoir les activités de recherche et développement. Le Groupe se consacre depuis lors au développement de produits ophtalmiques.
Dans le contexte de « la cession des activités commerciales », le Groupe avait contractualisé un certain nombre d'engagements, notamment de dépenses futures, de frais à reverser ou de produits à recevoir en fonction de la survenance d'événements futurs. Les 6 septembre et 31 octobre 2017 respectivement, Nicox et VISUfarma B.V. sont convenus que Nicox ne serait plus responsable de la réalisation, du développement et de l'approbation réglementaire de NCX4240 et AZASITE en Europe. Aucun paiement n'est dû et ne sera dû dans le futur au bénéfice d'aucune des parties en ce qui concerne les produits NCX4240 et AZSITE. En conséquence des décisions et accords ci-dessus décrits, le Groupe a enregistré un produit de € 3 507 000 sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du résultat net au 31 décembre 2017. Par ailleurs, dans le cadre de l'accord signé le 6 septembre, Nicox a versé à VISUfarma B.V. une somme en numéraire de € 479 000. Cette somme a été enregistrée sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du net.

6.1. Résultat des activités abandonnées en 2017

	Exercice 2017
Produit exceptionnel résultant de modification de conditions de paiement d'étape	1 650
Produit exceptionnel résultant d'autres dispositions amendées	3 507
Charges exceptionnelles résultant d'autres dispositions amendées	(479)
Résultat des activités opérationnelles avant impôt	**4 678**

Le Groupe a considéré que les éléments présentés ci-avant constituent conformément à IFRS 5 des ajustements réalisés au cours de l'exercice 2017 de montants présentés précédemment en activités abandonnées, et qui sont directement liés à la sortie d'une activité abandonnée au cours de l'exercice précédent, devant donc être classés séparément en activités abandonnées.

7. *PRODUITS ET CHARGES*

7.1. Information sectorielle

Suite à la cession des activités commerciales en 2016, et conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – *Secteurs opérationnels*, le découpage sectoriel ne comprend plus qu'un seul secteur depuis 2016, qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe désormais focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2018 et 2017, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

7.2. Chiffre d'affaires des collaborations

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Paiement d'étape et redevance de concession de licence	4 717	15 080
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**4 717**	**15 080**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2018 provient (i) de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine qui a donné lieu à un premier paiement non remboursable et reconnu intégralement en Chiffre d'affaires conformément à IFRS15 soit 64% du chiffre d'affaires de l'exercice, (ii) de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis licencié auprès de Baush + Lomb soit 36% du chiffre d'affaires de l'exercice.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2017 provenait exclusivement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Baush + Lomb pour le produit VYZULTA. Celui-ci était constitué d'un paiement d'étape conditionné à l'approbation de VYZULTA reconnu conformément à IFRS 15, et des premières redevances sur vente suite au lancement commercial du produit aux Etats-Unis à la fin de l'année 2017.

7.3. Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA.

7.4. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2018 et 2017, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à € 16 331 000 et € 9 750 000 et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	3 779	2 795
Dépenses externes	12 439	6 804
*ZERVIATE (AC170) **	*0*	*292*
NCX4251	*3 446*	*1 822*
NCX470	*7 388*	*3 155*
Autres frais non alloués par projets	*1 605*	*1 534*
Autres dépenses	113	151
Total des frais de R&D	**16 331**	**9 750**

** Inclus la reprise du produit constaté d'avance d'EYEVANCE Pharmaceuticals LLC cf note 20*

7.5. Frais administratifs

Les frais généraux et administratifs en 2018 et 2017 s'élèvent respectivement à € 9 506 000 et € 9 869 000. Les frais généraux et administratifs incluent notamment les dépenses de personnel administratif et financier, les rétributions des mandataires sociaux, les dépenses de communication et de développement d'affaires. Les frais généraux et administratifs incluent également en 2018 et 2017 respectivement € 1 749 000 et € 2 205 000 de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des administrateurs du Groupe.

7.6. Autres produits

Les autres produits en 2018 et 2017 s'élèvent respectivement à € 1 786 000 et € 987 000 et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	840	556
Gains latents sur actifs et passifs en devise	884	295
Divers	62	136
Total	**1 786**	**987**

*7.7. **Autres charges***

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Accord transactionnel	(264)	
Perte de change latente	(310)	(746)
Reprise provision pour avoir à recevoir	-	(163)
Reprise produits à recevoir devenus sans objet	-	(129)
Autres	(70)	(169)
Total	**(644)**	**(1 207)**

*7.8. **Charges par nature***

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

7.8.1. ***Frais de personnel***

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(4 052)	(3 121)
Charges sociales	(1 281)	(1 109)
Retraites	6	(41)
Charges liées aux paiements en actions	(2 557)	(2 791)
Total des frais de personnel	**(7 884)**	**(7 062)**

7.8.2. ***Résultat financier***

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Gain de change	737	-
Autres produits (1)	1 724	1 314
Total des produits financiers	**2 461**	**1 314**
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	-	(3)
Perte de change		(1 891)
Autres charges	(71)	(15)
Total des charges financières	**(71)**	**(1 908)**
Résultat financier	**2 390**	**(594)**

(1) Principalement composés des intérêts capitalisés sur les obligations émises par VISUfarma B.V. (cf note 5.1)

8. *IMPOT SUR LE RESULTAT*

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(113)	(35)
(Charge) produit d'impôts différés	-	10 850
Autres	-	-
Total (charge) produit d'impôt	**(113)**	**10 815**

8.1. Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt des activités poursuivies	(18 278)	(19 112)
Taux d'impôt applicable à la Société	34,43%	34,43%
Impôt (déficit reportable) théorique applicable	6 293	6 580
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	295	496
Des paiements en action	(881)	(961)
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(5 846)	(6 181)
Des changements de taux sur les bases d'impôts différés	-	10 850
Des autres différences	26	31
(Charge) / produit d'impôt effectif	(113)	10 815
Taux d'impôt effectif	0,62%	-56,59%

9. *RESULTAT PAR ACTION*

9.1. Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(18 391)	(3 618)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	29 602 237	26 954 493
Résultat de base par action	**(0,62)**	**(0,13)**

9.2. ***Résultat de base par action des activités poursuivies***

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	en milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités poursuivies	(18 391)	(8 296)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	29 602 237	26 954 493
Résultat de base par action	**(0,62)**	**(0,31)**

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Au 31 décembre 2018 et 2017, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

9.3. ***Résultat de base par action des activités abandonnées***

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	en milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités abandonnées	-	4 678
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	-	26 954 493
Résultat de base par action	**-**	**0,17**

10. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

10.1. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 188	1 200
Équipement informatique	422	470
Matériel de transport	166	208
Mobilier	392	242
Agencement et installations	245	234
Valeur brute	**2 413**	**2 353**
Équipement de laboratoire	(1 209)	(1 184)
Équipement informatique	(399)	(437)
Matériel de transport	(78)	(158)
Mobilier	(235)	(232)
Agencement et installations	(223)	(184)
Amortissement cumulé	**(2 144)**	**(2 195)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**269**	**158**

10.2. Variation de l'exercice

	Valeur brute	**Amortissements et dépréciations**	**Valeur nette**
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**2 323**	**(2 119)**	**204**
Acquisitions	77	(122)	(44)
Cessions ou mises au rebut	(45)	45	(0)
Effet de la variation des taux de change	(2)	1	(1)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**2 353**	**(2 195)**	**158**
Acquisitions	228	(121)	107
Cessions ou mises au rebut	(174)	55	(119)
Effet de la variation des taux de change	6	(1)	5
Reprises	-	118	118
Valeur au 31 décembre 2018	**2 413**	**(2 144)**	**269**

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2018 est de € 162 000 (€ 208 000 en 2017) pour une valeur nette de € 84 000 (€ 50 000 en 2017).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(11)	(12)
Frais administratifs et commerciaux	(97)	(110)
Total des dotations aux amortissements	**(108)**	**(122)**

11. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

11.1. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	73 355	70 124
Logiciels	394	354
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**73 799**	**70 528**
Brevets, droits, licences	(2 001)	(2 000)
Logiciels	(356)	(338)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(45)	(35)
Amortissement cumulé	**(2 402)**	**(2 373)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**71 397**	**68 155**

Au 31 décembre 2018, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 73.4 m€ et se décompose de la façon suivante (i) ZERVIATE pour 42.6 m€ équivalents à 48.7 m$; (ii) et à NCX4251 pour 28.8 m€ équivalents à 33 m$. Le solde de 2.0 m€ concerne des brevets dont la valeur est intégralement dépréciée. La propriété intellectuelle associée à ZERVIATE et NXC4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ces deux produits seront achevées, elle sera amortie sur la valeur d'utilité estimée que sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.

La valeur brute des immobilisations incorporelles à durée de vie indéfinie est nulle.

11.2. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**80 077**	**(2 423)**	**77 654**
Acquisitions	9	(49)	(40)
Cessions ou mises au rebut	(170)	100	(70)
Effet de la variation des taux de change	(9 389)	-	(9 389)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**70 528**	**(2 373)**	**68 155**
Acquisitions	40	(29)	11
Cessions ou mises au rebut	-	-	-
Effet de la variation des taux de change	3 231	-	3 231
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2018	**73 799**	**(2 402)**	**71 397**

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(10)	(10)
Frais administratifs et commerciaux	(18)	(29)
Autres charges	-	(11)
Total dotations aux amortissements	**(28)**	**(49)**

12. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2018 correspond exclusivement au *goodwill* du Groupe.

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**27 546**	**-**	**27 546**
Effet de la variation des taux de change	(3 335)	-	(3 335)
Valeur au 31 décembre 2017	**24 211**	**-**	**24 211**
Effet de la variation des taux de change	1 148	-	1 148
Valeur au 31 décembre 2018	**25 359**	**-**	**25 359**

12.1. Test de dépréciation des goodwill

La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2018		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Goodwill	25 359	-	25 359
Immobilisations incorporelles	73 799	(2 402)	71 397
Total	**99 158**	**(2 402)**	**96 756**

Une comparaison entre la valeur d'utilité et la valeur nette au bilan est effectuée et fait l'objet d'analyses de sensibilité en fonction des principaux paramètres incluant :

- l'évolution du taux d'actualisation ;
- l'évolution du pourcentage de succès des projets en cours de développement ;
- l'évolution du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe.

Aucune dépréciation de l'écart d'acquisition testé ne serait à constater en cas d'évolution raisonnablement possible des hypothèses utilisées en 2018.

A ce titre, les variations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :

- une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
- une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de – 20 points en deçà des taux de base utilisés, ou ;
- une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de – 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2018 et 2017.

13. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1 er Janvier 2018	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2018
Crédit d'Impôt Recherche	939	840	541	1 238
Autres subventions publiques	9	9	9	9
Total	**948**	**849**	**550**	**1 247**

	Au 1 er Janvier 2017	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2017
Crédit d'Impôt Recherche	383	556	0	939
Autres subventions publiques	13	9	13	9
Total	**396**	**565**	**13**	**948**

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

14. AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA.

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	661	444
Autres créances	30	78
Total	**691**	**523**

15. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	38	38
Titres et prêts	15 435	13 352
Total des actifs financiers non courants	**15 473**	**13 990**

Les actifs financiers correspondent au 31 décembre 2018 (i) aux actions et obligations portant intérêt, reçues en rémunération d'une partie des actifs cédés le 9 août 2016 à VISUfarma augmentée d'un complément de prix versé le 7 septembre 2017, le tout pour la somme de € 16 881 000 intérêts inclus soit € 15 366 000 après

dépréciation pour perte de crédit attendue, (ii) à la participation de Nicox SA dans IRIS TopCo, maison mère de VISUfarma pour € 68 000 €, (ii) à des dépôts et cautionnements versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location pour € 38 000.

Les données comparatives ont été retraitées tel que décrit en note 3.

16. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Liquidités	11 766	26 380
Equivalents de trésorerie	10 293	15 014
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**22 059**	**41 394**

17. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2018, le capital social du Groupe est composé de 29 718 920 actions ordinaires de valeur nominale de € 1, entièrement libérées.

	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
	En milliers d'euros			
Au 1er janvier 2017	**25 005**	**483 745**	**25 004 543**	**1**
Emission d'actions ordinaires	4 455	27 197	4 454 795	1
Au 31 décembre 2017	**29 460**	**510 942**	**29 459 338**	**1**
Emission d'actions ordinaires	259	(259)	259 582	1
Au 31 décembre 2018	**29 719**	**510 683**	**29 718 920**	**1**

Les 60 987 actions propres détenues au 31 décembre 2016 ont toutes été cédées au cours du 1er semestre 2017 pour un montant de € 634 000, générant un produit de cession de € 156 000 enregistré dans les capitaux propres.

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

17.1. Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 18.1).

Au cours de l'exercice, aucune option de souscription d'actions n'a été exercée ; aucune option de souscription d'actions n'a été octroyée et 168 000 options donnant droit à 33 600 actions ont été annulées. Le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 787 700 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire 157 540 actions.

17.2. Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 18.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2018	484 000
Attribués au cours de l'exercice	144 000
Annulées ou devenues caduques pendant l'exercice	-
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2018	628 000

17.3. Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, au cours du premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 18.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	**Nombre d'actions à émettre**
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2017	**1 250 910**	**455 582**
Attribuées au cours de la période	282 200	282 200
Annulées au cours de la période	-	-
Livrées au cours de la période	(684 510)	(259 582)
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2018	**848 600**	**478 200**

18. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2018 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

Le Groupe a procédé à une attribution de bons de souscriptions d'actions en Mai 2018 dépendant de certains objectifs stratégiques non divulgués.

L'évaluation de l'atteinte des objectifs en 2018 ayant entrainé en 2018 l'attribution définitives d'options de souscription d'actions, d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions est décrite en décrite en note 5.3.

18.1. Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance consistant en la

réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Options en circulation au 31 décembre 2018

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	360 600	72 120			
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**460 600**	**92 120**			
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 944			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	35 000	7 000			
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	20 120	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**763 044**	**152 609**	**587 700**	**587 700**	**117 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 223 644**	**244 729**	**787 700**	**787 700**	**157 540**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	955 700	191 140	11,83
Attribuées pendant la période			
Annulées	(168 000)	(33 600)	11,31
En circulation à la fin de la période	787 700	157 540	11,95

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 1 ans et 4 mois au 31 décembre 2018 (2017 : 2 ans et 2 mois).

Conformément à la norme IFRS 2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (59 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € (78 000)).

*18.2. **Bons de souscription d'actions***

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018

et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°5	**Plan n°6**	**Plan n°7**	**Plan n°8**
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 Mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[1]	40 000[1]	144 000	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix d' exercice d'un bon (€)	2,19[6]	1,73[6]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2014, que les objectifs société aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation à fin Juin 2016 de certains objectifs stratégiques non divulgué, ce qui a été le cas. Ces objectifs liés aux objectifs stratégiques du Groupe ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

Conformément à la norme IFRS 2, les bons de souscription d'actions ont fait l'objet d'une valorisation, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » telle que définie par la norme.

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (388 800) au 31 décembre 2018 (2017 : € (618 000)).

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	484 000	212 000	10,28
Attribuées pendant la période	144 000	144 000	8,8803
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	-	-	-
Exerçables à la fin de la période	628 000	356 000	9,96

18.3. ***Actions gratuites***

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. Il n'a été attribué aucune action en vertu de cette autorisation en 2018.

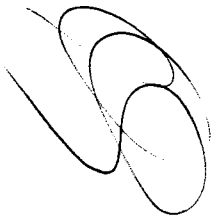
Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions Acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :					-	-	-	-
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015		105 480	106 700	0	0
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016		38 300	207 670	0	0
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016		60 800	146 700	0	0
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017		5 400	207 000	0	0
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017		76 520	125 170	0	0
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018		56 780	245 940	0	0
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017		0	2320	0	0
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018		3 600	34 920	0	0
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018		4 800	16 800	0	0
		1 444 900			**351 680**	**1 093 220**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :					-	-	-	-
30/01/2015	A	285 502	30/01/2018		52 002	233 500	0	0
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019		168 504	0	458 000	91 600
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019		0	0	5 000	1 000
		917 006			**220 506**	**233 500**	**463 000**	**92 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :					-	-	-	-
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017		36 000	1 450 000	0	0
14/04/2016	C	35 000	14/04/2018		8 700	26 300	0	0
21/09/2016	C	125 850	21/09/2018		2 400	123 450	0	0
06/12/2016	C	3 600	06/12/2018		0	3 600	0	0

Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017 :				-	-	-	-
07/09/2017	C	4 800	07/09/2019	0	0	4 800	4 800
15/01/2018	C	139 200	15/01/2020	0	0	139 200	139 200
20/02/2018	C	100 000	20/02/2020	0	0	100 000	100 000
16/05/2018	C	21 600	16/05/2020	0	0	21 600	21 600
05/12/2018	C	21 400	05/12/2020	0	0	21 400	21 400
		287 000				**287 000**	**287 000**
TOTAL		**4 401 956**		**623 286**	**2 930 070**	**848 600**	**478 200**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.



L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à € (2 110 000) au 31 décembre 2018 (201 (2 095 000)).

19. PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2017	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2017
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	456	-	(102)	41	-	395
Autres provisions	40	6	-	-	-	46
Total des provisions	**496**	**6**	**(102)**	**41**	**0**	**441**
Provisions non courantes	*456*	*6*	*(102)*	*41*	*0*	*401*
Provisions courantes	*40*	*0*	*0*	*0*	*0*	*40*

* Voir ci-dessous

	Au 1er janvier 2018	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2018
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	395	41	5	-	-	441
Autres provisions	46	30	-	-	-	76
Total des provisions	**441**	**71**	**5**	**-**	**-**	**517**
Provisions non courantes	*401*	*41*	*5*	*-*	*(6)*	*441*
Provisions courantes	*40*	*30*	*-*	*-*	*6*	*76*

* Voir ci-dessous

Engagements de retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox S. régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mo année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

L'impact sur le résultat global au titre du régime de retraite s'élève à € (46 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € 61 La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2018 s'élève à € 441 000 (2017 : € 395 000).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies s suivantes :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	45,20%
Augmentations de salaires	2,5%	2,5%
Taux d'actualisation [1]	1,75%	1,5%
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	Cadre : 65 ans Non cadres : 63 ans	Cadres : 65 ans Non cadres : 63 ans

taux retenu dans le cadre de cette évaluation correspond au taux IBOXX Corporates AA.

leau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à ions définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2017	**456**
Coûts des services rendus au cours de la période	35
Frais financiers	6
Gains et pertes actuariels	(102)
Au 31 décembre 2017	**394**
Coûts des services rendus au cours de la période	35
Frais financiers	6
Gains et pertes actuariels	6
Au 31 décembre 2018	**441**

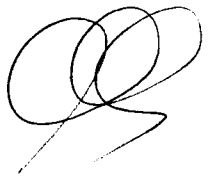
PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à € 1 256 000 au 31 décembre 2018 (2017 : € 4 184 000) et correspondent exclusivement ıe en 2017) aux produits différés reçus d'EYEVANCE Pharmaceutical LLC (cf note 5.2).

PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2018, les passifs d'impôts différés s'élèvent à € 16 373 000 (2017 : € 15 631 000). Ces derniers ɔondent aux impôts différés calculés sur la base des ajustements de valeur réalisés dans le cadre de l'exercice d'allocation ɪ d'acquisition Nicox Ophthalmics Inc. En 2018, la variation observée sur ces passifs d'impôts différés est la résultante de de conversion pour un montant de € 742 000. En 2017 la variation était (i) de $ 2 927 000 au titre de l'écart de conversion lollars et (ii) de $ 12 253 000 équivalent à € 10 850 000 au titre de la réduction du taux d'impôt fédéral américain de 35% à uite à la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017. La réduction du taux fédéral américain a un produit d'impôt de $ 12 253 000 équivalents à € 10 850 000 en 2017.
ı pas d'actifs d'impôts différés reconnus au bilan au 31 décembre 2018 et 2017.

Le Groupe dispose de déficits. Aucun actif d'impôts différés relatif à ces déficits n'a été constaté dans la mesure où le ɛ n'est à ce jour pas assuré de pouvoir récupérer le crédit d'impôt correspondant dans un avenir prévisible.



Pertes reportables en milliers d'euros	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Maison mère	451 327	440 362
Filiale américaine	15 733	14 061
Total pertes reportables du Groupe	**469 341**	**454 423**

22. AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	349	308
Provisions relatives aux frais de personnel	1 741	1 255
Autres	335	238
Total autres passifs courants	**2 425**	**1 801**

23. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redev conditionnelles à la réalisation d'événements futurs. Les accords les plus significatifs sont décrits dans les paragraphes ci-dess

23.1. Accords de licence

23.1.1. *Bausch + Lomb (Valeant)*

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de latanoprostene b (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paie initial de licence de $ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 mil en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisatio l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a recu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions su l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paie d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à P dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les v pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à r d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au co Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commer raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également n fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En c résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bau Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

23.1.2. ***Pfizer***

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

23.1.3. ***Fera Pharmaceutical***

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

23.1.4. ***Ora***

Nicox Ophthlamics Inc. a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord donne à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation du NCX4280 du Groupe, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique du NCX4280 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation du NCX4280 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le Groupe recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

23.1.5. ***Ocumension***

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque Le Groupe initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes

23.1.6 ***Eyevance Pharmaceutical***

Voir note 5.2

23.2. Compléments de prix éventuels à recevoir

En novembre 2014, Nicox Inc., la filiale américaine du Groupe spécialisée dans les tests de diagnostic, a été acquise par Valeant Pharmaceuticals International Inc. Selon les termes de cet accord, Valeant a acquis Nicox Inc. pour un montant de 10 millions $ en numéraire, auquel viennent s'ajouter des paiements supplémentaires en numéraire pouvant aller jusqu'à un total de 10 millions $, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. Comme au 31 décembre 2017 compte tenu des incertitudes à cette date concernant les futurs objectifs de ventes de Valeant, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

L'accord avec VISUfarma B.V. prévoit un complément de prix à recevoir pour un montant maximum de € 5 millions d'euros dont € 1.6 million a été versé sous forme de prêt obligataire en 2017. Le complément de prix restant à verser est indexé sur des objectifs commerciaux.

Au 31 décembre 2018, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

23.3. Autres engagements à verser

À la connaissance du Groupe, les engagements inclus dans le tableau ci-dessous représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe en sus des éléments décrits ci-dessus.

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	413	157	256	-
Engagements dans la Recherche et Développement	6 444	6 380	64	-
Total	**6 857**	**6 537**	**320**	**-**

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1. Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le groupe sont libellées en dollars. Au cours de l'exercice 2018, environ 39.2 % des dépenses opérationnelles (51.5 % en 2017) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 10 388 000 au 31 décembre 2018 (soit 47% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

25.3. Risque de marché

Au 31 décembre 2018, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

25.4. Risque de liquidité

Au 31 décembre 2018, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2018, le Groupe détenait € 22.1 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2017 : € 41.4 millions).

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, le Groupe a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020 (cf note 29).

25.5. Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

Concernant le prêt obligataire avec VISUfarma , voir note 3 et 5.1.1

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés exclusivement de comptes à terme.

25.6. Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti. Seules les modifications des ajustements éventuels de prix d'acquisition provenant d'événements postérieurs à la date d'acquisition et entrant dans le champ d'application de la norme IFRS 9 – *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* sont évaluées à la juste valeur à chaque date de clôture, tout changement de juste valeur en résultant étant constaté en résultat.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Un Engagement du Conseil d'administration du 15 juin 2011 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions renouvelant un précédent engagement en les mêmes termes du 3 avril 2008 (qui avait été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008) prévoyait qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de licence soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011, a été approuvé par l'assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012. Cet engagement a été remplacé par l'engagement du 8 juin 2017 présenté ci-dessous.

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2018, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 382 000.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes au 31 décembre 2018 et 6 personnes au 31 décembre 2017), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2018 et 5 personnes au 31 décembre 2017) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(2 302)	(1 730)
Avantages postérieurs à l'emploi	(175)	(163)
Autres avantages à long terme	(19)	31
Paiements en actions	(1 879)	(2 263)
Total	**(4 375)**	**(4 125)**

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés du Groupe, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative du Groupe, et d'autre part à la révocation de son Président-Directeur Général (décrites au paragraphe ci-dessus) s'appliquent aux membres du Comité de direction (quatre salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus sont mentionnés à la note 26.1 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux,* sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2018.

Au 31 décembre 2018, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euros [1]	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites [1]	Nombre d'actions à émettre [1]	Date d'expiration
Actions gratuites	-	266 000	266 000	-
Options de souscription d'actions	9,35	200 000	40 000	29/01/2021
Bons de souscription d'actions	10,95	140 000	28 000	29/10/2019
Bons de souscription d'actions	8,65	200 000	40 000	13/10/2020
Bons de souscription d'actions	11,8841	144 000	144 000	07/06/2022
Bons de souscription d'actions	8,8803	144 000	144 000	24/05/2023

(1) En tenant compte du regroupement par 5 actions intervenu le 3 décembre 2015

26.1. Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 2 760 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe, chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 129 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2018.

27. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2017	% intérêt 31/12 2018
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999	-	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	470 Atlantic Avenue 4th Floor Boston, MA 02210 Etats-Unis	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Science Ireland Limited	2014	-	Riverside One, Sir John Rogerson's Quay 2 Dublin Irlande	Intégration globale	100 %	100 %

28. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2018 et 2017 se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	125 000	145 000	25.11%	33.97%	18 735	36 657	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	372 863	281 859	74.89%	66.03%				
Sous-total	***497 863***	***426 859***	***100 %***	***100 %***	***18 735***	***36 657***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 225	6 255	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-			-	-	-	-
Sous total	***6 225***	***6 255***	***100.00%***	***100.00%***	-	-	-	-
TOTAL	**504 088**	**433 114**			**18 735**	**36 657**		

29. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

En janvier 2019 Nicox a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de Nicox. Il s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang a un taux d'intérêt de 9,25%, garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox SA notamment des brevets relatifs au produit Vyzulta, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics Inc ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 K€.
Dans le contexte de ce financement, Kreos recevra 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société.

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3 « Changement de méthode comptable » de l'annexe aux comptes consolidés concernant l'adoption au 1er janvier 2018 de la norme IFRS 9 relative aux instruments financiers.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

■ Valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du *goodwill*

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2018, la valeur nette comptable du *goodwill* et des immobilisations incorporelles du groupe s'élève respectivement à M€ 25,4 et M€ 71,4, soit un total de M€ 96,8 au regard d'un total de bilan de M€ 138,6.	Nos diligences ont principalement consisté à : ► prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ; ► examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables, et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ;

Les tests de dépréciation portant sur les immobilisations incorporelles et le *goodwill* sont réalisés au minimum une fois par an, lors du dernier trimestre et dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés par votre groupe. Ils reposent sur des valeurs recouvrables correspondant au montant le plus élevé entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité, déterminée à partir de l'actualisation des flux de trésorerie futurs établis selon les plans stratégiques à moyen terme et extrapolés au-delà.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du *goodwill* constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes consolidés et parce que la détermination de la valeur d'utilité nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations, comme indiqué en note 4.8 de l'annexe aux comptes consolidés.

- Examiner la permanence des principes et méthodes comptables, la méthodologie retenue, ainsi que les taux d'actualisation utilisés par la direction.

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

■ Evaluation de la perte de crédit attendue associée au prêt envers la société VISUfarma B.V.

Risque identifié

Au 31 décembre 2018, votre groupe détient un prêt obligataire envers la société VISUfarma B.V. d'un montant de M€ 15,4, tel que mentionné dans les notes 3 et 5.1.1 de l'annexe aux comptes consolidés.

Comme mentionné dans ces notes, IFRS 9 introduit un modèle de dépréciation basée sur les pertes de crédit attendues. Le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement.

Nous avons considéré que l'évaluation de la perte de crédit attendue associée au prêt envers la société VISUfarma B.V. constituait un point clé de l'audit compte tenu de son importance dans les comptes consolidés de votre groupe et du degré de jugement nécessaire pour estimer la performance à venir de l'entreprise VISUfarma B.V. et sa capacité de financement, sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

Notre réponse

Nos diligences ont consisté à :

- mener une procédure de demande de confirmation auprès de VISUfarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ;
- nous entretenir avec la direction de la société VISUfarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction ;
- prendre connaissance des comptes consolidés du groupe detenant visufuarma B.V. pour l'exercice 2017 ainsi que du rapport d'audit sur ces comptes, signé le 27 septembre 2018 ;
- obtenir de la part de la direction de votre société un rapport interne présentant les principales hypothèses sous tendant l'évaluation du prêt obligataire au regard des dispositions introduites par IFRS 9 au 1er janvier 2018 ;

- Apprécier, en incluant des experts en évaluation du risque de crédit dans notre équipe d'audit, la méthodologie retenue dans la détermination de la perte de crédit attendue au 1er janvier 2018 et au 31 décembre 2018;
- Apprécier les hypothèses retenues par la société en matère d'évolution du risque de crédit associé à VISUfarma B.V. dont notamment la performance sur l'exercice 2018, les projections financières et de la capacité de financemennt du sous jacent ;

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2018, le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingtième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 5 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
Jean-Pierre Giraud	Nicolas Pfeuty

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES
AU 31 DECEMBRE 2018

SOMMAIRE DES COMPTES CONSOLIDES

Comptes consolidés des exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés..... P-2
Etat consolidé du résultat net..... P-3
Etat consolidé des autres éléments du résultat global P-4
Etat consolidé de la situation financière..... P-5
Etat consolidé des flux de trésorerie..... P-6
Etat consolidé de variation des capitaux propres..... P-7
Notes aux états financiers consolidés..... P-8

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DU RESULTAT NET
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2018	2017
Chiffre d'affaires des collaborations	**7.2**	**4 717**	**15 080**
Paiement de redevances	**7.3**	(690)	(12 775)
Chiffre d'affaires net		**4 027**	**2 305**
Frais de recherche et développement	**7.4**	(16 331)	(9 750)
Frais administratifs	**7.5**	(9 506)	(9 869)
Autres produits	**7.6**	1 786	987
Autres charges	**7.7**	(644)	(1 207)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		**(20 668)**	**(17 534)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**5.4**	-	(984)
Résultat opérationnel		**(20 668)**	**(18 518)**
Produits financiers	**7.8.2**	2 461	1 314
Charges financières	**7.8.2**	(71)	(1 908)
Résultat financier net	**7.8.2**	**2 390**	**(594)**
Résultat avant impôt des activités poursuivies		**(18 278)**	**(19 112)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**8 / 21**	(113)	10 815
Résultat après impôt des activités poursuivies		**(18 391)**	**(8 296)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	**6.1**	-	4 678
Perte nette de la période		**(18 391)**	**(3 618)**
Attribuables aux propriétaires de la Société		(18 391)	(3 618)
Résultat par action	**9.1**	**(0,62)**	**(0,13)**
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	**9.2**	(0,62)	(0,31)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)	**9.3**	-	0,17

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DES AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2018	2017
Résultat net		**(18 391)**	**(3 618)**
Activité à l'étranger - écart de conversion		2 724	(7 895)
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		**2 724**	**(7 895)**
Gains et pertes actuariels	**19**	(6)	102
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**(6)**	**102**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		**2 718**	**(7 792)**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		**(15 673)**	**(11 411)**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

ACTIFS	Notes	2018	2017[1]
Actifs non courants			
Goodwill	**12**	25 359	24 211
Immobilisations incorporelles	**11**	71 397	68 155
Immobilisations corporelles	**10**	269	158
Autres actifs financiers non courants	**15**	15 473	13 990
Total actifs non courants		**112 498**	**106 614**
Actifs courants			
Clients		616	44
Subventions publiques à recevoir	**13**	1 247	948
Autres actifs courants	**14**	691	523
Charges constatées d'avance		1 479	1 381
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**16**	22 059	41 394
Total des actifs courants		**26 092**	**44 290**
TOTAL DES ACTIFS		**138 590**	**150 804**
PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES			
Capitaux propres			
Capital social	**17**	29 719	29 459
Prime d'émission		510 683	510 942
Réserve de conversion		6 697	3 973
Actions propres		-	-
Déficit cumulé		(433 445)	(417 607)
Total des capitaux propres		**113 653**	**126 767**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants		54	26
Impôts différés	**21**	16 373	15 631
Provisions	**19**	441	401
Total passifs non courants		**16 868**	**16 059**
Passifs courants			
Passifs financiers courants		31	24
Dettes fournisseurs		4 281	1 929
Produits différés	**20**	1 256	4 184
Provisions	**19**	76	40
Autres passifs courants	**22**	2 425	1 801
Total passifs courants		**8 069**	**7 978**
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		**138 590**	**150 804**

(1) Le Groupe a appliqué rétrospectivement IFRS9 le 1er Janvier 2018 et a estimé en conséquence une perte de crédit attendue sur son prêt sur l'ISUfarma. Le Groupe a déprécié la valeur de ce prêt de 1,4 million d'euros et retraité les lignes "Autres actifs financiers non-courants" et "déficit cumulé" au 31 décembre 2017 dans l'état consolidé de la situation financière (voir note 3).

NICOX SA
ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	Notes	2018	2017
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(18 391)**	**(3 618)**
Résultat net des activités abandonnées	**6.1**		*4 678*
Résultat net des activités poursuivies		(18 391)	(8 296)
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation		252	171
Charges liées aux paiements en actions	**18.1 ; 18.2 ;18.3**	2 557	2 791
Provisions	**19**	71	47
Impôts différés	**8**	-	(10 850)
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**5.4**	-	984
Intérêts capitalisés	**15**	(1 550)	(1 282)
Différences de change sans effet sur la trésorerie		(996)	1 870
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(18 057)**	**(14 565)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		(838)	(515)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	**13**	(299)	(552)
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		51	3 701
Variation du besoin en fonds de roulement		**(1 086)**	**2 634**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités poursuivies		**(19 143)**	**(11 931)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités abandonnées			(479)
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(19 143)**	**(12 410)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières		(2)	146
Acquisition d'immobilisations incorporelles	**11**	(40)	(9)
Acquisition d'immobilisations corporelles	**10**	(228)	(77)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités poursuivies		**(270)**	**60**
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités abandonnées			
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**(270)**	**60**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	**17**	-	24 509
(Achat) / ventes d'actions propres		-	634
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités poursuivies		**-**	**25 143**
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités abandonnées			
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**-**	**25 143**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**(19 413)**	**12 793**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**16**	**41 394**	**28 859**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		78	(258)
Trésorerie liée aux activités abandonnées		-	(479)
Trésorerie liée aux activités poursuivies		(19 413)	13 272
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**16**	**22 059**	**41 394**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS, A L'EXCEPTION DES DONNEES PAR ACTION

	Capital social								
	Actions ordinaires	Montant	Prime d'émission	Actions propres	Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
Au 1er janvier 2017	**25 004 543**	**25 005**	**483 745**	**(478)**	**11 868**	**(396 555)**	**(19 035)**	**104 549**	**104 549**
Résultat net							(3 618)	(3 618)	(3 618)
Autres éléments du résultat global					(7 895)	102		(7 792)	(7 792)
Résultat global de la période	0	0	0	0	(7 895)	102	(3 618)	(11 411)	(11 411)
Allocation du résultat de la période précédente						(19 035)	19 035	0	0
Actions propres				478		156		634	634
Émission d'actions ordinaires	4 454 794	4 455	27 196					31 651	31 651
Rémunération en actions						2 791		2 791	2 791
Au 31 décembre 2017	**29 459 337**	**29 460**	**510 942**	**(0)**	**3 973**	**(412 540)**	**(3 618)**	**128 215**	**128 215**
Première application du référentiel comptable IFRS 9						**(1 447)**		**(1 447)**	**(1 447)**
Au 1er janvier 2018 (1)	**29 459 337**	**29 460**	**510 942**	**(0)**	**3 973**	**(413 987)**	**(3 618)**	**126 768**	**126 768**
Résultat net							(18 391)	(18 391)	(18 391)
Autres éléments du résultat global					2 724	(6)		2 718	2 718
Résultat global de la période					2 724	(6)	(18 391)	(15 673)	(15 673)
Allocation du résultat de la période précédente						(3 618)	3 618		
Actions propres									
Émission d'actions ordinaires	259 582	259	(259)						
Rémunération en actions						2 557		2 557	2 557
Au 31 décembre 2018	**29 718 919**	**29 719**	**510 683**		**6 697**	**(415 055)**	**(18 391)**	**113 653**	**113 653**

(1) *Le Groupe a appliqué rétrospectivement IFRS9 le 1er Janvier 2018 et a estimé en conséquence une perte de crédit attendue sur son prêt sur VISUfarma. Le Groupe a déprécié la valeur de ce prêt de 1,4 million d'euros et retraité les lignes "Autres actifs financiers non-courants" et "déficit cumulé" au 31 décembre 2017 dans l'état consolidé de la situation financière (voir note 3).*

1. INFORMATIONS GENERALES

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Groupe Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie du Groupe est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de produits et candidats médicaments de la Société comprend deux programmes au stade de développement : NCX 4251, une nouvelle suspension brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone développée comme premier traitement topique ciblé du bord de la paupière chez les patients présentant des épisodes aigus de blépharite et NCX 470, une solution ophtalmique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération, basé sur le bimatoprost, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 a démarré au troisième trimestre 2018 une étude clinique de phase 2, multicentrique, de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de réponse de dose, dont les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2019. Pour NCX 4251, le dossier d'*Investigational New Drug* (IND) est effectif et Nicox prévoit d'annoncer l'initiation d'une étude clinique de phase 2, de première administration chez l'homme, randomisée, versus placebo dont les premiers résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2019.

Nicox a également deux produits approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour leurs commercialisations aux Etats-Unis : VYZULTA® et ZERVIATE™. VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce produit développé en partenariat exclusif mondial avec Bausch + Lomb, filiale de Bausch Health Companies Inc., a été approuvé par la FDA américaine le 2 novembre 2017 et est commercialisé par Bausch + Lomb depuis décembre 2017. ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, précédemment nommé AC-170, est indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, précédemment nommé AC-170, est indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Ce produit a été approuvé par la FDA américaine le 30 mai 2017 et les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis ont été licenciés à Eyevance Pharmaceuticals LLC, société américaine, le 20 septembre 2017. Le lancement commercial de ZERVIATE aux Etats-Unis par Eyevance est prévu pour l'été 2019 à l'issue de la finalisation des activités de fabrication destinées à préparer le lancement commercial.

Le portefeuille de Nicox comprend aussi des nouveaux donneurs d'oxyde nitrique de future génération, au stade de recherche, comprenant des donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des donneurs de NO stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC) en partenariat avec Ironwood ciblant la réduction de la PIO.

Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2018 sont présentées à la note 27.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2018. Le référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne est disponible à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2017.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 5 mars 2019. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois.

2.2. *Nouvelles normes, interprétations et amendements.*

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2018 mais n'ont aucun impact sur les états financiers du Groupe :

- Amendements issus des améliorations annuelles des IFRS 2014-2016 ;
- Modifications d'IFRS 2 "Classement et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions";
- IAS 40 "Transferts d'immeubles de placement";
- Interprétation IFRIC 22 "Transactions en monnaie étrangère et contrepartie anticipée".

La norme IFRS 15 constitue le cadre de référence permettant de déterminer si des revenus sont à comptabiliser, pour quel montant et quand ils doivent l'être. Elle remplace les dispositions existantes sur la comptabilisation du revenu, notamment IAS 18 « Produits des activités ordinaires », IAS 11 « Contrats de construction » et IFRIC 13 « Programmes de fidélisation de la clientèle ». Cette norme homologuée par l'union européenne est d'application obligatoire à partir du 1er Janvier 2018 et pouvait être appliquée par anticipation au 1er janvier 2017. Le Groupe a fait le choix d'adopter cette norme par anticipation en 2017 en utilisant la méthode rétrospective modifiée.

Le groupe a appliqué IFRS 9, Instruments Financiers en date du 1er janvier 2018. Cf note 3.

2.3. Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1. *Textes IFRS applicables par anticipation*

- IFRS 16 « Contrats de locations » ;

La norme IFRS 16 remplace la norme IAS 17 Contrats de location, IFRIC 4 Déterminer si un accord contient un contrat de location, SIC-15, Avantages dans les contrats de location simple, et SIC-27, Évaluation de la substance de Transactions impliquant la forme juridique d'un contrat de location. La norme est applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019. La norme IFRS 16 énonce les principes de comptabilisation, l'évaluation, la présentation et la communication des contrats de location et oblige les preneurs à comptabiliser tous les contrats de location comme des contrats de location -financement tels que définis par IAS 17. La norme comprend deux exemptions de reconnaissance pour les locataires - baux d'actifs de faible valeur et contrats à court terme (c'est-à-dire des baux d'une durée inférieure ou égale à 12 mois). À la date d'entrée en vigueur d'un contrat de location, le locataire comptabilise un passif au titre des paiements de la location et un actif représentant le droit d'utilisation de l'actif sous-jacent pendant la durée du contrat de location. Les locataires doivent séparer la comptabilisation des intérêts sur le passif du contrat de location et la charge d'amortissement sur l'actif du droit d'utilisation. La majorité des contrats de location conclus par Nicox sont des contrats de location simple dans lesquels Nicox est preneur. Les actifs loués sont principalement des immeubles de bureau, des véhicules de tourisme et du matériel informatique. L'impact sur le bilan lié à la première application d'IFRS 16 est évalué à moins d'un million d'euros. à la date de première application et le Groupe n'a pas adopté la norme par anticipation.

2.3.2. *Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables*

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2018. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- Modifications d'IAS 28 "Intérêts à long terme dans des entités associées et des « Améliorations annuelles des IFRS Cycle 2014 – 2016 » ;
- Amendements à IFRS 2 « Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions" ;
- IFRS 14 « Comptes de report réglementaires » ;
- Modifications d'IFRS10 et IAS28 "Vente ou apports d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une coentreprise" ;
- Modification des références au cadre conceptuel dans les normes ;
- Amendements issus des améliorations annuelles des IFRS 2015-2017 ;
- IFRIC 23 : Incertitude relative aux traitements des impôts sur le résultat ;
- Modifications d'IFRS 3 "Définition d'une entreprise".

3. CHANGEMENTS DE METHODE COMPTABLE

En août 2016, le Groupe a cédé ses activités commerciales européennes et internationales à VISUfarma. Au titre de cette cession, le Groupe a perçu des actions ordinaires et un prêt sous forme d'obligations portant intérêts. Par la suite, le Groupe a amendé le contrat de cession en septembre 2017 et a perçu des paiements additionnels en actions et sous forme de prêts portants intérêts. Au total, le Groupe a reçu un montant de titres émis d'une valeur nominale de 1 € par action pour un total de 68 250 €, reflétant la part minoritaire de 15,07 % dans VISUfarma et un prêt sous forme d'obligations portant intérêts de 10 % annuels pour une valeur nominale de 13 581 750 €. Conformément aux termes de l'accord, le prêt et les intérêts (lesquels, cumulés, représentaient 3 299 000 € au 31 décembre 2018 et 1 749 000 € au 31 décembre 2017) seront payés à Nicox au plus tôt le 1er janvier 2026 ou dans le cas de la vente de VISUfarma, mais sont subordonnés aux créances détenues par d'autres actionnaires de VISUfarma. Les actions ordinaires ont été classées comme actifs financiers disponibles à la vente et le prêt a été classé comme actif financier au coût amorti selon la norme IAS 39.

IFRS 9, Instruments financiers remplace, à compter du 1er janvier 2018, les normes actuellement en vigueur en matière de présentation, de reconnaissance et d'évaluation des instruments financiers (IAS 32 et IAS 39).

IFRS 9 modifie les principales catégories comptables utilisées pour la classification des actifs financiers. Les actifs financiers détenus par Nicox qui étaient classés sous la catégorie ''actifs financiers disponibles à la vente'' selon la norme IAS 39 sont reclassés au 1er janvier 2018 dans la catégorie "juste valeur par le biais du compte de résultat" (FVPL), et le prêt sous forme d'obligation portant intérêts, classé en instrument financier au coût amorti selon IAS 39 restent dans cette catégorie sous IFRS 9.

Conformément à IFRS 9, les titres de participation non consolidés et non mis en équivalence sont évalués à la juste valeur par le biais du résultat net. Cela n'a pas d'impact matériel dans les comptes du Groupe.

Selon le référentiel IFRS 9, le prêt sous forme d'obligations doit être évalué sur une classification fondée sur deux critères : la gestion des actifs selon le modèle économique du Groupe et les critères SPPI (les flux de trésorerie contractuels doivent uniquement représenter les paiements du principal et des intérêts sur le principal restant dû).
Nicox considère que la créance satisfait aux critères SPPI. Cet actif financier auparavant classé comme actif financier au coût amorti continue d'être évalué au coût amorti.
IFRS 9 introduit un modèle de dépréciation basée sur les pertes de crédit attendues, alors que IAS 39 se fondait sur les pertes subies. Ce nouveau modèle sur les pertes attendues (ECL) conduit à un enregistrement anticipé de la dépréciation par rapport à IAS 39. Ceci s'applique aux actifs financiers comptabilisés au coût amorti, aux créances comptabilisées à la juste valeur en autres éléments du résultat, aux engagements hors bilan et aux garanties financières auparavant régies par la norme IAS 37, et aux actifs mesurés conformément au référentiel IFRS 15.
L'application de cette norme a eu un impact sur la façon dont la société apprécie le risque de crédit relatif au prêt obligataire vis-à-vis de VISUfarma. L'application rétrospective du nouveau modèle de dépréciation a conduit à l'enregistrement d'un montant en capitaux propres à la date de transition (non reclassable ultérieurement au

résultat). La Société a révisé les principes directeurs d'évaluation de la détérioration du risque de crédit, et de mesure des pertes attendues à échéance d'un an. Par la suite, la provision pour perte de crédit attendue sur les actifs financiers est réévaluée en fonction de l'évolution du risque de crédit au cours de chaque exercice.

Concernant le prêt, le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement. Le Groupe s'est appuyé sur un modèle de risques de marché et a considéré que l'évaluation du risque de crédit de VISUfarma à la date d'émission serait associée à un rating CCC/C conduisant à l'enregistrement d'une perte de crédit attendue (ECL) de 9,44 % du principal et des intérêts sur le prêt. L'état consolidé de la situation financière au 31 décembre 2017 a été retraité, avec pour effet une augmentation du déficit cumulé et une diminution de la valeur des actifs financiers d'un montant de 1 447 000 €.

De plus, Nicox considère, sur la base de la performance actuelle de VISUfarma, des projections financières de VISUfarma et de la capacité de financement de la société, qu'il n'existe pas de détérioration du risque de crédit depuis l'application initiale du modèle de dépréciation.

La valeur des actifs concernés, y compris les créances et les intérêts cumulés, pourraient être impactés à l'avenir par l'évaluation que fera la Société des variations de probabilité de défaut de paiement par le tiers concerné et des variations d'évaluation du risque de crédit.

Le tableau ci-dessous résume l'impact net d'impôt, de la transition vers IFRS9 sur le solde d'ouverture.

État de la situation financière		**Au 31 décembre 2017 avant retraitement en milliers d'euros**	**Impact de l'adoption de la norme IFRS 9 en milliers d'euros**	**Au 31 décembre 2017 retraité en milliers d'euros**
Actifs financiers non-courants sous IAS39	Actifs financiers non-courants sous IFRS 9			
Actifs financiers disponibles à la vente	*Juste valeur par le biais du résultat net*	68		68
Actifs financiers au coût amorti	*Actifs financiers au coût amorti*	15 331	(1 447)	13 884
Déficit cumulé		(416 159)	(1 447)	(417 606)

4. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés à l'exception de la norme IFRS 9 sur les instruments financiers cf note 3.

4.1. Principes de consolidation

4.1.1. *Filiales*

Les filiales sont des entités contrôlées par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Avec une participation de 100%, le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

4.1.2. *Perte de contrôle*

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat global / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

4.1.3. *Transactions éliminées lors de la consolidation*

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupe sont éliminés.

4.2. Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill*.

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

4.3. Activités destinées à être cédées et activités abandonnées

Une activité abandonnée est une composante dont l'entité s'est séparée ou qui est classée comme détenue en vue de la vente, et qui :

- représente une ligne d'activité ou une zone géographique principale et distincte ;
- fait partie d'un plan unique et coordonné visant à céder une ligne d'activité principale ou une zone géographique principale et distincte, ou
- est une filiale acquise exclusivement à des fins de revente.

Le classement comme activité destinée à être cédée a lieu à la date de cession ou à une date antérieure lorsque l'activité satisfait aux critères pour être classée comme détenue en vue de la vente.

Lorsqu'une activité est classée en activité destinée à être cédée, l'état du résultat net comparatif est retraité comme si l'activité avait satisfait aux critères d'une activité destinée à être cédée à compter de l'ouverture de la période comparative.

4.4. Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Les actions non consolidées et non cotées sur un marché actif sont évaluées à la juste valeur par le biais du résultat net.

Les actifs représentatifs d'un droit de créance sont évalués au coût amorti.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

4.5. Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

4.5.1. *Transactions en devise étrangère*

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

4.5.2. *Conversion en euros*

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

4.6. Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, et est généralement comptabilisé en résultat net. Les actifs loués et retraités au titre d'IAS 17 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations. Les actifs faisant l'objet d'un contrat de location sont amortis sur la durée la plus courte entre la durée du contrat et la durée d'utilité estimée, sauf si le Groupe a l'assurance raisonnable d'en obtenir la propriété à la fin du contrat de location.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Véhicules de fonction	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

4.7. Immobilisations incorporelles

4.7.1. *Recherche et développement*

4.7.1.1. Activités de recherche et développement générées en interne

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

4.7.1.2. Activités de recherche et développement acquises séparément

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe sont payées au travers de compléments de prix conditionnés et à ce titre, ne sont pas capitalisées car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

4.7.2. *Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises*

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. Au 31 décembre 2018, aucun actif acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprise n'est amorti car les actifs ne sont pas achevés.

4.7.3. *Activités de Recherche et Développement acquises séparément*

Les paiements relatifs aux activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés dans le poste "Activités de recherche et développement acquises séparément", à condition qu'ils correspondent à la définition d'un actif incorporel : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) supposée générer des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparés ou découlant de droits contractuels ou légaux). Conformément aux dispositions d'IAS 38.25, la première condition de capitalisation (la probabilité que l'entité obtienne des avantages économiques futurs de l'actif) est considérée comme remplie pour les activités de recherche et de développement acquises séparément. Considérant que le montant des paiements est vérifiable, la deuxième condition de capitalisation (ce coût peut être mesuré avec précision) a également été remplie. Par conséquent, le paiement du montant initial et les paiements échelonnés à des tiers pour des produits pharmaceutiques qui n'ont pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont capitalisés en immobilisations incorporelles et sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée de vie utile, à compter de la date à laquelle cette autorisation est obtenu.

Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe devaient être rémunérées au moyen d'une contrepartie éventuelle et, de ce fait, n'ont pas été capitalisées, car elles ne pouvaient pas être évaluées de manière fiable au moment de l'acquisition

4.7.4. *Autres immobilisations incorporelles*

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée. Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

4.8. Tests de dépréciation

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe aux actifs non courants correspondants (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

4.9. Autres actifs financiers

Les créances clients et autres créances sont comptabilisées au coût amorti, qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement ne nécessitent un ajustement significatif de l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Une provision pour moins-value sur les créances clients est comptabilisée si leur valeur recouvrable est inférieure à leur valeur comptable.

4.10. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

4.11. Subventions publiques à recevoir

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

4.12. Rémunération en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (membres du Conseil d'administration) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du Conseil d'administration font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

4.13. Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)

Si le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

4.14. Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs potentiels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs potentiels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres ; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

4.15. Engagements de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

4.16. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.
Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.

Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étapes basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence.

Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

4.17. Contrats de location

Les contrats de location qui transfèrent au Groupe la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué sont classés comme des contrats de location-financement. À ce titre, ils sont comptabilisés comme tels à l'actif du bilan dès la date de prise d'effet du contrat ; une dette financière est comptabilisée en contrepartie. La valeur de l'actif est déterminée à sa juste valeur ou, si celle-ci est plus faible, à la valeur actualisée des paiements minimaux à effectuer par le Groupe au titre du contrat. Les sommes versées au titre des loyers sont ventilées entre charge financière et amortissement de la dette de manière à obtenir un taux d'intérêt périodique constant sur le solde restant dû au passif. Les intérêts financiers supportés au titre de l'emprunt sont comptabilisés directement en charge financière.

Les contrats de location qui ne transfèrent pas la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué au Groupe sont classés comme des contrats de location simple. Les sommes versées au titre des loyers sont enregistrées dans l'état du résultat net sur une base linéaire jusqu'à échéance du contrat de location.

4.18. Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à un regroupement d'entreprises ou à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal ;

- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

4.19. Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 29.

5. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

5.1. Juste valeur des actifs financiers

Au 31 décembre 2018, les actifs financiers détenus par le Groupe incluent :

- La participation minoritaire du Groupe de 15,07 % dans la société Iris TopCo valorisée à 68 250 € (voir note 3)

- Le prêt sous forme d'obligations portant intérêt qui s'élève à 16 881 000 € hors perte de crédit attendue de 8,99 % (voir note 3 et notre 5.1.1)

- Des comptes à terme valorisés à 10 240 000 € au 31 décembre 2018 ont été classés au coût amorti et comptabilisé dans l'état consolidé de la situation financière au poste de *Trésorerie et équivalents de trésorerie* (voir note16)

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument qui comporte les niveaux suivants. Cette hiérarchie de la juste valeur comprend les niveaux suivants :

- niveau 1: utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;

- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ;

- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

	Principe de valorisation	**Niveau de la juste valeur**
Actifs financiers (titre de participation dans Iris TopCo)	Juste valeur	3
Prêts et créances	Coût amorti	n/a
Passif lié à des regroupements d'entreprises (compléments de prix)	Juste valeur	3

5.1.1. *Risque de pertes de crédit attendues sur le prêt à VISUfarma*

La Société a révisé au 31 décembre 2018 son évaluation de l'évolution du risque de crédit eu égard au prêt de VISUfarma et mesuré les pertes de crédit attendues à échéance d'un an. Ce prêt sera remboursé au plus tôt lors de la première des deux échéances suivantes (i) le 1er janvier 2026 (ii) la vente de la société. Ce prêt est subordonné au paiement des prêts détenus par tous les autres actionnaires de VISUfarma B.V. et est à un horizon de temps moyen ou long terme. Conformément à IFRS9 le Groupe évalue à chaque clôture le risque de défaut de VISUfarma B.V et a déprécié le prêt obligataire en conséquence soit une dépréciation de 1,5 million au 31 décembre 2018 ramenant la valeur du prêt à un montant net de 15,4 millions.

Comme mentionné en section 3, le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement.

Le Groupe s'est appuyé sur un modèle de risques de marché ainsi que sur une évaluation de la performance de l'entreprise et sa capacité de financement, et a considéré que l'évaluation du risque de crédit de VISUfarma restait identique à l'évaluation effectuée au 1er janvier 2018 soit un rating CCC/C conduisant à l'enregistrement d'une perte de crédit attendue (ECL) de 8,99 % au 31 décembre 2018 du principal et des intérêts sur le prêt contre 9.44% au 1er janvier 2018 ce qui s'est traduit par une charge financière complémentaire de (€70 000) dans l'état consolidé du résultat net.

Compte tenu du fait que VISUfarma B.V. est une jeune société, le Groupe suit la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait une dépréciation additionnelle reflétant un risque de défaut potentiellement très significatif.

5.2. Engagements dans le cadre de l'accord avec Eyevance phamaceutical LLC

Le 20 septembre 2017, le Groupe a signé un accord de licence avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE™ aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, à effet du 20 septembre 2017, Eyevance a effectué un paiement initial de 6 millions de dollars à Nicox. Nicox apporte un soutien à Eyevance dans les activités de fabrication liées à la préparation du lancement et est également responsable, à ses frais, de la finalisation des activités d'augmentation d'échelle requises pour la fabrication des unités commerciales et des unités échantillon nécessaires au lancement. Les 6 millions de dollars payés par Eyevance ont été comptabilisés en produits différés au moment du paiement.

Le Groupe considère que les activités de fabrication doivent être achevées avant qu'Eyevance ne puisse utiliser la licence et en tirer les bénéfices. Le Groupe a alloué en totalité le paiement initial au remboursement des frais engagés dans les activités de fabrication et d'augmentation d'échelle. Ce montant est classé dans la ligne ''frais de recherche et développement'' au sein de l'état consolidé du résultat net, du fait que les coûts sont engagés par Nicox pour finaliser les actions décrites ci-dessus. Le solde du produit constaté d'avance sera reconnu sur la ligne « chiffre d'affaires des collaborations » de l'état consolidé du résultat net après achèvement des activités de fabrication, c'est-à-dire lorsqu'Eyevance aura le droit d'utilisation et de perception des bénéfices sur la licence. Pour la période se terminant au 31 décembre 2018, les frais de recherche et développement pour ZERVIATE™ s'élèvent à 3 030 000 € et sont compensées par la reprise du produit différé (voir note 7).

Le Groupe demeure éligible à recevoir jusqu'à 40,5 millions de dollars additionnels en futurs paiements d'étape, dont 3 millions de dollars sous condition de l'approbation de certaines dispositions réglementaires et de l'atteinte de certains objectifs de court terme liés à la fabrication. Ces éléments étant conditionnels, aucun montant n'a été reconnu du fait des incertitudes significatives liées à l'atteinte des objectifs.

Le paiement par Eyevance des 37,5 millions de dollars restants est lié 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. Ceci sera effectif lorsque les ventes prévues seront réalisées et le seuil atteint.

Par ailleurs le Groupe était engagé à compenser Eyevance pour certains coûts de fabrication si certains objectifs n'étaient pas atteints au plus tard le 30 septembre 2018 et à ce titre a reconnu une dette en contrepartie d'une charge constatée d'avance de 627 000 dollars au profit d'Eyevance au 31 décembre 2018.

5.3. Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2018 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. La performance des objectifs 2018 a été évaluée en janvier 2019 à hauteur de 90%, en ligne avec l'estimation retenu par le Groupe pour le besoin de l'arrêté des comptes au 31 décembre 2018.

Les administrateurs du Groupe bénéficient également d'instruments de rémunération sous la forme de bons de souscription d'actions, soumis à des objectifs spécifiques. Au cours du 1er semestre 2018, une attribution reposant sur un objectif unique a été effectuée au profit d'administrateurs du Groupe. Cet objectif a été considéré comme atteint en septembre 2018 par le Conseil d'administration.

5.4. Dettes financières relatives aux regroupements d'entreprises

Dans le cadre de l'acquisition de la société Nicox Ophthalmics Inc (précédemment Aciex Therapeutics Inc.), le Groupe était engagé à payer des compléments de prix potentiels payables en actions Nicox sur la base d'objectifs réglementaires.

A ce titre, le Groupe a émis en Juin 2017, 597 897 actions valorisées à une juste valeur de € 7 142 000 au profit des anciens actionnaires de Aciex suite à l'approbation par la FDA (Food and Drug Administration américaine) de la demande d'homologation pour le produit ZERVIATE avant le 31 décembre 2017. Cette émission d'actions s'est traduite par une charge complémentaire de € 984 000 en *variation de la juste valeur des contreparties éventuelles* dans les états financiers consolidés au 31 décembre 2017. Le Groupe reste engagé à verser des compléments de prix additionnels payables en actions pour un montant maximum de 20 millions de dollars mais estime le règlement de ces compléments de prix improbable du fait de l'impossibilité de réaliser les conditions pour l'exécution du règlement en l'état actuel du degré d'avancement du développement des produits concernés

5.5. Accord signé avec Ocumension Therapeutics.

En Décembre 2018, le Groupe a signé un accord avec la Société Ocumension Therapeutics (cf note 23.1.5) et a considéré que cet accord correspondait à une licence leur donnant un droit d'usage pour lequel le Groupe a reçu un premier paiement non remboursable d'un montant de 3 millions d'euros. Conformément à IFRS 15, le Groupe a évalué les obligations de performance associées à ce premier paiement et a conclu qu'il n'y avait pas d'autre obligation de performance que la signature de l'accord. Ainsi le Groupe a reconnu intégralement ce montant en chiffre d'affaires en 2018, considérant qu'Ocumension Therapeutics était en capacité d'utiliser et de tirer profit de la licence.

6. PRINCIPAUX ELEMENTS RELATIFS AUX ACTIVITES ABANDONNEES

Le Groupe a vendu l'intégralité de son secteur opérationnel « Activités commerciales » en 2016 à une société crée par le fond d'investissements privé GHO Capital. Cette décision a fait suite à une réorientation stratégique du Groupe consistant à recentrer ses activités sur ses domaines de compétences clés, à savoir les activités de recherche et développement. Le Groupe se consacre depuis lors au développement de produits ophtalmiques.
Dans le contexte de « la cession des activités commerciales », le Groupe avait contractualisé un certain nombre d'engagements, notamment de dépenses futures, de frais à reverser ou de produits à recevoir en fonction de la survenance d'événements futurs. Les 6 septembre et 31 octobre 2017 respectivement, Nicox et VISUfarma B.V. sont convenus que Nicox ne serait plus responsable de la réalisation, du développement et de l'approbation réglementaire de NCX4240 et AZASITE en Europe. Aucun paiement n'est dû et ne sera dû dans le futur au bénéfice d'aucune des parties en ce qui concerne les produits NCX4240 et AZSITE. En conséquence des décisions et accords ci-dessus décrits, le Groupe a enregistré un produit de € 3 507 000 sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du résultat net au 31 décembre 2017. Par ailleurs, dans le cadre de l'accord signé le 6 septembre, Nicox a versé à VISUfarma B.V. une somme en numéraire de € 479 000. Cette somme a été enregistrée sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du net.

6.1. Résultat des activités abandonnées en 2017

	Exercice 2017
Produit exceptionnel résultant de modification de conditions de paiement d'étape	1 650
Produit exceptionnel résultant d'autres dispositions amendées	3 507
Charges exceptionnelles résultant d'autres dispositions amendées	(479)
Résultat des activités opérationnelles avant impôt	**4 678**

Le Groupe a considéré que les éléments présentés ci-avant constituent conformément à IFRS 5 des ajustements réalisés au cours de l'exercice 2017 de montants présentés précédemment en activités abandonnées, et qui sont directement liés à la sortie d'une activité abandonnée au cours de l'exercice précédent, devant donc être classés séparément en activités abandonnées.

7. *PRODUITS ET CHARGES*

7.1. Information sectorielle

Suite à la cession des activités commerciales en 2016, et conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – *Secteurs opérationnels*, le découpage sectoriel ne comprend plus qu'un seul secteur depuis 2016, qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe désormais focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2018 et 2017, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

7.2. Chiffre d'affaires des collaborations

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Paiement d'étape et redevance de concession de licence	4 717	15 080
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**4 717**	**15 080**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2018 provient (i) de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine qui a donné lieu à un premier paiement non remboursable et reconnu intégralement en Chiffre d'affaires conformément à IFRS15 soit 64% du chiffre d'affaires de l'exercice, (ii) de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis licencié auprès de Baush + Lomb soit 36% du chiffre d'affaires de l'exercice.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2017 provenait exclusivement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Baush + Lomb pour le produit VYZULTA. Celui-ci était constitué d'un paiement d'étape conditionné à l'approbation de VYZULTA reconnu conformément à IFRS 15, et des premières redevances sur vente suite au lancement commercial du produit aux Etats-Unis à la fin de l'année 2017.

7.3. Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA.

7.4. *Frais de recherche et développement*

Au 31 décembre 2018 et 2017, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à € 16 331 000 et € 9 750 000 et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	3 779	2 795
Dépenses externes	12 439	6 804
*ZERVIATE (AC170) **	*0*	*292*
NCX4251	*3 446*	*1 822*
NCX470	*7 388*	*3 155*
Autres frais non alloués par projets	*1 605*	*1 534*
Autres dépenses	113	151
Total des frais de R&D	**16 331**	**9 750**

** Inclus la reprise du produit constaté d'avance d'EYEVANCE Pharmaceuticals LLC cf note 20*

7.5. *Frais administratifs*

Les frais généraux et administratifs en 2018 et 2017 s'élèvent respectivement à € 9 506 000 et € 9 869 000. Les frais généraux et administratifs incluent notamment les dépenses de personnel administratif et financier, les rétributions des mandataires sociaux, les dépenses de communication et de développement d'affaires. Les frais généraux et administratifs incluent également en 2018 et 2017 respectivement € 1 749 000 et € 2 205 000 de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des administrateurs du Groupe.

7.6. *Autres produits*

Les autres produits en 2018 et 2017 s'élèvent respectivement à € 1 786 000 et € 987 000 et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	840	556
Gains latents sur actifs et passifs en devise	884	295
Divers	62	136
Total	**1 786**	**987**

7.7. *Autres charges*

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Accord transactionnel	(264)	
Perte de change latente	(310)	(746)
Reprise provision pour avoir à recevoir	-	(163)
Reprise produits à recevoir devenus sans objet	-	(129)
Autres	(70)	(169)
Total	**(644)**	**(1 207)**

7.8. *Charges par nature*

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

7.8.1. *Frais de personnel*

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(4 052)	(3 121)
Charges sociales	(1 281)	(1 109)
Retraites	6	(41)
Charges liées aux paiements en actions	(2 557)	(2 791)
Total des frais de personnel	**(7 884)**	**(7 062)**

7.8.2. *Résultat financier*

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Gain de change	737	
Autres produits (1)	1 724	1 31
Total des produits financiers	**2 461**	**1 31**
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	-	(3
Perte de change		(1 891
Autres charges	(71)	(15
Total des charges financières	**(71)**	**(1 908**
Résultat financier	**2 390**	**(594**

(1) Principalement composés des intérêts capitalisés sur les obligations émises par VISUfarma B.V. (cf note 5.1)

8. *IMPOT SUR LE RESULTAT*

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(113)	(35)
(Charge) produit d'impôts différés	-	10 850
Autres	-	-
Total (charge) produit d'impôt	**(113)**	**10 815**

8.1. Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt des activités poursuivies	(18 278)	(19 112)
Taux d'impôt applicable à la Société	34,43%	34,43%
Impôt (déficit reportable) théorique applicable	6 293	6 580
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	295	496
Des paiements en action	(881)	(961)
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(5 846)	(6 181)
Des changements de taux sur les bases d'impôts différés	-	10 850
Des autres différences	26	31
(Charge) / produit d'impôt effectif	(113)	10 815
Taux d'impôt effectif	0,62%	-56,59%

9. *RESULTAT PAR ACTION*

9.1. Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(18 391)	(3 618)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	29 602 237	26 954 493
Résultat de base par action	**(0,62)**	**(0,13)**

9.2. ***Résultat de base par action des activités poursuivies***

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	en milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités poursuivies	(18 391)	(8 296)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	29 602 237	26 954 493
Résultat de base par action	**(0,62)**	**(0,31)**

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Au 31 décembre 2018 et 2017, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

9.3. ***Résultat de base par action des activités abandonnées***

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	en milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités abandonnées	-	4 678
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	-	26 954 493
Résultat de base par action	**-**	**0,17**

10. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

10.1. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 188	1 200
Équipement informatique	422	470
Matériel de transport	166	208
Mobilier	392	242
Agencement et installations	245	234
Valeur brute	**2 413**	**2 353**
Équipement de laboratoire	(1 209)	(1 184)
Équipement informatique	(399)	(437)
Matériel de transport	(78)	(158)
Mobilier	(235)	(232)
Agencement et installations	(223)	(184)
Amortissement cumulé	**(2 144)**	**(2 195)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**269**	**158**

10.2. Variation de l'exercice

	Valeur brute	**Amortissements et dépréciations**	**Valeur nette**
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**2 323**	**(2 119)**	**204**
Acquisitions	77	(122)	(44)
Cessions ou mises au rebut	(45)	45	(0)
Effet de la variation des taux de change	(2)	1	(1)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**2 353**	**(2 195)**	**158**
Acquisitions	228	(121)	107
Cessions ou mises au rebut	(174)	55	(119)
Effet de la variation des taux de change	6	(1)	5
Reprises	-	118	118
Valeur au 31 décembre 2018	**2 413**	**(2 144)**	**269**

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2018 est de € 162 000 (€ 208 000 en 2017) pour une valeur nette de € 84 000 (€ 50 000 en 2017).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(11)	(12)
Frais administratifs et commerciaux	(97)	(110)
Total des dotations aux amortissements	**(108)**	**(122)**

11. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

11.1. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	73 355	70 124
Logiciels	394	354
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**73 799**	**70 528**
Brevets, droits, licences	(2 001)	(2 000)
Logiciels	(356)	(338)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(45)	(35)
Amortissement cumulé	**(2 402)**	**(2 373)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**71 397**	**68 155**

Au 31 décembre 2018, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 73.4 m€ et se décompose de la façon suivante (i) ZERVIATE pour 42.6 m€ équivalents à 48.7 m$; (ii) et à NCX4251 pour 28.8 m€ équivalents à 33 m$. Le solde de 2.0 m€ concerne des brevets dont la valeur est intégralement dépréciée. La propriété intellectuelle associée à ZERVIATE et NXC4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ces deux produits seront achevées, elle sera amortie sur la valeur d'utilité estimée que sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.

La valeur brute des immobilisations incorporelles à durée de vie indéfinie est nulle.

11.2. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**80 077**	**(2 423)**	**77 654**
Acquisitions	9	(49)	(40)
Cessions ou mises au rebut	(170)	100	(70)
Effet de la variation des taux de change	(9 389)	-	(9 389)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**70 528**	**(2 373)**	**68 155**
Acquisitions	40	(29)	11
Cessions ou mises au rebut	-	-	-
Effet de la variation des taux de change	3 231	-	3 231
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2018	**73 799**	**(2 402)**	**71 397**

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(10)	(10)
Frais administratifs et commerciaux	(18)	(29)
Autres charges	-	(11)
Total dotations aux amortissements	**(28)**	**(49)**

12. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2018 correspond exclusivement au *goodwill* du Groupe.

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**27 546**	**-**	**27 546**
Effet de la variation des taux de change	(3 335)	-	(3 335)
Valeur au 31 décembre 2017	**24 211**	**-**	**24 211**
Effet de la variation des taux de change	1 148	-	1 148
Valeur au 31 décembre 2018	**25 359**	**-**	**25 359**

12.1. ***Test de dépréciation des goodwill***

La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2018		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Goodwill	25 359	-	25 359
Immobilisations incorporelles	73 799	(2 402)	71 397
Total	**99 158**	**(2 402)**	**96 756**

Une comparaison entre la valeur d'utilité et la valeur nette au bilan est effectuée et fait l'objet d'analyses de sensibilité en fonction des principaux paramètres incluant :

- l'évolution du taux d'actualisation ;
- l'évolution du pourcentage de succès des projets en cours de développement ;
- l'évolution du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe.

Aucune dépréciation de l'écart d'acquisition testé ne serait à constater en cas d'évolution raisonnablement possible des hypothèses utilisées en 2018.

A ce titre, les variations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :

- une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
- une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de – 20 points en deçà des taux de base utilisés, ou ;
- une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de – 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2018 et 2017.

13. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1 er Janvier 2018	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2018
Crédit d'Impôt Recherche	939	840	541	1 238
Autres subventions publiques	9	9	9	9
Total	**948**	**849**	**550**	**1 247**

	Au 1 er Janvier 2017	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2017
Crédit d'Impôt Recherche	383	556	0	939
Autres subventions publiques	13	9	13	9
Total	**396**	**565**	**13**	**948**

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

14. AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA.

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	661	444
Autres créances	30	78
Total	**691**	**523**

15. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	38	38
Titres et prêts	15 435	13 352
Total des actifs financiers non courants	**15 473**	**13 990**

Les actifs financiers correspondent au 31 décembre 2018 (i) aux actions et obligations portant intérêt, reçues en rémunération d'une partie des actifs cédés le 9 août 2016 à VISUfarma augmentée d'un complément de prix versé le 7 septembre 2017, le tout pour la somme de € 16 881 000 intérêts inclus soit € 15 366 000 après

dépréciation pour perte de crédit attendue, (ii) à la participation de Nicox SA dans IRIS TopCo, maison mère de VISUfarma pour € 68 000 €, (ii) à des dépôts et cautionnements versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location pour € 38 000.

Les données comparatives ont été retraitées tel que décrit en note 3.

16. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Liquidités	11 766	26 380
Equivalents de trésorerie	10 293	15 014
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**22 059**	**41 394**

17. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2018, le capital social du Groupe est composé de 29 718 920 actions ordinaires de valeur nominale de € 1, entièrement libérées.

	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
	En milliers d'euros			
Au 1er janvier 2017	**25 005**	**483 745**	**25 004 543**	**1**
Emission d'actions ordinaires	4 455	27 197	4 454 795	1
Au 31 décembre 2017	**29 460**	**510 942**	**29 459 338**	**1**
Emission d'actions ordinaires	259	(259)	259 582	1
Au 31 décembre 2018	**29 719**	**510 683**	**29 718 920**	**1**

Les 60 987 actions propres détenues au 31 décembre 2016 ont toutes été cédées au cours du 1er semestre 2017 pour un montant de € 634 000, générant un produit de cession de € 156 000 enregistré dans les capitaux propres.

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

17.1. Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 18.1).

Au cours de l'exercice, aucune option de souscription d'actions n'a été exercée ; aucune option de souscription d'actions n'a été octroyée et 168 000 options donnant droit à 33 600 actions ont été annulées. Le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 787 700 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire 157 540 actions.

17.2. Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 18.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2018	484 000
Attribués au cours de l'exercice	144 000
Annulées ou devenues caduques pendant l'exercice	-
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2018	628 000

17.3. Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, au cours du premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 18.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	**Nombre d'actions à émettre**
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2017	**1 250 910**	**455 582**
Attribuées au cours de la période	282 200	282 200
Annulées au cours de la période	-	-
Livrées au cours de la période	(684 510)	(259 582)
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2018	**848 600**	**478 200**

18. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2018 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

Le Groupe a procédé à une attribution de bons de souscriptions d'actions en Mai 2018 dépendant de certains objectifs stratégiques non divulgués.

L'évaluation de l'atteinte des objectifs en 2018 ayant entrainé en 2018 l'attribution définitives d'options de souscription d'actions, d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions est décrite en décrite en note 5.3.

18.1. Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance consistant en la

réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2018.

Options en circulation au 31 décembre 2018

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2.25	11.25	360 600	72 120			
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2.91	14.55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**460 600**	**92 120**			
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2.62	13.1	104 720	20 944			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2.52	12.6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2.31	11.55	35 000	7 000			
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3.36	16.8	100 600	20 120	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3.01	15.05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2.48	12.4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2.56	12.8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2.6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2.35	11.75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2.15	10.75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**763 044**	**152 609**	**587 700**	**587 700**	**117 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1.87	9.35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 223 644**	**244 729**	**787 700**	**787 700**	**157 540**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	955 700	191 140	11,83
Attribuées pendant la période			
Annulées	(168 000)	(33 600)	11,31
En circulation à la fin de la période	787 700	157 540	11,95

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 1 ans et 4 mois au 31 décembre 2018 (2017 : 2 ans et 2 mois).

Conformément à la norme IFRS 2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (59 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € (78 000)).

18.2. ***Bons de souscription d'actions***

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018

et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 Mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[1]	40 000[1]	144 000	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix d' exercice d'un bon (€)	2,19[6]	1,73[6]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2014, que les objectifs société aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation à fin Juin 2016 de certains objectifs stratégiques non divulgué, ce qui a été le cas. Ces objectifs liés aux objectifs stratégiques du Groupe ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

Conformément à la norme IFRS 2, les bons de souscription d'actions ont fait l'objet d'une valorisation, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » telle que définie par la norme.

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (388 800) au 31 décembre 2018 (2017 : € (618 000)).

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	484 000	212 000	10,28
Attribuées pendant la période	144 000	144 000	8,8803
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	-	-	-
Exerçables à la fin de la période	628 000	356 000	9,96

18.3. Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. Il n'a été attribué aucune action en vertu de cette autorisation en 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions Acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :					-	-	-	-
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015		105 480	106 700	0	0
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016		38 300	207 670	0	0
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016		60 800	146 700	0	0
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017		5 400	207 000	0	0
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017		76 520	125 170	0	0
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018		56 780	245 940	0	0
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017		0	2320	0	0
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018		3 600	34 920	0	0
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018		4 800	16 800	0	0
		1 444 900			**351 680**	**1 093 220**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :					-	-	-	-
30/01/2015	A	285 502	30/01/2018		52 002	233 500	0	0
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019		168 504	0	458 000	91 600
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019		0	0	5 000	1 000
		917 006			**220 506**	**233 500**	**463 000**	**92 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :					-	-	-	-
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017		36 000	1 450 000	0	0
14/04/2016	C	35 000	14/04/2018		8 700	26 300	0	0
21/09/2016	C	125 850	21/09/2018		2 400	123 450	0	0
06/12/2016	C	3 600	06/12/2018		0	3 600	0	0

	06/02/2017	C	102 600	06/02/2019	4 000	0	98 600	98 600
			1 753 050		**51 100**	**1 603 350**	**98 600**	**98 600**
	Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017 :							
	07/09/2017	C	4 800	07/09/2019	0	0	4 800	4 800
	15/01/2018	C	139 200	15/01/2020	0	0	139 200	139 200
	20/02/2018	C	100 000	20/02/2020	0	0	100 000	100 000
	16/05/2018	C	21 600	16/05/2020	0	0	21 600	21 600
	05/12/2018	C	21 400	05/12/2020	0	0	21 400	21 400
			287 000				**287 000**	**287 000**
TOTAL			**4 401 956**		**623 286**	**2 930 070**	**848 600**	**478 200**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à € (2 110 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € (2 095 000)).

19. PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2017	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2017
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	456	-	(102)	41	-	395
Autres provisions	40	6	-	-	-	46
Total des provisions	**496**	**6**	**(102)**	**41**	**0**	**441**
Provisions non courantes	*456*	*6*	*(102)*	*41*	*0*	*401*
Provisions courantes	*40*	*0*	*0*	*0*	*0*	*40*

* Voir ci-dessous

	Au 1er janvier 2018	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2018
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	395	41	5	-	-	441
Autres provisions	46	30	-	-	-	76
Total des provisions	**441**	**71**	**5**	**-**	**-**	**517**
Provisions non courantes	*401*	*41*	*5*	*-*	*(6)*	*441*
Provisions courantes	*40*	*30*	*-*	*-*	*6*	*76*

* Voir ci-dessous

Engagements de retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

L'impact sur le résultat global au titre du régime de retraite s'élève à € (46 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € 61 000). La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2018 s'élève à € 441 000 (2017 : € 395 000).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	45,20%
Augmentations de salaires	2,5%	2,5%
Taux d'actualisation [1]	1,75%	1,5%
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	Cadre : 65 ans Non cadres : 63 ans	Cadres : 65 ans Non cadres : 63 ans

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation correspond au taux IBOXX Corporates AA.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2017	**456**
Coûts des services rendus au cours de la période	35
Frais financiers	6
Gains et pertes actuariels	(102)
Au 31 décembre 2017	**394**
Coûts des services rendus au cours de la période	35
Frais financiers	6
Gains et pertes actuariels	6
Au 31 décembre 2018	**441**

20. PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à € 1 256 000 au 31 décembre 2018 (2017 : € 4 184 000) et correspondent exclusivement (comme en 2017) aux produits différés reçus d'EYEVANCE Pharmaceutical LLC (cf note 5.2).

21. PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2018, les passifs d'impôts différés s'élèvent à € 16 373 000 (2017 : € 15 631 000). Ces derniers correspondent aux impôts différés calculés sur la base des ajustements de valeur réalisés dans le cadre de l'exercice d'allocation du prix d'acquisition Nicox Ophthalmics Inc. En 2018, la variation observée sur ces passifs d'impôts différés est la résultante de l'écart de conversion pour un montant de € 742 000. En 2017 la variation était (i) de $ 2 927 000 au titre de l'écart de conversion euros dollars et (ii) de $ 12 253 000 équivalent à € 10 850 000 au titre de la réduction du taux d'impôt fédéral américain de 35% à 21% suite à la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017. La réduction du taux fédéral américain a généré un produit d'impôt de $ 12 253 000 équivalents à € 10 850 000 en 2017.
Il n'y a pas d'actifs d'impôts différés reconnus au bilan au 31 décembre 2018 et 2017.

Le Groupe dispose de déficits. Aucun actif d'impôts différés relatif à ces déficits n'a été constaté dans la mesure où le Groupe n'est à ce jour pas assuré de pouvoir récupérer le crédit d'impôt correspondant dans un avenir prévisible.

Pertes reportables en milliers d'euros	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Maison mère	451 327	440 362
Filiale américaine	15 733	14 061
Total pertes reportables du Groupe	**469 341**	**454 423**

22. AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	349	308
Provisions relatives aux frais de personnel	1 741	1 255
Autres	335	238
Total autres passifs courants	**2 425**	**1 801**

23. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionnelles à la réalisation d'événements futurs. Les accords les plus significatifs sont décrits dans les paragraphes ci-dessous :

23.1. Accords de licence

23.1.1. *Bausch + Lomb (Valeant)*

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de latanoprostene bunod (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a recu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

23.1.2. ***Pfizer***

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

23.1.3. ***Fera Pharmaceutical***

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

23.1.4. ***Ora***

Nicox Ophthlamics Inc. a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord donne à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation du NCX4280 du Groupe, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique du NCX4280 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation du NCX4280 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le Groupe recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

23.1.5. ***Ocumension***

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque Le Groupe initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes

23.1.6 ***Eyevance Pharmaceutical***

Voir note 5.2

23.2. Compléments de prix éventuels à recevoir

En novembre 2014, Nicox Inc., la filiale américaine du Groupe spécialisée dans les tests de diagnostic, a été acquise par Valeant Pharmaceuticals International Inc. Selon les termes de cet accord, Valeant a acquis Nicox Inc. pour un montant de 10 millions $ en numéraire, auquel viennent s'ajouter des paiements supplémentaires en numéraire pouvant aller jusqu'à un total de 10 millions $, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. Comme au 31 décembre 2017 compte tenu des incertitudes à cette date concernant les futurs objectifs de ventes de Valeant, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

L'accord avec VISUfarma B.V. prévoit un complément de prix à recevoir pour un montant maximum de € 5 millions d'euros dont € 1.6 million a été versé sous forme de prêt obligataire en 2017. Le complément de prix restant à verser est indexé sur des objectifs commerciaux.

Au 31 décembre 2018, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

23.3. Autres engagements à verser

À la connaissance du Groupe, les engagements inclus dans le tableau ci-dessous représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe en sus des éléments décrits ci-dessus.

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	413	157	256	-
Engagements dans la Recherche et Développement	6 444	6 380	64	-
Total	**6 857**	**6 537**	**320**	**-**

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1. Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le groupe sont libellées en dollars. Au cours de l'exercice 2018, environ 39.2 % des dépenses opérationnelles (51.5 % en 2017) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 10 388 000 au 31 décembre 2018 (soit 47% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

25.3. Risque de marché

Au 31 décembre 2018, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

25.4. Risque de liquidité

Au 31 décembre 2018, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2018, le Groupe détenait € 22.1 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2017 : € 41.4 millions).

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, le Groupe a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020 (cf note 29).

25.5. Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

Concernant le prêt obligataire avec VISUfarma , voir note 3 et 5.1.1

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés exclusivement de comptes à terme.

25.6. Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti. Seules les modifications des ajustements éventuels de prix d'acquisition provenant d'événements postérieurs à la date d'acquisition et entrant dans le champ d'application de la norme IFRS 9 – *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* sont évaluées à la juste valeur à chaque date de clôture, tout changement de juste valeur en résultant étant constaté en résultat.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Un Engagement du Conseil d'administration du 15 juin 2011 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions renouvelant un précédent engagement en les mêmes termes du 3 avril 2008 (qui avait été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008) prévoyait qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de licence soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011, a été approuvé par l'assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012. Cet engagement a été remplacé par l'engagement du 8 juin 2017 présenté ci-dessous.

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2018, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 382 000.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes au 31 décembre 2018 et 6 personnes au 31 décembre 2017), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2018 et 5 personnes au 31 décembre 2017) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(2 302)	(1 730)
Avantages postérieurs à l'emploi	(175)	(163)
Autres avantages à long terme	(19)	31
Paiements en actions	(1 879)	(2 263)
Total	**(4 375)**	**(4 125)**

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés du Groupe, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative du Groupe, et d'autre part à la révocation de son Président-Directeur Général (décrites au paragraphe ci-dessus) s'appliquent aux membres du Comité de direction (quatre salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus sont mentionnés à la note 26.1 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux,* sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2018.

Au 31 décembre 2018, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euros [1]	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites [1]	Nombre d'actions à émettre [1]	Date d'expiration
Actions gratuites	-	266 000	266 000	-
Options de souscription d'actions	9,35	200 000	40 000	29/01/2021
Bons de souscription d'actions	10,95	140 000	28 000	29/10/2019
Bons de souscription d'actions	8,65	200 000	40 000	13/10/2020
Bons de souscription d'actions	11,8841	144 000	144 000	07/06/2022
Bons de souscription d'actions	8,8803	144 000	144 000	24/05/2023

(1) En tenant compte du regroupement par 5 actions intervenu le 3 décembre 2015

26.1. Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 2 760 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe, chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 129 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2018.

27. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2017	% intérêt 31/12 2018
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999	-	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	470 Atlantic Avenue 4th Floor Boston, MA 02210 Etats-Unis	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Science Ireland Limited	2014	-	Riverside One, Sir John Rogerson's Quay 2 Dublin Irlande	Intégration globale	100 %	100 %

28. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2018 et 2017 se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	125 000	145 000	25.11%	33.97%	18 735	36 657	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	372 863	281 859	74.89%	66.03%				
Sous-total	***497 863***	***426 859***	***100 %***	***100 %***	***18 735***	***36 657***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 225	6 255	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-			-	-	-	-
Sous total	***6 225***	***6 255***	***100.00%***	***100.00%***	-	-	-	-
TOTAL	**504 088**	**433 114**			**18 735**	**36 657**		

29. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

En janvier 2019 Nicox a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de Nicox. Il s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang a un taux d'intérêt de 9,25%, garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox SA notamment des brevets relatifs au produit Vyzulta, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics Inc ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 K€.
Dans le contexte de ce financement, Kreos recevra 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société.

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3 « Changement de méthode comptable » de l'annexe aux comptes consolidés concernant l'adoption au 1er janvier 2018 de la norme IFRS 9 relative aux instruments financiers.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

■ Valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du *goodwill*

Risque identifié

Au 31 décembre 2018, la valeur nette comptable du *goodwill* et des immobilisations incorporelles du groupe s'élève respectivement à M€ 25,4 et M€ 71,4, soit un total de M€ 96,8 au regard d'un total de bilan de M€ 138,6.

Notre réponse

Nos diligences ont principalement consisté à :

- prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ;
- examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables, et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ;

Les tests de dépréciation portant sur les immobilisations incorporelles et le *goodwill* sont réalisés au minimum une fois par an, lors du dernier trimestre et dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés par votre groupe. Ils reposent sur des valeurs recouvrables correspondant au montant le plus élevé entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité, déterminée à partir de l'actualisation des flux de trésorerie futurs établis selon les plans stratégiques à moyen terme et extrapolés au-delà.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du *goodwill* constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes consolidés et parce que la détermination de la valeur d'utilité nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations, comme indiqué en note 4.8 de l'annexe aux comptes consolidés.

Notre réponse

Nos diligences ont consisté à :

- Examiner la permanence des principes et méthodes comptables, la méthodologie retenue, ainsi que les taux d'actualisation utilisés par la direction.

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

■ Evaluation de la perte de crédit attendue associée au prêt envers la société VISUfarma B.V.

Risque identifié

Au 31 décembre 2018, votre groupe détient un prêt obligataire envers la société VISUfarma B.V. d'un montant de M€ 15,4, tel que mentionné dans les notes 3 et 5.1.1 de l'annexe aux comptes consolidés.

Comme mentionné dans ces notes, IFRS 9 introduit un modèle de dépréciation basée sur les pertes de crédit attendues. Le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement.

Nous avons considéré que l'évaluation de la perte de crédit attendue associée au prêt envers la société VISUfarma B.V. constituait un point clé de l'audit compte tenu de son importance dans les comptes consolidés de votre groupe et du degré de jugement nécessaire pour estimer la performance à venir de l'entreprise VISUfarma B.V. et sa capacité de financement, sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

Notre réponse

Nos diligences ont consisté à :

- mener une procédure de demande de confirmation auprès de VISUfarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ;
- nous entretenir avec la direction de la société VISUfarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction ;
- prendre connaissance des comptes consolidés du groupe detenant visufuarma B.V. pour l'exercice 2017 ainsi que du rapport d'audit sur ces comptes, signé le 27 septembre 2018 ;
- obtenir de la part de la direction de votre société un rapport interne présentant les principales hypothèses sous tendant l'évaluation du prêt obligataire au regard des dispositions introduites par IFRS 9 au 1er janvier 2018 ;

- Apprécier, en incluant des experts en évaluation du risque de crédit dans notre équipe d'audit, la méthodologie retenue dans la détermination de la perte de crédit attendue au 1er janvier 2018 et au 31 décembre 2018;
- Apprécier les hypothèses retenues par la société en matère d'évolution du risque de crédit associé à VISUfarma B.V. dont notamment la performance sur l'exercice 2018, les projections financières et de la capacité de financemennt du sous jacent ;

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2018, le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingtième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 5 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
Jean-Pierre Giraud	Nicolas Pfeuty

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES ERNST & YOUNG Audit

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice
Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

■ **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

■ **Evaluation des titres de participation**

Risque identifié

Au 31 décembre 2018, les titres de participation s'élèvent à M€ 55,7 au regard d'un total de bilan de M€ 125,2. Comme indiqué dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels, une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'usage des titres de participation est inférieure au coût d'acquisition. Cette valeur d'usage est appréciée au cas par cas en tenant compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité.

Nous avons considéré que l'évaluation des titres de participation constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes annuels de votre société et parce que la détermination de la valeur d'usage nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations.

Notre réponse

Nos diligences ont principalement consisté à :

- prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et, lorsque cela a été possible, à des données tierces ;
- examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ;
- Examiner la permanence des principes et méthodes comptables, la méthodologie retenue, ainsi que les taux d'actualisation utilisés par la direction.

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels.

■ **Evaluation de la valeur recouvrable du prêt obligataire envers la société VISUfarma B.V.**

Risque identifié

Au 31 décembre 2018, votre société détient un prêt obligataire envers la société VISUfarma B.V. d'un montant de M€ 16,9 tel que mentionné dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels.

La direction effectue des travaux permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture.

Nous avons considéré que l'évaluation de la valeur recouvrable du prêt envers la société VISUfarma B.V. constituait un point clé de l'audit compte tenu de son importance significative dans les comptes de votre société et du degré de jugement nécessaire pour estimer la performance à venir de l'entreprise VISUfarma B.V. et sa capacité de financement sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

Notre réponse

Nos diligences ont principalement consisté à :

- mener une procédure de demande de confirmation auprès de VISUfarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ;
- nous entretenir avec la direction de la société VISUfarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction de Nicox;
- prendre connaissance des comptes consolidés du groupe detenant visufuarma B.V. pour l'exercice 2017 ainsi que du rapport d'audit sur ces comptes, signé le 27 septembre 2018 ;
- obtenir de la part de la direction son évaluation de la valeur recouvrable du prêt envers la société VISUfarma B.V.. dont nous avons rapproché les principales hypothèses avec les comptes consolidés audités du groupe detenant visufuarma B.V. ;

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes annuels.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

■ **Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires**

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

■ **Informations relatives au gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

■ **Autres informations**

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

■ **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2018, le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingtième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 5 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
Jean-Pierre Giraud	Nicolas Pfeuty

ANNEXE DES

COMPTES SOCIAUX

SA NICOX

2018

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES 7
1.1. Nature de l'activité 7
1.2. Principes comptables 7
1.2.1 - Immobilisations incorporelles 8
1.2.2 - Immobilisations corporelles 8
1.2.3 - Immobilisations financières 9
1.2.4 - Créances 9
1.2.5 - Crédit d'impôt recherche 9
1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie 10
1.2.7 - Conversion des éléments en devises 10
1.2.8 - Provisions 10
1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel 10
1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture 10
1.2.11 - Eléments du compte de résultat 11
2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT 12
2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements 12
2.2 Immobilisations corporelles et amortissements 12
2.3 Immobilisations financières 13
2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice 14
2.5 Disponibilités 14
2.6 Charges constatées d'avance 15
2.7 Capitaux propres 15
2.7.1 - Généralités 15
2.7.2 - Options de souscription d'actions 16
2.7.3 - Bons de souscription d'actions 20
2.7.4 - Actions gratuites 23
2.8 Provisions pour risques et charges 26
2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice 26
2.10 Ecarts de conversion 27
2.11 Produits constatés d'avance 27
2.12 Autres achats et charges externes 27
2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges 27
2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet 28
2.15 Autres charges 28
2.16 Produits exceptionnels 28
2.17 Charges et produits financiers 28
2.18 Autres engagements financiers 29
2.18.1 Engagement donnés 29
2.18.2 Accords de licences 30
2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux 32
2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau 34
2.21 Effectif 35
2.22 Impôts et situation fiscale latente 35
2.23 Filiales et participation 35
2.24 Relations avec les parties liées 36
2.25 Comptes consolidés 36
2.26 Evènements postérieurs à la clôture 36
2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices 37
2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers 37

2.28.1 Risque de change *37*
2.28.2 Risque de taux d'intérêt *38*
2.28.3 Risque de marché *38*
2.28.4 Risque de liquidité *38*
2.28.5 Risque de crédit *38*

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2018 [12mois]	Net exercice 2017 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	45 425	4 575	14 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 231 186	2 225 162	6 024	14 383
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 339 464**	**2 328 865**	**10 599**	**28 958**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**687 222**	**660 229**	**26 994**	**67 086**
Participations	2.3	55 699 803		55 699 803	55 699 803
Autres immobilisations financières	2.3	16 912 172		16 912 172	15 361 972
Immobilisations financières	**2.3**	**72 611 975**		**72 611 975**	**71 061 774**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**75 638 661**	**2 989 093**	**72 649 568**	**71 157 818**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	605 779		605 779	44 487
Autres créances	2.4	30 554 317	885 315	29 669 002	21 091 969
Disponibilités	2.5	21 276 143		21 276 143	37 374 920
Charges constatées d'avance	2.4 & 2.6	505 792		505 792	687 054
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**52 942 031**	**885 315**	**52 056 716**	**59 198 430**
Ecarts de conversion actif	2.4& 2.10	498 760		498 760	1 223 066
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION		**498 760**		**498 760**	**1 223 066**
TOTAL DE L'ACTIF		**129 079 452**	**3 874 408**	**125 205 043**	**131 579 314**

PASSIF	Notes			Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Capital social	2.7			29 718 920	29 459 338
Primes d'émission	2.7			502 027 405	502 286 988
Réserves Réglementées				0	0
Report à nouveau	2.7			(412 460 071)	(405 671 887)
Résultat de l'exercice	2.7			(10 152 856)	(6 788 184)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**			**109 133 398**	**119 286 254**
Provisions pour risques	2.8			574 760	1 269 066
Provisions pour charges	2.8			441 380	394 764
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			**1 016 140**	**1 663 830**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					
Emprunts et dettes financières divers	2.9			11 188 014	8 424 664
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			2 574 870	1 017 258
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 288 336	1 187 309
Produits constatés d'avance	2.11			0	0
TOTAL DES DETTES				**15 051 220**	**10 629 230**
Ecart de conversion Passif	2.10			**4 285**	**0**
TOTAL DU PASSIF				**125 205 043**	**131 579 314**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Ventes de marchandises				
Production vendue (services)	2.14		582 466	15 352 442
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**		**582 466**	**15 352 442**
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet	2.14		4 717 496	
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13		853 608	665 644
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		50 767	346 992
PRODUITS D'EXPLOITATION			**6 204 337**	**16 365 078**
Autres achats et charges externes	2.12		(14 945 131)	(11 127 105)
Impôts, taxes et versements assimilés			(85 419)	(120 126)
Salaires et traitements			(2 189 774)	(2 030 263)
Charges sociales			(1 122 567)	(1 260 689)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(70 282)	(106 991)
Dotations aux provisions sur immobilisations			0	0
Dotations aux provisions sur créances			(885 315)	(827 854)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(76 616)	(6 000)
Autres charges	2.15		(1 129 470	(13 576 043)
CHARGES D'EXPLOITATION			**(20 504 548)**	**(29 055 070)**
RESULTAT D'EXPLOITATION			**(14 300 211)**	**(12 689 992)**
Produits financiers de participations				
Autres intérêts et produits assimilés	2.17		1 996 039	1 535 728
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.13		1 223 066	0
Différences positives de change	2.17		883 369	2 557
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement	2.17		0	185 170
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.17		(498 760)	(1 223 066)
Intérêts et charges assimilées	2.17		(34 619)	(37 220)
Différences négatives de change	2.17		(306 672)	(377 806)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17		0	(37 307)
RESULTAT FINANCIER			**3 262 423**	**48 055**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			**(11 037 788)**	**(12 641 937)**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion	2.16		44 880	
Produits exceptionnels sur opérations en Capital	2.16		0	1 650 000
Reprises sur provision et transfert de charges	2.16		0	4 274 008
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.16		0	(485 493)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.16		0	(140 691)
RESULTAT EXCEPTIONNEL			**44 880**	**5 297 824**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)			(840 078)	(555 929)
TOTAL DES PRODUITS			10 351 692	24 012 540
TOTAL DES CHARGES			(20 504 548)	(30 800 724)
PERTE			**(10 152 856)**	**(6 788 184)**

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Société est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie de la Société est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de produits et candidats médicaments de la Société comprend NCX 470, une solution ophtalmique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération, basé sur le bimatoprost, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 a démarré au troisième trimestre 2018 une étude clinique de phase 2, multicentrique, de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de réponse de dose, dont les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2019.

Nicox a également un produit approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour une commercialisation aux Etats-Unis. VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce produit développé en partenariat exclusif mondial avec Bausch + Lomb, filiale de Bausch Health Companies Inc., a été approuvé par la FDA américaine le 2 novembre 2017 et est commercialisé par Bausch + Lomb depuis décembre 2017.

Le portefeuille de Nicox comprend aussi des nouveaux donneurs d'oxyde nitrique de future génération, au stade de recherche, comprenant des donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des donneurs de NO stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC) en partenariat avec Ironwood ciblant la réduction de la PIO.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2018, le 05 mars 2019.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables

N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois. En outre, la Société a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020. Les comptes arrêtés au 31 décembre 2018 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

Les principales méthodes comptables utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes ». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développés exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 2010.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2018.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Agencements et installations divers	10 ans
Matériel informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que de deux créances sous forme d'obligations détenues auprès de la société VISUFarma.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Au 31 décembre 2018, Nicox détient un prêt obligataire d'un montant de 16,9 millions d'euros suite à la transaction avec VISUfarma relative au transfert des activités commerciales européennes (cf. note 2.3).

Ce prêt sera remboursé au plus tôt des deux échéances suivantes (i) entre le 1er janvier 2026, (ii) en cas de vente de la société mais est subordonné aux créances détenues par d'autres actionnaires de VISUfarma. Ce prêt est à un horizon de temps moyen terme. A ce titre, la direction effectue des diligences permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture.Nicox suit notamment la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement, élément sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait la réalisation d'un test de dépréciation permettant de s'assurer de la valeur du prêt obligataire.

1.2.4 - Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurant dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un faible risque de changement de valeur.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. En vertu du principe de prudence conformément aux règles comptables, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 - Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
Taux d'actualisation (1)	1.75 %	1.50%
Augmentations futures des salaires	2.50%	2,50%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

(1) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont éventuellement ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société proviennent de royalties perçues sur les ventes de deux candidats médicament et d'un accord de licence exclusif sur le marché chinois pour le développement et la commercialisation d'un autre candidat médicament.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.17	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.18
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 229 506	1 680	-	-	2 231 186
Autres immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations incorporelles	**2 337 784**	**1 680**	**-**	**-**	**2 339 464**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.17	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.18
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	35 425	10 000	-	45 425
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	215 123	10 039	-	225 162
Provision pour dépréciation des brevets	2 000 000	-	-	2 000 000
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 308 826**	**20 039**	**-**	**2 328 865**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.17	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.18
Installations générales, agencements	224 517	-	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	506 163	10 151	53 609	-	462 705
Autres immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations corporelles	**730 680**	**10 151**	**53 609**	**-**	**687 222**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.17	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.18
Amortissements Installations générales, agencements	176 587	35 886	-	212 473
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	487 007	14 358	53 609	447 756
Total amortissement des immobilisations corporelles	**663 594**	**50 244**	**53 609**	**660 229**

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et de deux créances obligataires sur la Société VISUfarma dans le contexte du transfert des activités commerciales.

Immobilisations financières en Euros	31.12.17	Augmentations	Diminutions	31.12.18
Dépôts & cautionnements	30 763	416	-	31 179
Autres participations acquisitions	55 699 803	-	-	55 699 803
Autres titres immobilisés	-			-
Autres immobilisations financières	15 331 209	1 549 785		(1) 16 880 994
Total des immobilisations financières	**71 061 775**	**1 550 201**		**72 611 976**

(1) dont €3 299 244 d'intérêts courus non échus sur le prêt obligataire concédé à VISUfarma

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Créances diverses	22 548	22 548	-
Créances clients	605 779	605 779	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	-	-	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	383 945	383 945	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et CICE (1)	1 276 928	1 276 928	-
Créances sur filiale (2)	28 870 896	-	28 870 896
Charges Constatées D'avance	505 792	505 792	-
Différence de conversion actif	498 760	498 760	-
Total créances	**32 164 648**	**3 293 752**	**28 870 896**

(1) Comprend le CIR 2017 (555 929€), le CIR 2018 (681 917€) et le CICE 2018 (9 432€).

(2) Correspond aux comptes courant des filiales au 31/12/18, Nicox Research Institute (7 484 582€), Nicox Science Ireland (885 315€) et Nicox Ophthalmics (20 501 000€).

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 21 276 143 € au 31 décembre 2018 dont 10 240 175€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti. L'échéance de ces placements est de six mois et la sensibilité au risque est nulle.

Au 31 décembre 2018, les intérêts courus s'élèvent à 53 089 €.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2018
Assurances	38 469
Déplacements, billets d'avions	24 881
Loyers	41 558
Honoraires Consultants	63 051
Frais de développement	330 757
Charges Diverses	7 076
Total charges constatées d'avance	**505 792**

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2018 le capital social est composé de 29 718 920 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Nicox ne détient pas de part de ce capital en propre.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	29 718 920	29 459 338

Au cours de l'année 2018, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 259 582€.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	Montant			
Au 31 décembre 2017	**29 459 338**	**29 459 338**	**502 286 987**	**(412 460 071)**	**119 286 255**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	0	0	(259 582)	-	(259 582)
Émission d'actions Gratuites	259 582	259 582	-	-	259 582
Résultat de l'exercice	-	-	-	(10 152 856)	(10 152 856)
Au 31 Décembre 2018	**29 718 920**	**29 718 920**	**502 027 405**	**(422 612 927)**	**109 133 398**

2.7.2 - Options de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, 1 000 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans : **Options en circulation au 31 décembre 2018**

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2.25	11,25	360 600	72 120			
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**460 600**	**92 120**			
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 944			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	35 000	7 000			
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	20 120	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**763 044**	**152 609**	**587 700**	**587 700**	**117 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 223 644**	**244 729**	**787 700**	**787 700**	**157 540**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options (1)	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	955 700	191 140	11.83
Attribuées pendant la période			
Annulées	(168 000)	(33 600)	11,31
En circulation à la fin de la période	787 700	157 540	11.95

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 1 an et 4 mois au 31 décembre 2018 (2017 : 2 ans et 2 mois).

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés

dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 Mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[1]	40 000[1]	144 000	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix d'exercice d'un bon (€)	2,19[6]	1,73[6]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2018	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

[1] Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

[2] L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2014, que les objectifs Société pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

[3] L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation à fin Juin 2016 de certains objectifs stratégiques non divulgué, ce qui a été le cas. Ces objectifs liés aux objectifs stratégiques de la Société ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

[4] L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

[5] L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

[6] Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 Décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	484 000	212 000	10.28
Attribués pendant la période	144 000	144 000	8.88
Annulées ou caduques pendant la période			
En circulation à la fin de la période			
Exerçables à la fin de la période	628 000	356 000	9,96

2.7.4 - Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués de la Société avaient été remplis à hauteur de 80%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. Il n'a été attribué aucune action en vertu de cette autorisation en 2018.

Date du Conseil d'Administration	Catégorie	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015 (1)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :							
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015	105 480	106 700		
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016	38 300	207 670		
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016	60 800	146 700		
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017	5 400	207 000		
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017	76 520	125 170		
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018	56 780	245 940		
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017		2 320		
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018	3 600	34 920		
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018	4 800	16 800		
Sous-total		**1 444 900**		**351 680**	**1 093 220**		
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :							
30/01/2015	A	285 502	30/01/2018	52 002	233 500		
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019	168 504		458 000	91 600
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019			5 000	1 000
Sous-total		**917 006**		**220 506**	**233 500**	**463 000**	**92 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :							
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017	36 000	1 450 000		
14/04/2016	C	35 000	14/04/2018	8 700	26 300		
21/09/2016	C	125 850	21/09/2018	2 400	123 450		
06/12/2016	C	3 600	06/12/2018		3 600		
06/02/2017	C	102 600	06/02/2019	4 000		98 600	98 600
Sous-total		**1 753 050**		**51 100**	**1 603 350**	**98 600**	**98 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017							
07/09/2017	C	4 800	07/09/2019			4 800	4 800
15/01/2018	C	139 200	15/01/2020			139 200	139 200
20/02/2018	C	100 000	20/02/2020			100 000	100 000
16/05/2018	C	21 600	16/05/2020			21 600	21 600
05/12/2018	C	21 400	05/12/2020			21 400	21 400
Sous-total		**287 000**				**287 000**	**287 000**
Total		**4 401 956**		**623 286**	**2 930 070**	**848 600**	**478 200**

S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.17	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.18
Provision pour dettes et créances (1)	1 269 066	30 000	724 305	574 761
Provisions pour Indemnité fin de carrière	394 764	46 616	-	441 380
Total des provisions pour risques et charges	**1 663 830**	**76 616**	**724 305**	**1 016 141**
Provisions sur comptes courants filiales (2)	827 854	57 460	-	885 315
Total des provisions inscrites au bilan	**2 491 684**	**134 077**	**724 305**	**1 901 455**

(1) Ce montant correspond principalement à la provision pour perte de change liée à l'écart de conversion actif sur le compte courant Nicox Ophthalmics en USD après sa conversion au taux de clôture du 31/12/2018

(2) Correspond à la provision pour dépréciation du compte courant Nicox Science Ireland à 100%.

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Fournisseurs & comptes rattachés	2 574 870	2 574 871	-	-
Dettes envers le personnel	544 736	544 736	-	-
Organismes sociaux	471 274	471 274	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	272 327	272 327	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	11 188 014	-	11 188 014	-
Total des dettes	**15 051 221**	**3 863 208**	**11 188 014**	-

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Honoraires consultants	155 135
Honoraires juridiques, comptables	111 997
Frais généraux	242 116
Frais de développement	1 310 191
Total Fournisseurs factures non parvenues	**1 819 438**

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

Charges fiscales et sociales à payer	Montants en Euros
Personnel, autres charges	139 685
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	544 736
Charges sociales provisionnées	238 737
Charges sociales à payer	92 851
Etat & autres charges à payer	272 327
Total des charges fiscales et sociales à payer	**1 288 336**

2.10 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2018 un écart de conversion passif de 4 285€.

L'écart de conversion actif d'un montant de 498 760€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Aucun produit constaté d'avance n'a été enregistré au 31 décembre 2018.

2.12 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 5 971 661 € au 31 Décembre 2018 contre 2 483 080 € au 31 Décembre 2017.

Au 31 décembre 2018, les frais de recherche et de développement correspondaient principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges

Les reprises de provisions et transferts de charges s'élèvent à 2 075 674€ et sont constitués de :

- la reprise de provision du compte courant Nicox Science Ireland pour 827 854€
- la reprise de provision du compte courant Nicox ophthalmics Inc pour 1 223 066€
- et divers transferts de charges pour un montant de 25 754€.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2018 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires en Euros	
Refacturation aux filiales de la Société	514 268
Paiement d'Ocumension Therapeutics –NCX470 en Chine (1)	3 000 000
Royalties perçues sur les ventes de Vyzulta	1 717 496
Autres produits annexes	68 199
Total	**5 299 962**

(1) Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice provient essentiellement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de NCX470 sur le marché chinois. Ce premier paiement de 3 000 000€ sera suivi de redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes sur le marché chinois.

Autres produits

Au 31 décembre 2018, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	Montants en Euros
Gains change sur opérations d'exploitation	7 582
Divers produits	43 185
Total	50 767

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées des redevances versées à Pfizer pour 690 310€ et des jetons de présence versés à nos six Administrateurs pour 400 000€.
Pour rappel, les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.16 Produits exceptionnels

Les produits exceptionnels s'élèvent à 44 880€ et correspondent à un remboursement Urssaf.

2.17 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2018, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

- **Charges financières**

Charges financières	**Montants en Euros**
Différences négatives de change (1)	306 672
Autres charges financières	34 619
Total des charges financières	**341 291**

(1) Réévaluations des comptes bancaires en USD

- **Produits financiers**

Produits financiers	**Montants en Euros**
Produit financier sur prêt (1)	1 549 785
Autres intérêts et produits assimilés (2)	446 254
Différences positives de change	883 369
Total des produits financiers	**2 879 408**

(1) Les produits financiers sur prêt correspondent aux intérêts du prêt obligataire sur VISUFarma.
(2) Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants aux filiales pour un montant de 266 104 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 180 150 €.

2.18 Autres engagements financiers

2.18.1 Engagement donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	**Total**	**Paiements dus par période**		
		A moins d'un an	**De un à cinq ans**	**A plus de cinq ans**
Contrats de location locaux	403 022	146 553	256 468	-
Contrats de location véhicules	58 325	20 097	38 229	-
Engagements dans la Recherche et Développement	5 528 237	5 464 485	64 252	-
Accords de licences	12 701 590	-	12 701 590	-
Engagements de dettes financières	17 467 249	-	17 467 249	-
Total	**35 361 810**	**5 631 135**	**30 527 788**	

Suite à la signature de l'accord sur le transfert des activités commerciales de certaines filiales de la Société à VISUfarma et Iris TopCo limited, Nicox SA bénéficie d'un engagement de compléments de prix à recevoir de la part de son partenaire pour un montant maximum de 5 millions d'euros dont 1.6 million ont été réglés en 2017. Le complément de prix restant est divisé en deux paiements d'étapes indexés sur des objectifs commerciaux. Au 31 décembre 2018, la Société a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

2.18.2 Accords de licences

Ocumension

En décembre 2018, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. La Société a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque la Société initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. La Société pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de

développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de VYZULTA a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 35 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre un an et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle la Société interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 2 648 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative la Société, chaque bénéficiaire de ces dispositions, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six mois et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 266 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2018.

En juin 2017, la Société a pris un engagement vis à vis du PDG, lequel prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions, le PDG, sauf cas de révocation pour faute grave, aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2018, la Société devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 382 000 €.

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2018 pour six Administrateurs (comme en 2017) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2018	2017
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	868	777
Avantages postérieurs à l'emploi	54	54
Total	**922**	**831**

Au 31 décembre 2018, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux, se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice ou de souscription par bon en €	Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Actions gratuites	-	266 000	266 000	-
Options de souscription d'actions	9,35	200 000	40 000	30/01/21
Bons de souscription d'actions	10.95	140 000	28 000	29/10/19
Bons de souscription d'actions	8.65	200 000	40 000	13/10/20
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22
Bons de souscription d'actions	8.88	144 000	144 000	24/05/23

2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	125 000	145 000	25.11%	33.97%	18 735	36 657	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	372 863	281 859	74.89%	66.03%				
Sous-total	***497 863***	***426 859***	***100 %***	***100 %***	***18 735***	***36 657***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 225	6 255	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-			-	-	-	-
Sous total	***6 225***	***6 255***	***100.00%***	***100.00%***	**-**	**-**	**-**	**-**
TOTAL	**504 088**	**433 114**			**18 735**	**36 657**		

2.21 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 16 personnes

Sur les 16 personnes salariées de la Société :

- 16 sont en CDI
- 10 travaillent dans les services Administration & Corporate et 6 dans les autres services

2.22 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Produit de CIR afférent à l'année 2018 : 681 917€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 451 327 452 €

2.23 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2018

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 4 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA
- Nicox Science Ireland Limited créée le 3 juillet 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- Iris TopCo limited crée le 9 juin 2016 et détenue à 15.07% par Nicox SA.

Tableau des filiales et participations :

En Euros	**Nicox Research Institute**	**Nicox Ophthalmics Inc.**	**Nicox Science Ireland**	**Iris TopCo**
Capital Social	100 000	886	1	
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 224 291)	(16 202 302)	-	
Quote-part de capital détenue	100%	100%	100%	15.07%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792	1	68 250
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	20 501 000	885 315	16 880 994
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	20 501 000	-	16 880 994

Cautions et avals donnés par la Société		-	-	
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2018	2 596 331	-	-	
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2018)	99 966	(5 666 199)	-	
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-	

2.24 Relations avec les parties liées

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois.

2.25 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2018. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute, Nicox Ophthalmics Inc et Nicox Science Ireland. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.26 Evènements postérieurs à la clôture

En janvier 2019 Nicox a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de Nicox. Il s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang a un taux d'intérêt de 9,25%, garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels

et incorporels de Nicox SA notamment des brevets relatifs au produit Vyzulta, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics Inc ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 K€.
Dans le contexte de ce financement, Kreos recevra 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société.

En Février 2019, la société a reçu un « Avis de vérification de comptabilité » portant sur les exercices 2016, 2017 et étendu à 2018 sur certains éléments fiscaux.

2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2018	31-12-2017	31-12-2016	31-12-2015	31-12-2014
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	29 718 920	29 459 338	25 004 543	22 869 669	19 848 330
-Nombre d'actions ordinaires	29 718 920	29 459 338	25 004 543	22 869 669	99 241 648
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	1 263 740	858 722	999 120	975 224	2 935 675
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	5 299 962	15 352 442	1 512 319	2 311 923	2 401 699
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	-10 788 757	-5 825 286	-43 449 146	-10 758 553	-23 973 478
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-840 078	-555 929	-382 717	-727 153	671 652
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	204 359	1 518 827	-24 005 215	-1 799 084	-1 098 181
Résultat net	-10 152 856	-6 788184	-19 061 214	- 20 126 481	- 24 400 007
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.36	-0.18	-1.72	-0.44	-0.23
Résultat net	-0.34	-0.23	-0.76	-0.88	-0.25
Résultat net dilué	-0.34	-0.23	-0.76	-0.88	-0.24
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	16	17	21	24	25
Masse salariale	2 189 774	2 030 263	3 433 268	2 864 938	3 287 760
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, oeuvres sociales, etc.]	1 131 999	1 269 931	1 558 091	1 565 711	1 259 381

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les besoins de financement de la Société ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

2.28.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2018, environ 26% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (49.72% en 2017).

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 150 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 9 732 000 au 31 décembre 2018 soit 45.9% de la trésorerie disponible et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses libellées en $ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

La Société n'est pas exposée aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

2.28.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2018, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.28.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2018, la Société détenait € 21.3 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€37.4 millions au 31 décembre 2017).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, la Société a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020 (cf. note 2.26).

2.28.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont uniquement composés de comptes à terme.

Concernant le prêt obligataire détenu sur Visufarma B.V., Cf note 1.2.3.

nicox
visible science

Certifié conforme

NICOX S.A.
Société anonyme au capital de 29 909 120 euros
Siège social : Drakkar D - 2405, route des Dolines
Sophia Antipolis, 06560 Valbonne
403 942 642 R.C.S. Grasse

DOCUMENT DE RÉFÉRENCE
RAPPORT FINANCIER ANNUEL
RAPPORT DE GESTION
2018

AUTORITÉ DES MARCHÉS FINANCIERS
AMF

Le présent document de référence (le « **Document de Référence** ») a été déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (l'« **AMF** ») le 6 mars 2019 conformément à l'article 212-13 de son règlement général. Il ne pourra être utilisé à l'appui d'une opération financière que s'il est complété par une note d'opération visée par l'AMF. Ce document a été établi par l'émetteur et engage la responsabilité de ses signataires.

Des exemplaires du Document de Référence sont disponibles auprès de Nicox S.A., Drakkar 2 D, 2405 route des Dolines, 06906 Valbonne, sur le site internet de Nicox S.A. (www.nicox.com) et sur le site internet de l'AMF (www.amf-france.org).

En application de l'article 28 du règlement (CE) n°809/2004 de la Commission, les informations suivantes sont incorporées par référence dans le Document de Référence :

- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2017 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2017 déposé auprès de l'AMF en date du 19 mars 2018 sous le numéro D.18-0147;
- les comptes consolidés, les comptes annuels et les rapports d'audit pour l'exercice 2016 figurant aux sections 20.3 et 20.4 du document de référence de l'exercice 2016 déposé auprès de l'AMF en date du 29 mars 2017 sous le numéro D.17-0258 ;
- les informations financières clefs et l'examen de la situation financière et du résultat figurant aux sections 3, 9 et 10 du document de référence de l'exercice 2017 déposé auprès de l'AMF en date du 19 mars 2018 sous le numéro D.18-0147.

SOMMAIRE

1.	**PERSONNE RESPONSABLE**	**8**
1.1	Responsable du Document de Référence	8
1.2	Attestation du responsable du Document de Référence	8
2.	**CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES**	**9**
2.1	Commissaires aux comptes titulaires et suppléants	9
2.2	Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années	9
2.3	Honoraires des commissaires aux comptes et des membres de leurs réseaux	10
3.	**INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES**	**11**
3.1	Informations financières sélectionnées du compte de résultat	11
3.2	Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie	13
3.3	Niveau d'endettement de la Société	13
4.	**FACTEURS DE RISQUES ET ASSURANCES**	**14**
4.1	Facteurs de risques	14
4.1.1	Risques liés à VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% commercialisé par Bausch + Lomb	14
4.1.2	Risques spécifiques liés au ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine, 0,24%) (précédemment nommé AC-170), licencié avec Eyevance aux États-Unis	15
4.1.3	Risques spécifiques liés à NCX 470	16
4.1.4	Risques spécifiques liés à NCX 4251	16
4.1.5	Risques spécifiques liés au NCX 4280 (précédemment AC-120)	16
4.1.6	Risques liés à la consommation de trésorerie et aux potentiels besoins futurs en capitaux	17
4.1.7	Transaction avec GHO Capital	19
4.1.8	Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits	20
4.1.9	Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques	21
4.1.10	Risques liés aux contraintes réglementaires	21
4.1.11	Risques liés à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques	22
4.1.12	Incertitude relative aux prix et aux régimes de remboursement, ainsi qu'en matière de réforme des régimes d'assurance maladie	23
4.1.13	Risques liés aux fabricants, aux coûts de fabrication des produits, au prix des matières premières et dépendance à l'égard de fabricants tiers	23
4.1.14	Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle; absence de protection pour certains produits ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux	24
4.1.15	Dépendance à l'égard des partenaires des accords de collaboration et des consultants externes	26
4.1.16	Risques liés aux essais cliniques et non cliniques	27
4.1.17	Dépendance à l'égard du personnel qualifié	27
4.1.18	Risques liés aux nouveaux produits	28
4.1.19	Responsabilité du fait des produits et couverture par les polices d'assurance	28
4.1.20	Concurrence et évolution technologique rapide	28
4.1.21	Risques environnementaux et industriels	29
4.1.22	Risque de dilution	29
4.1.23	Risques liés aux procédures judiciaires et administratives	29
4.1.24	Autres risques	30
4.2	Assurances et couverture de risques	30
4.2.1	Assurances	30
4.2.2	Couverture des risques	31
5.	**INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR**	**32**
5.1	Historique et évolution de la Société	32
5.1.1	Dénomination sociale et nom commercial	32
5.1.2	Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur	32
5.1.3	Date de constitution et durée de la Société	32
5.1.4	Forme juridique et législations applicable, siège social et numéro de téléphone du siège	32
5.1.5	Évènements importants de l'année 2018 et depuis le 1er janvier 2019	32
5.2	Investissements	38
5.2.1	Investissements historiques	38
5.2.2	Investissements en cours	38

5.2.3 Investissements à venir 38

6. APERCU DES ACTIVITES 39
6.1 Principales activités 39
6.1.1 Résumé des principales activités de la Société 39
6.1.2 Les principaux atouts de la Société 42
6.1.3 Stratégie de la Société 43
6.1.4 Informations sur l'œil 44
6.1.5 Le portefeuille de produits de la Société 45
6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle 60
6.2.1 Principaux accords de collaboration 60
6.2.2 Autres partenariats stratégiques 65
6.2.3 Fabrication et approvisionnement 65
6.2.4 Propriété Intellectuelle 65
6.3 Concurrence 67
6.3.1 Présentation générale 67
6.3.2 Concurrents du VYZULTA, du NCX 470 et d'autres candidats médicaments pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) 68
6.3.3 Concurrents pour les autres candidats médicaments du portefeuille de produits de la Société 69
6.3.4 Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique 69

7. ORGANIGRAMME 71
7.1 Description du Groupe Nicox 71
7.2 Description des filiales du Groupe 71
7.2.1 Nicox S.A. 71
7.2.2 Nicox Ophthalmics Inc. 71
7.2.3 Nicox Research Institute Srl 72
7.2.4 Nicox Science Ireland Limited 72

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS 73
8.1 Immobilisations corporelles 73
8.2 Informations environnementales 73

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT 74
9.1 État consolidé du résultat global 74
9.1.1 Résultat opérationnel 74
9.1.2 Impôt 74
9.1.3 Perte nette totale pour la période 74
9.2 État consolidé de la situation financière 74
9.3 Principales données financières consolidés 75
9.4 Principales données financières pour Nicox S.A. : Bilan 77
9.5 Informations sur les délais de paiement des clients / fournisseurs 81

10. TRESORERIE ET CAPITAUX 82
10.1 Financement par le capital 82
10.2 Flux de trésorerie 83
10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles. 83
10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement. 83
10.2.3 Flux de trésorerie net liés aux activités de financement. 83
10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement 83
10.4 Restrictions à l'utilisation des capitaux 84
10.5 Sources de financement attendues pour financer les immobilisations corporelles et les projets d'investissement 84

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES 85
11.1 Recherche et développement 85
11.2 Politique de protection de la propriété industrielle 85
11.3 Nature et couverture des familles de brevets détenues par la Société 86
11.4 Dépenses de recherche et développement par projet 93

12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES 94

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE 95

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE 96
14.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance 96
14.1.1 Conseil d'administration 96
14.1.2 Comité de direction 103
14.1.3 Comité Scientifique 104
14.2 Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale 104

15. REMUNERATION ET AVANTAGES 106
15.1 Politique de rémunération du Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2019 106
15.2 Rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 107
15.2.1 Rémunération du Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 .. 107
15.2.2 Rémunération des mandataires sociaux non dirigeants au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 114
15.3 Rémunération, attributions d'options, de bons de souscription d'actions et d'actions gratuites aux membres du Comité de direction 117
15.4 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société 117
15.4.1 Opérations sur titres effectuées par le Président Directeur Général 117
15.4.2 Opérations sur titres effectuées par les administrateurs 118
15.5 Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages 118

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION.... 119
16.1 Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise 119
16.2 Dispositif de contrôle interne 136

17. SALARIES 145
17.1 Rapport social 145
17.1.1 Effectifs du Groupe Nicox 145
17.1.2 Organisation du temps de travail 145
17.1.3 Absentéisme 146
17.1.4 Nicox S.A. en 2018 147
17.1.5 Rémunérations 148
17.1.6 Relations Sociales 148
17.1.7 Formation des collaborateurs 148
17.1.8 Emploi et insertion des travailleurs handicapés 149
17.1.9 Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines 149
17.1.10 Participation des salariés au capital social 149
17.1.11 Discrimination et diversité 149
17.1.12 Emission de gaz à effet de serre 149
17.2 Participations, bons de souscription d'actions, stock-options, actions gratuites 150
17.2.1 Participations 150
17.2.2 Bons de souscription d'actions 151
17.2.3 Options de souscription d'actions 152
17.2.4 Actions gratuites 156
17.2.5 Les actions gratuites attribuées sont soumises à des conditions de performance : 158
17.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur 159

18. ACTIONNARIAT DE LA SOCIÉTÉ 160
18.1 Répartition du capital et des droits de vote 160
18.2 Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018 161
18.3 Existence de droits de vote différents 161
18.4 Contrôle de la Société 161
18.5 Accord sur un changement de contrôle de la Société 161

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES 162

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR 166
20.1 Informations financières historiques 166
20.2 Informations financières pro-forma 166

20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2018 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés 166
20.4 Etats financiers annuels au 31 décembre 2018 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels 225
20.5 Informations financières intermédiaires et autres 265
20.6 Politique de distribution des dividendes 265
20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrages 265
20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2019 265

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES 266
21.1 Capital social 266
21.1.1 Capital social statutaire et actions en circulation 266
21.1.2 Actions non représentatives du capital 266
21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions 266
21.1.4 Montant des valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, avec mention des conditions et modalités de conversion, d'échange ou de souscription 267
21.1.5 Synthèse des instruments dilutifs 267
21.1.6 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité 268
21.1.7 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option 271
21.1.8 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques 272
21.2 Actes constitutifs et statuts 276
21.2.1 Objet social 276
21.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration 276
21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante 276
21.2.4 Modification des droits des actionnaires 276
21.2.5 Assemblées générales 276
21.2.6 Disposition des statuts, d'une charte où d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer où d'empêcher un changement de contrôle 277
21.2.7 Franchissement de seuils statutaires 277
21.2.8 Modifications du capital social 278
21.2.9 Autres renseignements de caractère général 278
21.3 Marché des titres de la Société 279

22. CONTRATS IMPORTANTS 280

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS 281

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC 282
24.1 Responsable de la communication financière 282
24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières 282

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS 283

26. REFERENCES 284

TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-dessous permet d'identifier dans le Document de Référence :

- les informations qui constituent le rapport financier annuel (article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier et article 222-3 du Règlement général de l'AMF) ;
- les informations qui constituent le rapport de gestion annuel (articles L. 225-100 et suivants du Code de commerce).

RAPPORT FINANCIER ANNUEL « DIRECTIVE TRANSPARENCE »	**DOCUMENT DE REFERENCE**
1. COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.4
2. COMPTES CONSOLIDES	Paragraphe 20.3
3. RAPPORT DE GESTION	Voir rubrique ci-dessous « Rapport de gestion annuel »
4. DECLARATION DE LA RESPONSABILITE	Paragraphe 1.2
5. RAPPORT DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES ANNUELS	Paragraphe 20.4
6. RAPPORT DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES CONSOLIDES	Paragraphe 20.3
7. COMMUNICATION RELATIVE AUX HONORAIRES DES CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES	Chapitre 2
RAPPORT DE GESTION ANNUEL – L. 225-100 ET SUIVANTS DU CODE DE COMMERCE	**DOCUMENT DE REFERENCE**
1. RAPPORT D'ACTIVITE GROUPE	Chapitres 6 et 9
2. ACTIVITES ET RESULTATS DE NICOX S.A., SOCIETE MERE	Chapitre 7 et paragraphe 20.4
3. PARTICIPATIONS – CONTROLES – FILIALES	Chapitre 7
4. INFORMATIONS SOCIALES ET ENVIRONNEMENTALES	Paragraphes 8.2 et 17.1
5. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION	Chapitres 14, 15 et 16, paragraphes 17.2,
6. RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LE CAPITAL	Chapitres 18 et 21, paragraphe 17.2
7. TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE ET DES UTILISATIONS FAITES AU COURS DE L'EXERCICE 2018	Paragraphe 21.1.3
8. TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES	Paragraphe 20.4
9. RAPPORT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE	Paragraphe 16.1
10. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L. 225-37-5	Paragraphe 15,16.1, 21,20.3
11. INFORMATIONS SUR LES DELAIS DE PAIEMENT DES CLIENTS / FOURNISSEURS	Chapitre 9

1. PERSONNE RESPONSABLE

1.1 Responsable du Document de Référence

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

1.2 Attestation du responsable du Document de Référence

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion figurant dans le corps du présent document présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation ainsi qu'une description des principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

J'ai obtenu des contrôleurs légaux des comptes une lettre de fin de travaux, dans laquelle ils indiquent avoir procédé à la vérification des informations portant sur la situation financière et les comptes donnés dans le présent document ainsi qu'à la lecture d'ensemble du document.

Valbonne, le 5 mars 2019

Michele Garufi
Président Directeur Général

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires et suppléants

Commissaires aux comptes titulaires

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

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles

Date de début du premier mandat : 1999

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

Novances David & Associés
455 Promenade des Anglais
Immeuble Horizon - 06285 Nice Cedex 3
RCS Nice 326 354 099
Représenté par Monsieur Jean-Pierre Giraud

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale d'Aix-en-Provence

Date de début du premier mandat : 2014

Novances David & Associés a été désigné en qualité de co-commissaire aux comptes titulaire lors de l'Assemblée générale des actionnaires de la Société du 18 juin 2014, pour une durée de six exercices sociaux. Son mandat expire par conséquent à l'issue de l'Assemblée générale des actionnaires qui statuera sur les comptes de l'exercice social clos le 31 décembre 2019.

Commissaire aux comptes suppléant

Novances Déchant et associés
119 rue Michel Aulas - 69654 Villefranche sur Saône cedex
RCS Villefranche-Tarare 321 562 415

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale de Lyon

2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années

Néant

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

Au titre des exercices 2017 et 2018, les honoraires engagés par Nicox S.A. et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	NICOX S.A.							
	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		%		Montant (HT)		%	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	125 000	145 000	24,71%	33,97%	18 735	36 657	100,00%	100,00%
Filiales intégrées	8 000		1,58%	0,00%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur	372 863	281 859	73,71%	66,03%			0,00%	0,00%
Sous-total	*505 863*	*426 859*	*100,00%*	*100,00%*	18 735	36 657	*100,00%*	*100,00%*
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal	6 225	6 255	100,00%	100,48%				
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	*6 225*	*6 225*	*100,00%*	*100,48%*	*0*	*0*		
TOTAL	**512 088**	**433 114**			**18 735**	**36 657**		

3. INFORMATIONS FINANCIERES SELECTIONNEES

Les informations financières présentées ci-dessous sont issues des états financiers consolidés de la Société pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017, préparés conformément aux normes IFRS telles qu'adoptées par l'Union européenne (« IFRS ») figurant au chapitre 20 « Informations Financières » du Document de Référence.

Les états financiers consolidés pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 2017 ont fait l'objet d'un audit par les commissaires aux comptes de la Société, Ernst & Young Audit et Novances David & Associés. Les rapports des commissaires aux comptes sont présentés dans le chapitre 20 « Informations Financières » du Document de Référence.

3.1 Informations financières sélectionnées du compte de résultat

	2018	2017
Chiffre d'affaires des collaborations	**4 717**	**15 080**
Paiement de redevances	(690)	(12 775)
Chiffre d'affaires net	**4 027**	**2 305**
Frais de recherche et développement	(16 331)	(9 750)
Frais administratifs	(9 506)	(9 869)
Autres produits	1 786	987
Autres charges	(644)	(1 207)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**(20 668)**	**(17 534)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	-	(984)
Résultat opérationnel	**(20 668)**	**(18 518)**
Produits financiers	2 461	1 314
Charges financières	(71)	(1 908)
Résultat financier net	**2 390**	**(594)**
Résultat avant impôt des activités poursuivies	**(18 278)**	**(19 112)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	(113)	10 815
Résultat après impôt des activités poursuivies	**(18 391)**	**(8 296)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	-	4 678
Perte nette de la période	**(18 391)**	**(3 618)**
Attribuables aux propriétaires de la Société	(18 391)	(3 618)
Résultat par action	**(0,62)**	**(0,13)**
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	(0,62)	(0,31)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)	-	0,17

Eléments de l'Etat consolidé de la situation financière

	2018	2017
Trésorerie et équivalents de trésorerie.....	22 059	41 394
TOTAL ACTIF	**138 590**	**150 804**
Total des capitaux propres	113 653	126 767
Total des passifs courants.....	8 069	7 978
Total des passifs non-courants.....	16 868	16 059
TOTAL PASSIF	**138 590**	**150 804**

3.2 Informations financières sélectionnées du tableau des flux de trésorerie

	2018	2017
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES		
Résultat net	**(18 391)**	**(3 618)**
Résultat net des activités abandonnées		*4 678*
Résultat net des activités poursuivies	(18 391)	(8 296)
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles		
Amortissement et dépréciation	252	171
Résultat net de cession		
Charges liées aux paiements en actions	2 557	2 791
Provisions	71	47
Impôts différés		(10 850)
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles		984
Intérêts capitalisés	(1 550)	(1 282)
Différences de change sans effet sur la trésorerie	(996)	1 870
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement	**(18 057)**	**(14 565)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants	(838)	(515)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	(299)	(552)
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants	51	3 701
Variation du besoin en fonds de roulement	**(1 086)**	**2 634**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités poursuivies	**(19 143)**	**(11 931)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités abandonnées		(479)
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles	**(19 143)**	**(12 410)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT		
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières	(2)	146
Acquisition d'immobilisations incorporelles	(40)	(9)
Acquisition d'immobilisations corporelles	(228)	(77)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités poursuivies	**(270)**	**60**
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités abandonnées		
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement	**(270)**	**60**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT		
Levée de fonds		24 509
(Achat) / ventes d'actions propres		634
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités poursuivies	**-**	**25 143**
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement	**-**	**25 143**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie	**(19 413)**	**12 793**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**41 394**	**28 859**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie	78	(258)
Trésorerie liée aux activités abandonnées		(479)
Trésorerie liée aux activités poursuivies	(19 413)	13 272
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**22 059**	**41 394**

3.3 Niveau d'endettement de la Société

La société n'avait pas de dettes financières au 31 décembre 2018.

4. FACTEURS DE RISQUES ET ASSURANCES

La Société a procédé à une revue des risques qui pourraient avoir un effet défavorable significatif sur son activité, sa situation financière, ses résultats ou sa capacité à réaliser ses objectifs et considère qu'il n'y a pas d'autres risques significatifs autres que ceux exposés ci-dessous, lesquels sont présentés par ordre d'importance selon le jugement actuel de la Société.

4.1 Facteurs de risques

4.1.1 Risques liés à VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% commercialisé par Bausch + Lomb

VYZULTA® est un analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique. VYZULTA est développé pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis de VYZULTA, déposée par le partenaire exclusif mondial, Bausch + Lomb (une société de Bausch Health Companies, Inc.), a été approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine en novembre 2017 et VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire depuis décembre 2017.

La Société a identifié les principaux risques liés au latanoprostène bunod 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 latanoprostène bunod.

Risques liés à la demande d'autorisation de mise sur le marché de VYZULTA® en dehors des Etats-Unis.

En dehors des États-Unis et de l'Europe, il serait nécessaire d'obtenir des autorisations réglementaires *ad hoc* avant de mettre un médicament sur le marché. Il n'existe aucune garantie que Bausch + Lomb dépose des demandes d'autorisation de mise sur le marché dans d'autres pays au-delà des Etats-Unis ni, si de telles demandes sont déposées, qu'elles pourront prospérer.

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

Les exigences de l'AEM ou d'autres autorités règlementaires nationales peuvent différer sensiblement de celles de la FDA et ces autorités peuvent demander la réalisation d'études pré-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 6.2.1 pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb, lesquelles dépendent du succès commercial de la solution ophtalmique latanoprostène bunod aux États-Unis. Nicox ne peut garantir un tel succès commercial. Les chiffres de vente réels peuvent être impactés par les facteurs suivants :

- Le potentiel succès commercial de VYZULTA est tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :
    - l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable ;

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

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

4.1.2 Risques spécifiques liés au ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine, 0,24%) (précédemment nommé AC-170), licencié avec Eyevance aux États-Unis

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

La Société a identifié les principaux risques spécifiques à ZERVIATE et les a développés 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 à ZERVIATE (AC-170) (voir section 4.1.9).

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 licence exclusif avec Eyevance Pharmaceuticals LLC pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Eyevance prévoit le lancement commercial de ZERVIATE au cours de l'été 2019. Dans l'hypothèse où ZERVIATE serait mis sur le marché aux États-Unis, la Société ne peut garantir qu'il rencontrera un succès commercial :

- Les autorités réglementaires pourraient imposer des restrictions sur l'utilisation ou la vente de 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 permettre son lancement commercial ;

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

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

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

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 a une expérience limitée de la fabrication de produits à l'échelle commerciale. 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, pour des essais cliniques et non cliniques et lorsque la production des produits approuvés est étendue à la vente commerciale, par des fabricants tiers. Des problèmes de fabrication non anticipés pourraient retarder l'approvisionnement commercial. Nicox est actuellement en train de changer de fabricant concernant le ZERVIATE et les échantillons promotionnels. Cela nécessite, entre autres, le transfert de

certaines technologies au nouveau fabricant, la qualification et la validation des activités, la fabrication des lots d'enregistrement, la réalisation d'un protocole de comparabilité, et la soumission des informations à la FDA américaine. Ces demandes réglementaires et les travaux techniques de fabrication pourraient potentiellement générer un retard.

4.1.3 Risques spécifiques liés à NCX 470

NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), basé sur le bimatoprost développé pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La Société a identifié le principal risque spécifique à NCX 470 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 à NCX 470 (voir section 4.1.9).

Le développement du NCX 470 pourrait être retardé ou échouer.

La Société a démarré une étude clinique de phase 2 pour le NCX 470 au 3ème trimestre 2018 dont les résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2019. Il existe un risque que les résultats de ces études ne soient pas suffisants pour avancer le développement du produit en phase 3, ou que d'autres études s'avèrent nécessaires avant de pouvoir avancer son développement en phase 3. Les études peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox puisse déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) aux Etats-Unis pour le NCX 470 dans le futur.

4.1.4 Risques spécifiques liés à NCX 4251

NCX 4251 est une nouvelle suspension ophtalmique brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone développée comme premier traitement topique ciblé du bord de la paupière pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. La Société a identifié le principal risque spécifique à NCX 4251 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 à NCX 4251 (voir section 4.1.9).

Le développement du NCX 4251 pourrait être retardé ou échouer

La Société a reçu l'aval de la FDA américaine pour l'*Investigational New Drug* (IND) du NCX 4251 pour une étude clinique de phase 2 dans la blépharite. L'IND ayant pris effet, la Société prévoit de démarrer cette étude de phase 2. Il existe un risque que les résultats de cette étude ne soient pas suffisants pour avancer le développement ou que d'autres études complémentaires s'avèrent nécessaires avant de pouvoir avancer son développement. Les études peuvent être plus coûteuses ou plus longues que prévu. Il n'existe aucune garantie que Nicox puisse déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application, NDA)* aux Etats-Unis pour le NCX 4251 dans le futur.

4.1.5 Risques spécifiques liés au NCX 4280 (précédemment AC-120)

En janvier 2016, Nicox a consenti une licence exclusive mondiale à Ora, Inc. (« Ora ») pour le NCX 4280 (précédemment AC-120), une solution ophtalmique qui cible la congestion oculaire matinale, affection caractérisée par un gonflement des paupières (ou syndrome des yeux gonflés) et des rougeurs oculaires. L'approbation réglementaire et le succès commercial du NCX 4280, produit OTC (médicament sans prescription), ne peuvent pas être garantis et dépendent d'Ora et éventuellement d'un potentiel sous-licencié de cette dernière. Nicox pourrait ne jamais recevoir de rémunération supplémentaire.

Selon les termes de l'accord de licence, Ora sera responsable de toutes les activités de développement. Ora prévoit de sous-licencier ce composé à un tiers pour une commercialisation future. Nicox est éligible à recevoir un pourcentage de tout revenu reçu par Ora au travers d'un accord de sous-licence potentiel. Néanmoins, il

n'existe aucune certitude quant à la capacité d'Ora à mener à terme avec succès le développement du NCX 4280 ni d'identifier un tiers pour assurer une future commercialisation. Par ailleurs, il n'existe aucune certitude que le NCX 4280 sera approuvé par la FDA américaine, ni, si ce candidat médicament est approuvé, qu'il sera un succès commercial.

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

Risques liés à la consommation de trésorerie

Au 31 décembre 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe Nicox s'élevaient à € 22,1 millions, contre € 41,4 millions au 31 décembre 2017.

Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère, à la date du Document de référence, être en mesure de faire face à ses échéances à venir sur les 12 prochains mois.

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

- le programme de développement du NCX 470 (nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique basé sur le bimatoprost issu de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés de Nicox) pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ; et
- le programme de développement du NCX 4251 (nouvelle suspension ophtalmique brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone) pour les patients présentant des épisodes aigus de la blépharite ;
- les programmes de recherche et développement des donneurs d'oxyde nitrique de nouvelle génération incluant des composés donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des composés donneurs de NO stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC). ;
- les activités relatives à ZERVIATE dans le cadre de l'accord avec EYEVANCE.

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 2019 ne sera pas suffisant pour rendre son activité rentable. 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 reçoive d'autres paiements dans le cadre de ses accords de collaboration. 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 ;
- soit sous forme de prêt ;
- 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. Ceci pourrait avoir un effet défavorable significatif sur la Société, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que son développement et ses perspectives. Si le Groupe se trouvait dans l'incapacité d'obtenir les financements nécessaires, il pourrait être contraint de retarder, réduire ou supprimer les dépenses liées à certains 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 pourrait retirer à terme de ces produits. Une telle situation pourrait aller jusqu'à compromettre la poursuite des activités de la société.

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 pouvant atteindre un montant de 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire, comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et Nicox dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019.

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

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 S.A. notament des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc. ainsi qu'un nantisseent des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 000 euros.

La capacité de Nicox à réaliser de nouvelles augmentations de capital étant strictement encadrée, il pourrait être difficile de lever les fonds nécessaires pour financer ses opérations

Conformément à la législation française, le capital social de Nicox ne peut être augmenté qu'avec l'accord des actionnaires réunis en Assemblée générale extraordinaire. Les actionnaires peuvent transférer au Conseil d'administration une délégation de compétence ou une délégation de pouvoir afin de procéder à une augmentation de capital.

Par ailleurs, le Code de commerce impose certaines restrictions sur la capacité de la Société à fixer le prix des actions offertes sans droit préférentiel de souscription dans le cadre d'une offre publique ou d'un placement privé sans indication des bénéficiaires, ce qui pourrait empêcher la Société de mener à bien une augmentation de capital. Plus précisément, selon le Code de commerce, à moins que l'offre ne représente moins de 10 % du capital social émis (et sous réserve que certaines conditions soient réalisées), aucun titre ne peut être vendu dans le cadre d'une telle offre à un prix inférieur au cours moyen pondéré en fonction du volume au cours des trois dernières séances de Bourse sur Euronext Paris précédant la fixation du prix, lequel peut être minoré d'une décote maximale de 5 %.

Il est précisé, s'agissant des émissions réservées à des personnes nommément désignées ou à des catégories de personnes répondant à des caractéristiques déterminées, que le prix minimum est librement fixé par l'assemblée générale extraordinaire. Dès lors, ces émissions ne sont pas soumises à la règle du prix au moins égal à la moyenne pondérée des cours des trois dernières séances de bourse précédant sa fixation, éventuellement diminué d'une décote maximale de 5%.

Si la Société n'obtient pas les capitaux nécessaires pour financer l'ensemble de ses activités, elle pourrait se retrouver dans l'impossibilité de poursuivre avec succès le développement, le processus réglementaire ou la commercialisation de ses produits.

Le développement de produits pharmaceutiques est une activité fortement consommatrice de trésorerie. La Société estime qu'elle aura besoin de fonds supplémentaires pour continuer de financer ses activités. Ses futurs besoins en capitaux dépendront, et pourraient augmenter sensiblement du fait, de nombreux facteurs, y compris :

- l'évolution et le coût des études précliniques et des essais cliniques ainsi que des autres programmes de recherche & développement (R&D) ;

- en fonction des demandes des autorités réglementaires, l'expansion ou le prolongement des essais cliniques ;

- la portée, le degré de priorité et le nombre de ses programmes de R&D ;

- le franchissement d'étapes ou la survenue d'autres événements qui déclenchent le versement de paiements en vertu d'accords de collaboration ;

- la mesure dans laquelle le Groupe est obligé de rembourser, ou a le droit d'obtenir remboursement, les frais liés aux essais cliniques ;

- les frais liés au dépôt de brevets, à la défense de ces brevets en justice, à la maintenance et l'expansion de brevets et d'autres droits de propriété intellectuelle ;

- les frais liés à la conclusion d'accords de fabrication des produits ; et

- les frais liés à l'établissement, ou à la sous-traitance, ou à la maintenance et à l'expansion d'une infrastructure de vente et de marketing.

La Société pourrait satisfaire ses futurs besoins en capitaux via des accords de collaboration, des augmentations de capital, la souscription de prêts, le remboursement de dépenses au travers du crédit d'impôt recherche ou l'octroi de licences ; et ce jusqu'à ce qu'elle soit en mesure de générer des revenus stables et significatifs. Les bouleversements affectant les marchés boursiers ont généralement rendu plus difficile l'obtention d'un financement par le capital et pourraient avoir un effet matériellement négatif sur la capacité de Nicox à obtenir des financements en quantité suffisante. Le Groupe n'a pas la garantie, s'il obtient des financements supplémentaires, de les obtenir à des conditions acceptables. En l'absence de financements disponibles, Nicox pourrait être obligé de reporter, réduire la portée de ou mettre fin à un ou plusieurs programmes de recherche ou développement ou à une ou plusieurs activité(s). En cas de financements supplémentaires par l'émission d'actions ou d'instruments convertibles en actions, ces financements pourraient sensiblement diluer la participation des actionnaires.

4.1.7 Transaction avec GHO Capital

Le 9 août 2016, Nicox a finalisé le transfert de ses opérations commerciales européennes et internationales à une nouvelle société pharmaceutique pan-européenne dénommée VISUfarma spécialisée dans l'ophtalmologie créée par GHO Capital. La Société a identifié les principaux risques suivants spécifiques à cette transaction.

En cas de cession de VISUfarma par l'actionnaire majoritaire, Nicox se verrait obligé d'accepter les conditions de l'opération. Le prix payé par l'acquéreur pourrait alors ne pas être suffisant pour permettre le remboursement des prêts sous forme d'obligations détenues par Nicox.

La valorisation des actifs VISUfarma dans notre bilan consolidé pourrait se voir impactée dans le futur par notre évaluation de la probabilité d'un cas de défaut ou d'une modification de l'évaluation du risque crédit

L'échec ou une sous-performance de VISUfarma aurait une incidence négative sur la valeur des actions de cette société et des obligations PIK (« Payment in Kind ») reçues par Nicox en rémunération de son apport ; de plus, Nicox pourrait ne jamais recevoir de rémunération supplémentaire basée sur la performance.

En conséquence de la transaction avec GHO Capital, telle qu'amendée, Nicox a reçu €9 millions en numéraire et une combinaison d'actions ordinaires de la société nouvelle et de d'obligations PIK (Payment In Kind)

valorisées à un total de €13,65 millions. Nicox pourrait également recevoir jusqu'à €3,35 millions additionnels sous forme d'obligations PIK en cas d'atteinte, par VISUfarma ou par l'une de ses filiales, d'étapes commerciales et d'un plan commercial définis, étapes dont l'atteinte n'est pas garantie. La valeur de VISUfarma et, par extension, la valeur des actions et des obligations PIK reçues par Nicox est soumise aux risques inhérents à une société spécialisée dans la vente de produits pharmaceutiques, et rien ne garantit que VISUfarma réussira ou que Nicox pourra céder ses actions ou ses obligations PIK à des conditions couvrant leur valeur initiale, ni même qu'elle pourra en obtenir quelque prix que ce soit, ce qui pourrait avoir une incidence négative sur l'activité, la situation financière et les perspectives de Nicox.

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

Le Groupe a réalisé et pourrait continuer de réaliser des opérations d'acquisition ou de prises de licence. Si le Groupe décidait de mettre en œuvre de telles opérations, il pourrait 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 du tout, 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 clés. 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 clés ;
- 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.

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'inquiétudes en lien avec la solvabilité des précédents propriétaires ;
- de perdre des contrats existants ou potentiels en raison de conflits d'intérêts ;
- de subir des conséquences fiscales défavorables ou des charges de rémunération différées ;

4.1.9 Risques liés à la stratégie et à l'activité de Nicox : la recherche, le développement et la commercialisation de produits ophtalmiques

La réglementation en vigueur diffère d'un pays à l'autre. Les risques généraux liés aux essais non-cliniques et cliniques, aux contraintes réglementaires et à la mise sur le marché de produits pharmaceutiques sont présentés ci-après. De plus, il faut ajouter que les effectifs de Nicox sont limités.

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'essais non-cliniques et cliniques pour démontrer la sécurité d'emploi et l'efficacité du composé évalué. L'issue défavorable d'essais cliniques ou de demandes d'autorisations réglementaire pour les médicaments développés par le Groupe est susceptible d'avoir un effet très défavorable sur son activité.

4.1.10 Risques liés aux contraintes réglementaires

- Le processus réglementaire peut donner lieu à des retards ou des rejets. Les autorités règlementaires américaine et européenne tendent à imposer des exigences de plus en plus lourdes, notamment en

ce qui concerne le volume des données demandées pour démontrer la sécurité et l'efficacité des produits.

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

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

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

- L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'AEM, la FDA 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. Une société qui ne serait pas en mesure de s'y conformer pourrait faire l'objet de poursuites réglementaires ou civiles, ou être condamnée à payer des amendes.

- De nouvelles règlementations peuvent être édictées.

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

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

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

- les autorisations réglementaires peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;

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

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

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

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

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

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

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

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

Chacun des risques présentés ci-dessus est susceptible d'affecter gravement la situation financière de la Société et ses perspectives.

4.1.12 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 général où la pression sur les prix et le remboursement s'intensifie (contrôle accru sur les prix, déremboursement croissant, tendance à promouvoir des médicaments génériques).

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

De plus, dans certains marchés européens et d'autres 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.

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

Nicox dépend de tiers pour la fabrication de tous ses produits en développement. Le Groupe ne disposant ni de l'infrastructure, ni de l'expérience requises pour fabriquer des produits pharmaceutiques. Si les fabricants décidaient de modifier le prix des produits, cela pourrait avoir un impact négatif sur la marge perçue par Nicox. En cas de limitation ou de rupture de production de ses produits en développement, Nicox pourrait être contraint de retarder leur développement ou leur commercialisation.

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

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

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

4.1.14 Protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle; absence de protection pour certains produits ; dépendance à l'égard des secrets commerciaux

Produits protégés par des brevets et par d'autres droits de propriété intellectuelle

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. Dans le secteur pharmaceutique, la législation relative aux brevets varie d'un pays à l'autre et est en constante évolution. La Société peut, pour des raisons budgétaires ou d'autres raisons, ne pas être en mesure de conserver l'ensemble de son portefeuille de brevets compte tenu des coûts élevés des annuités et de potentielles poursuites judiciaires.

Par conséquent, Nicox ne peut garantir :

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

- que les produits qu'elle développe ou qu'elle pourrait prendre en licence ou acquérir ne contreferont pas, ou ne seront pas accusés de contrefaire, des brevets ou autres droits de propriété intellectuelle appartenant à des tiers.

Violation des brevets et autres droits de propriété intellectuelle de Nicox

Nicox sera en mesure de protéger ses droits de propriété intellectuelle contre une utilisation par des tiers uniquement si ces droits de propriété intellectuelle sont protégés par des brevets et marques valables et opposables dans les territoires concernés. 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.

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.

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. 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.

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. 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.

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.

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

La Société peut être amenée à licencier ou à commercialiser des médicaments 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, voire la situation financière de la Société.

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.

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 déposée par la Société peuvent faire l'objet d'oppositions. Il n'existe aucune garantie que la Société soit en mesure de résoudre ces litiges liés aux marques de commerce et litiges du même type à l'avenir. Par ailleurs, les marques destinées à désigner des produits peuvent être rejetées par les autorités règlementaires compétentes.

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.

4.1.15 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. 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 préclinique) 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 sous-traitants 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.

4.1.16 Risques liés aux essais cliniques et non cliniques

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

- Il ne peut être garanti que les essais autorisés seront réalisés dans les délais prévus ou qu'ils pourront l'être sans ressources ou connaissances importantes supplémentaires. Des retards significatifs dans la réalisation des essais 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 les candidats médicaments et permettraient ainsi à des concurrents de commercialiser lesdits candidats médicaments avant Nicox.

- La responsabilité de toute société conduisant des essais cliniques pourrait être engagée vis-à-vis des patients ou volontaires sains participant ou ayant participé aux études cliniques dans l'hypothèse où ils souffriraient d'effets secondaires liés à l'administration de ses composés alors même que les prescriptions prévues aux protocoles ont été respectées. Toutefois, l'impact de ce risque est limité par la souscription de polices d'assurance portant sur la conduite d'études cliniques. Les sociétés pharmaceutiques ou les autorités réglementaires peuvent suspendre ou mettre fin à des essais cliniques s'ils considèrent que les sujets participant aux essais sont exposés à des risques de santé.

- La réalisation des essais 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 essais cliniques, les critères d'éligibilité aux essais, la concurrence d'autres sociétés pour le recrutement de patients pour mener les essais 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 médicaments en développement peuvent ne pas avoir les effets recherchés ou peuvent présenter des effets indésirables empêchant l'obtention des autorisations réglementaires ou limitant leur commercialisation. Il est fréquent que des résultats favorables des études précliniques et des essais cliniques préliminaires ne soient pas confirmés lors d'essais cliniques ultérieurs.

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

4.1.17 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

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

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.

4.1.18 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 médicaments en développement couverts par des brevets déposés par Nicox concernant notre technologie de libération d'oxyde nitrique 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, ni que ces composés n'interagiront de manière imprévisible et toxique avec les fonctions biologiques de l'homme.

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

Certains produits pharmaceutiques en développement par Nicox comprennent 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 montre des effets secondaires différents. Des études de sécurité additionnelles et/ou des études d'efficacité dans la nouvelle indication ou formulation pourraient être requises.

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

L'utilisation de 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 peut n'offrir qu'une protection limitée, voire inexistante, à l'égard des actions en responsabilité fondées sur le droit des Etats fédérés (la préemption fédérale ne pouvant être invoquée), les obligations pesant sur la Société pouvant elles-mêmes varier d'un Etat fédéré à l'autre. Si la Société ne peut se défendre avec succès contre des actions en responsabilité, en ce compris sa responsabilité dans le cadre d'essais cliniques de ses 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.

La Société estime qu'elle a obtenu une couverture d'assurance raisonnablement adéquate pour couvrir ses activités actuelles. La Société pourrait ne pas être en mesure de maintenir une couverture adéquate de ses activités ou d'obtenir des couvertures additionnelles en cas de besoin.

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.

4.1.20 Concurrence et évolution technologique rapide

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

- obtiendront les autorisations réglementaires nécessaires et atteindront les marchés visés plus rapidement que ses concurrents ;

- pourront faire face à la concurrence de produits existants ou futurs plus sûrs, plus efficaces ou moins onéreux ;

- s'adapteront assez rapidement aux nouvelles technologies et aux progrès scientifiques ; et

- seront acceptés et choisis par les centres médicaux, les médecins ou les patients en remplacement des produits existants.

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

4.1.21 Risques environnementaux et industriels

Les activités de recherche et de développement de Nicox impliquent le stockage, l'utilisation et l'élimination de produits dangereux, biologiques et radioactifs (cf. paragraphe 8.2 du Document de Référence). 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 4.3.1). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

4.1.22 Risque de dilution

La participation des actionnaires de la Société dans son capital pourrait être diluée significativement.

Depuis sa création, la Société a émis et attribué des bons de souscription d'actions, des options de souscription d'action et des actions gratuites.

Au 1er mars 2019, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès au capital attribués et en circulation ainsi que l'acquisition définitive de l'ensemble des instruments de capitaux propres permettrait l'émission de 1 361 588 actions nouvelles (les actions à provenir de l'émission de bons d'attribution d'actions nouvelles en complément de rémunération de l'acquisition de la société Aciex Therapeutics, Inc. ne sont pas incluses car le groupe considère comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement de cette tranche), générant une dilution égale à 4,55 % sur la base du capital existant à ce jour.

Dans le cadre de sa politique de motivation de ses dirigeants et salariés et afin d'attirer et retenir un personnel qualifié, la Société pourrait procéder à l'avenir à l'émission ou l'attribution d'actions ou de nouveaux instruments financiers donnant accès au capital de la Société pouvant entraîner une dilution supplémentaire, potentiellement significative, pour les actionnaires de la Société.

4.1.23 Risques liés aux procédures judiciaires et administratives

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen 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. La date à laquelle une décision d'appel sera rendue n'est pas connue à ce jour.

Le Groupe considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre.

Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société (voir la section 20.7 « Procédures judiciaires et d'arbitrage » du Document de Référence).

La Société conteste l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des jetons de présence versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Une procédure judiciaire est en cours devant le Tribunal des Affaires de Sécurité Sociale de Nice. La Société a enregistré une provision de €30.000 pour litige dans ses comptes.

4.1.24 Autres risques

La Société n'a jamais versé de dividendes

Nicox n'a jamais versé de dividendes. La Société ne prévoit actuellement pas de verser des dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

Fluctuations des revenus et des taux de change, fiabilité des placements

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 25 « Objectifs et politiques de gestion des risques financiers » de l'annexe aux comptes consolidés.

Risques de marché

Ces facteurs de risque sont exposés dans la note 25.3 « Risque de marché » de l'annexe aux comptes consolidés.

4.2 Assurances et couverture de risques

4.2.1 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 2018 était fixé à € 25 000 000 par période d'assurance. Au titre de 2019, une nouvelle police a été souscrite avec un montant de garanties de € 20 000 000 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 2018 était fixé à € 15 000 000 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 € 15 000 000 par sinistre et par année d'assurance avec une franchise de € 30 000 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 USD 1 000 000 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 USD 500 000 et de USD 100 000 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 et les dommages aux tiers survenus dans ses locaux et dans les locaux du laboratoire de l'université de Milan, les accidents du travail et le décès/invalidité de certaines personnes désignées.

Dans le contexte du démarrage d'une étude clinique de Phase 2 aux Etats-Unis portant sur NCX 470, la Société a souscrit, pour cette étude, à effet du 1er aout 2018, une couverture d'assurance Responsabilité Civile Produit du fait des essais cliniques couvrant les dommages corporels et les dommages matériels causés aux patients dans la limite de 15 millions d'euros par patient et par année d'assurance.

Le montant des primes pour 2018, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à € 194 800.

4.2.2 Couverture des risques

En dehors des polices d'assurances décrites au paragraphe précédent, 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. Une sauvegarde quotidienne, hebdomadaire et mensuelle est effectuée. Une copie des sauvegardes hebdomadaires est transférée chaque semaine dans un abri atomique situé à l'extérieur des locaux de la Société. La Société confie le stockage et la sauvegarde des matériaux relatifs à ses essais cliniques, des données financières ainsi que des données relatives aux ressources humaines à une société spécialisée.

5. INFORMATIONS CONCERNANT L'EMETTEUR

5.1 Historique et évolution de la Société

5.1.1 Dénomination sociale et nom commercial

La dénomination sociale de la Société est Nicox S.A.

5.1.2 Lieu et numéro d'enregistrement de l'émetteur

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

5.1.3 Date de constitution et durée 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.

5.1.4 Forme juridique et législations applicable, siège social et numéro de téléphone du siège

Nicox S.A. 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.

5.1.5 Évènements importants de l'année 2018 et depuis le 1er janvier 2019

5.1.5.1 Événements importants de l'année 2018

3 janvier 2018 : Nicox a annoncé la nomination du Dr. Tomas Navratil en qualité de *Vice President et Head of Development*, à compter du 1er janvier 2018. Dans le cadre de cette fonction nouvellement créée, le Dr. Navratil dirigera toutes les activités de développement cliniques et non cliniques de la Société et reportera au Dr. Michael Bergamini, *Executive Vice President* et *Chief Scientific Officer* de Nicox

6 mars 2018 : Nicox a donné une estimation de ses résultats financiers pour l'exercice clos au 31 décembre 2017 de 41,4 millions d'euros et a annoncé l'ouverture prévue d'un bureau de développement à Research Triangle Park, en Caroline du Nord aux Etats-Unis. Les soumissions des dossiers d'IND (*Investigational New Drug*) auprès de la FDA américaine sont prévues pour NCX 470 (nouvel analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique) au 3ème trimestre 2018 et pour NCX 4251 (nouvelle formulation ophtalmique brevetée de propionate de fluticasone) au 1er trimestre 2019.

14 mars 2018 : Nicox a annoncé avoir conclu un amendement à son accord de licence mondial portant sur VYZULTA™ (solution ophtalmologique de latanoprostène bunod), 0,024% avec Bausch + Lomb Incorporated, leader mondial de la santé oculaire, filiale de Valeant Pharmaceuticals International Inc. Dans le cadre d'un accord transactionnel réglant définitivement certains points allégués entre les parties, l'amendement prévoit qu'à compter du 1er janvier 2019, les redevances dues à Nicox en vertu de l'accord initial seront augmentées de 1% pour les ventes nettes excédant 300 millions de dollars par an. Les redevances s'échelonnent désormais de 10% à 16%, en quatre seuils, le seuil maximum pouvant être atteint si le montant des ventes mondiales nettes excède 500 millions de dollars par an. En tenant

compte des redevances dues par Nicox à Pfizer, le montant net des redevances revenant à Nicox s'échelonnera de 6% à 12% contre 6% à 11% initialement. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars. Le prochain paiement d'étape dû par Bausch + Lomb, à l'atteinte de ventes nettes pour VYZULTA™ de 100 millions de dollars, demeure d'un montant de 20 millions de dollars, comme prévu initialement, dont 15 millions de dollars dus à Pfizer.

25 avril 2018 : Nicox a annoncé l'ouverture d'un bureau de développement aux Etats-Unis, à Research Triangle Park (RTP) en Caroline du Nord. La décision de transférer son précédent bureau de développement de Fort Worth (Texas) à RTP et de renforcer la présence de la Société aux Etats-Unis est motivée par l'avancement attendu vers des études cliniques de phase 2 de NCX 470 pour les patients atteints de glaucome et de NCX 4251 pour les patients atteints de blépharite.

3 mai 2018 : Nicox a annoncé la présentation de données scientifiques sur le NCX 667, un nouveau composé donneur d'oxyde nitrique (NO), dans un poster exposé au congrès annuel 2018 de l'*Association for Research in Vision and Ophthalmology* (ARVO), l'un des congrès scientifiques de référence en ophtalmologie, qui s'est tenu du 29 avril au 3 mai 2018 à Honolulu, Hawaii, Etats-Unis. Synthétisé et caractérisé par Nicox, le NCX 667 est une molécule phare parmi les composés donneurs d'oxyde nitrique purs de future génération de la Société qui sont conçus pour optimiser la dose d'oxyde nitrique et qui pourront être utilisés seuls ou en combinaison avec les traitements standards, sous forme de solutions ophtalmiques ou de formulations à libération prolongée, pour permettre une réduction robuste de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

4 mai 2018 : Nicox fait un point sur ses activités et prochaines étapes, sur le chiffre d'affaires ainsi que sur la position de trésorerie du Groupe au 31 mars 2018. Les prochaines étapes clé sont le lancement commercial de ZERVIATE™ aux Etats-Unis par Eyevance attendu pour la saison 2018 des allergies automnales, la soumission d'un dossier d'IND aux Etats-Unis pour NCX 470 pour une étude de phase 2 chez les patients atteints de glaucome prévue au 3ème trimestre 2018, la soumission d'un dossier d'IND aux Etats-Unis pour NCX 4251 pour une étude de phase 2 chez les patients atteints de blépharite prévue au 1er trimestre 2019. Au 31 mars 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élevaient à 36,3 millions d'euros comparés à 41,4 millions d'euros au 31 décembre 2017. Le chiffre d'affaires net pour le premier trimestre 2018 s'est élevé à 0,075 million d'euros et comprend exclusivement les redevances des premières ventes de VYZULTA par le partenaire mondial Bausch + Lomb, après déduction des redevances dues à Pfizer par Nicox dans le cadre d'un précédent accord signé en 2009.

6 juin 2018 : Nicox a annoncé avoir conclu un accord de collaboration de recherche avec Ironwood Pharmaceuticals, Inc., une société de biotechnologie commerciale. Cette collaboration, qui vise à générer de nouveaux composés afin d'identifier de nouvelles thérapeutiques potentielles pour le traitement de certaines pathologies ophtalmiques, est axée sur l'association de l'expertise d'Ironwood dans l'enzyme Guanylate Cyclase soluble (sGC) et de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox. Selon les termes de cet accord de recherche, chaque société sera responsable de ses propres coûts

générés par les activités réalisées dans le cadre de cette collaboration. En fonction du résultat de cette collaboration, Nicox et Ironwood pourraient entamer des discussions pour poursuivre le développement par Nicox de tout candidat médicament potentiellement identifié.

29 juin 2018 : La Société fait un point sur ses activités et les récents progrès de ses programmes et activités clés. Les prochaines étapes clés incluent la soumission prévue d'un dossier d'IND aux Etats-Unis pour le NCX 470 pour le traitement des patients atteints de glaucome au 3ème trimestre 2018, le lancement commercial attendu de ZERVIATE™ aux Etats-Unis à l'automne 2018, la soumission prévue d'un dossier d'IND aux Etats-Unis pour NCX 4251 pour le traitement des patients atteints de blépharite au1er trimestre 2019. La Société a décidé de se concentrer sur sa collaboration avec Re-Vana Therapeutics portant sur leurs technologies de libération prolongée biodégradable et a cessé la collaboration avec Eyepoint Pharmaceuticals (anciennement pSivida) dans ce domaine.

17 juillet 2018 : La Société a fait un point sur ses activités et prochaines étapes, sur le chiffre d'affaires et la position de trésorerie du Groupe Nicox au 30 juin 2018. Les prochaines étapes clés incluent l'initiation d'une étude clinique de phase 2 prévue pour le NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire au 3ème trimestre 2018, le lancement commercial attendu de ZERVIATE™ aux Etats-Unis par le partenaire Eyevance à l'automne 2018, la soumission d'un dossier d'IND aux Etats-Unis prévue au 1er trimestre 2019 pour le NCX 4251 pour une étude clinique de phase 2 chez des patients présentant des épisodes d'exacerbation aigüe de la blépharite, à la suite d'une réunion pré-IND avec la FDA américaine qui s'est tenue avec succès en juin 2018. Au 30 juin 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe s'élevaient à 32,6 millions d'euros comparés à 36,3 millions d'euros au 31 mars 2018 et à 41,4 millions d'euros au 31 décembre 2017. Le chiffre d'affaires net1 pour le second trimestre 2018 s'est élevé à 0,226 million d'euros et comprend exclusivement les redevances des ventes de VYZULTA du second trimestre 2018 par le partenaire mondial Bausch + Lomb, après déduction des redevances dues par Nicox.

2 août 2018 : La Société a annoncé l'initiation d'une étude clinique de phase 2 avec le recrutement de 10 patients à ce jour, afin d'évaluer le NCX 470, nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de deuxième génération de Nicox pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Nicox prévoit de communiquer les premiers résultats de cette étude de phase 2 au cours du second semestre 2019. Cette étude de phase 2 multicentrique, de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de recherche de dose a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du NCX 470 versus latanoprost 0,005% chez des patients adultes avec une PIO élevée due à un glaucome à angle ouvert ou à une hypertension oculaire. 420 patients répartis dans des sites cliniques aux Etats-Unis devraient être randomisés au cours de cette étude. Le critère d'évaluation principal de l'étude est la réduction moyenne de la PIO diurne après 4 semaines de traitement et l'objectif principal, l'identification de la dose appropriée de NCX 470 qui serait sélectionnée pour les études cliniques de phase 3.

6 septembre 2018 : Nicox a annoncé avoir antérieurement déposé confidentiellement un projet de prospectus *(« Registration Statement on Form F-1»)* auprès de la *« Securities and Exchange Commission »* américaine portant sur un projet d'offre aux Etats-Unis d'*American Depositary Shares* (« ADS ») représentant chacun une action ordinaire de Nicox. Le calendrier, le nombre d'ADS représentant des actions et le prix de l'offre envisagée ne sont pas déterminés à ce stade.

6 septembre 2018 : Nicox a annoncé avoir publié aujourd'hui les résultats financiers du Groupe Nicox pour les six premiers mois de l'année 2018. Le chiffre d'affaires net pour le premier semestre 2018 s'est élevé à €0,3 million, composé exclusivement de redevances sur les ventes réalisées au cours du premier semestre 2018 par son partenaire mondial Bausch + Lomb, déduction faite des paiements de redevances dues par Nicox. Le Groupe n'avait pas reconnu de chiffre d'affaires au cours du premier semestre 2017. Les dépenses opérationnelles pour le premier semestre 2018 sont en ligne avec les dépenses opérationnelles sur la même période de l'année précédente (€10,0 millions pour les six premiers mois 2018 contre €10,2 millions pour les six premiers mois 2017). Le Groupe a reconnu une perte opérationnelle de €7,6 millions pour les six premiers mois 2018 contre une perte opérationnelle de €12,2 millions sur la même période en 2017. Au 30 juin 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe Nicox s'élevaient à 32,7 millions contre €36,3 millions au 31 mars 2018 et €41,4 millions au décembre 31, 2017. Nicox a également annoncé qu'il prévoyait d'envoyer les unités commerciales et les unités échantillon de ZERVIATE (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% à son partenaire Eyevance d'ici le premier trimestre 2019, afin de lui permettre de lancer ZERVIATE aux Etats-Unis à temps pour la saison 2019 des allergies printanières. Deux molécules parmi les donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération de Nicox ciblant la réduction de la PIO, NCX 667 et NCX 1660, sont actuellement au stade de formulation et de test avec la technologie EyeLief™ de Re-Vana dans le cadre de l'accord de collaboration de recherche signé en octobre 2017. En fonction du profil de libération observé pour ces molécules avec cette technologie dans des modèles animaux non cliniques de pharmacocinétique oculaire, leur développement pourrait être poursuivi et / ou il pourrait être décidé de tester d'autres molécules avec cette même technologie. Les activités de recherche de la Société se poursuivent tant dans le cadre de l'accord de collaboration de recherche avec Ironwood, annoncé en juin 2018, axé sur l'association de l'expertise d'Ironwood dans l'enzyme Guanylate Cyclase soluble avec la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox, que dans ses programmes interne associant l'oxyde nitrique avec des mécanismes d'action pharmacologiques non divulgués. Un candidat non clinique issu d'un de ces programmes pourrait être annoncé au cours des 18 prochains mois.

27 septembre 2018 :Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé avoir modifié le contrat signé en 2015 qui allouait à Fera les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation du naproxcinod sur le marché américain. Le développement du naproxcinod ciblera désormais une maladie rare non divulguée, pour laquelle Fera prévoit de demander la désignation de médicament orphelin *(Orphan Drug Designation)* auprès de la (FDA) américaine. Le naproxcinod, un inhibiteur de cyclooxygénase donneur d'oxyde nitrique (CINOD) basé sur du naproxène, est un candidat médicament anti-inflammatoire non-stéroïdien initialement découvert et développé par Nicox.

17 octobre 2018 : La Société a fait un point sur ses principales activités et prochaines étapes clé ainsi que sur le chiffre d'affaires et la position de trésorerie du Groupe Nicox au 30 septembre 2018. Les prochaines étapes clé de la Société incluent la soumission prévue au 1er trimestre 2019 d'un dossier d'IND pour NCX 4251 pour une étude clinique de phase 2 chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite, la livraison attendue au 1er trimestre 2019 des unités commerciales de ZERVIATE à Eyevance, suivie d'un lancement commercial aux Etats-Unis par le partenaire prévu pour la saison 2019 des allergies printanières, les premiers résultats attendus au 2ème semestre 2019 de l'étude clinique de phase 2 pour NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

30 octobre 2018 : La Société a annoncé le report de son projet de cotation au Nasdaq.

17 décembre 2018 : Nicox a annoncé avoir conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Ocumension Therapeutics est une société d'ophtalmologie financée par 6 Dimensions Capital, l'un des fonds d'investissement de premier plan au niveau mondial dans le domaine de la santé, issu de la fusion de Wuxi Healthcare Ventures et de Frontline BioVentures. 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 recevra d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et 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 pourrait également 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. Ocumension prévoit de mener des études cliniques supplémentaires pour l'approbation réglementaire de NCX 470 sur le marché chinois. Toutes les activités de développement seront supervisées par un Comité de Développement Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais.

21 décembre 2018 : La Société a annoncé que ses activités de recherche seront désormais axées sur des composés donneurs de NO à visée topique inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC). Dans le cadre de cette orientation, Nicox a conclu un accord de collaboration de recherche avec Novaliq GmbH pour le développement de nouvelles formulations ophtalmiques topiques de donneurs d'oxyde nitrique (NO) inhibiteurs de la PDE-5 de Nicox utilisant la technologie non aqueuse EyeSol® de Novaliq pour la réduction de la PIO. Dans le cadre de cette collaboration, Novaliq développera et caractérisera de nouvelles formulations pour un ensemble de nouvelles entités chimiques donneuses de NO inhibitrices de la PDE-5, sélectionées pour leur potentiel, utilisant la technologie EyeSol®. Si les résultats sont favorables, Nicox testera les nouvelles formulations ophtalmiques topiques de donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5 pour évaluer l'activité de réduction de la PIO dans des modèles non cliniques éprouvés. La propriété intellectuelle issue de la collaboration sera détenue conjointement.

5.1.5.2 Événements importants depuis le 1er janvier 2019

4 janvier 2019 : Nicox a annoncé que son partenaire licencié a reçu l'approbation au Canada de VYZULTA™, indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

8 janvier 2019 : La Société a annoncé avoir atteint plus tôt que prévu le seuil de recrutement de 50 % des patients pour son étude clinique de phase 2 multicentrique, menée aux Etats-Unis, portant sur l'évaluation du NCX 470. Principal candidat médicament de Nicox, NCX 470, est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO de deuxième génération pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Nicox prévoit de communiquer les premiers résultats de cette étude de phase 2 au cours du deuxième semestre 2019.

17 janvier 2019 : Nicox a fait un point sur les principales activités, le chiffre d'affaires et la position de trésorerie du Groupe Nicox pour le quatrième trimestre 2018 ainsi que sur les étapes clé attendues en 2019. Le dossier d'IND pour NCX 4251 pour une étude clinique de phase 2 chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite suit son cours comme prévu.
Le lancement commercial de ZERVIATE™ Etats-Unis est désormais prévu par le partenaire Eyevance pour l'été de cette année et non plus au printemps. Les premiers résultats de l'étude clinique de phase 2 pour NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire sont attendus au cours du second semestre de cette année comme prévu. Au 31 décembre 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie du Groupe Nicox s'élevaient à 22,0 millions d'euros comparés à 25,7 millions d'euros au 30 septembre 2018 et à 41,4 millions d'euros au 31 décembre 2017. Le chiffre d'affaires net pour le quatrième trimestre 2018 s'est élevé à 3,3 millions d'euros et est composé du paiement initial d'Ocumension pour NCX 470 pour le marché chinois et des redevances du quatrième trimestre 2018 sur les ventes de VYZULTA par le partenaire mondial Bausch + Lomb, après déduction des redevances dues par Nicox. Selon le nouveau calendrier pour le lancement commercial de ZERVIATE aux Etats-Unis prévu maintenant pour l'été 2019, Nicox ne recevra plus le paiement d'étape d'un montant de 1 million de dollars conditionné à la livraison des unités commerciales à Eyevance mais reste éligible à recevoir un potentiel futur paiement d'étape pouvant atteindre un montant de 3 millions de dollars uniquement conditionnés à certains objectifs d'approbation réglementaire et à certains objectifs de fabrication à court terme.

25 janvier 2019 : Nicox a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros. Ce financement pouvant atteindre un montant de 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire, comporte 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros sera versée vers le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de Nicox. Il s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang garanti par des sûretés usuelles portant sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox et Nicox Ophthalmics, Inc. Dans le contexte de ce financement, Kreos recevra 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société.

28 janvier 2019 : Nicox a annoncé la constitution d'un Comité consultatif clinique sur le glaucome comprenant des leaders d'opinion scientifique et des investigateurs cliniques clé dans ce domaine afin de soutenir et d'orienter le développement de ses composés innovants comme potentiels produits pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO).

29 janvier 2019 : Nicox a annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a terminé la revue du dossier d'*Investigational New Drug* (IND) pour NCX 4251, une suspension novatrice, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone, développée comme premier traitement topique ciblé du bord de la paupière pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite. Le dossier d'IND a été soumis à la FDA américaine en décembre 2018, soit avant la date prévue au premier trimestre 2018.L'IND ayant pris effet, la Société prévoit d'annoncer l'initiation de l'étude clinique de phase 2, de première administration chez l'homme, randomisée, versus placebo, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite dont les premiers résultats sont attendus au cours du second semestre 2019.

5.2 Investissements

5.2.1 Investissements historiques

La Société sous-traite ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses médicaments de ce fait les immobilisations corporelles sont faibles 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 2018 à € 2 413 000.

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 € 71 799 000.

La société détient également des actions et des obligations portant intérêts de 10% par an respectivement auprès des sociétés IRIS TopCo et VISUFARMA B.V. filiale intégralement détenue par IRIS TopCo pour un montant total de € 16 949 000 intérêts inclus. Les obligations seront remboursées au plus tôt des deux échéances suivantes (i) le 1er Janvier 2026, (ii) le jour de la cession ou de la cotation de la société IRIS TopCo.

5.2.2 Investissements en cours

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

5.2.3 Investissements à venir

La Société pourrait être amenée à étudier des opérations potentielles de fusion acquisition ou de prise de licence de produits et pourrait être amenée à moyen terme à réaliser des investissements significatifs à ce titre. A ce sujet, le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des risques liés aux potentielles opérations de fusion-acquisition.

6. APERCU DES ACTIVITES

6.1 Principales activités

6.1.1 Résumé des principales activités de la Société

Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Nos principaux produits et candidats médicaments s'appuient sur l'expertise exclusive de Nicox pour développer de nouvelles molécules brevetables, ou de nouvelles entités chimiques (NCEs), qui libèrent de l'oxyde nitrique (NO). L'oxyde nitrique est une petite molécule messager qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la pression intraoculaire (PIO). L'ajout de NO à des molécules bien connues telles que les analogues de prostaglandines (PGAs), la classe de médicaments la plus couramment prescrite dans la réduction de la PIO, ajoute un second mécanisme d'action et permet à certains des produits ou des candidats médicaments de Nicox de réduire davantage la PIO que la molécule parente seule. VYZULTA®, issu de la plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés de Nicox, a été approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine et est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. VYZULTA fait l'objet d'une licence exclusive mondiale avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc., et est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire depuis décembre 2017.

NCX 470, principal candidat médicament propriétaire en développement de la Société, utilise également sa plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés. Dans des études non cliniques, NCX 470 a démontré une réduction de la PIO jusqu'à 3,5 mmHg supérieure à celle de sa molécule parente, le bimatoprost, un analogue de la prostaglandine approuvé par la FDA américaine et le leader actuel du marché en termes de vente parmi les thérapies du glaucome aux Etats-Unis. Dans de multiples études chez l'humain, NCX 470 pourrait représenter une amélioration significative par rapport au traitement standard. NCX 470 est en étude clinique de phase 2 pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire et la Société prévoit de communiquer les premiers résultats de cette étude au quatrième trimestre 2019.

NCX 4251, deuxième candidat médicament de la Société, breveté, à un stade de développement avancé, est développé pour le traitement des épisodes aigus de blépharite. Basé sur la fluticasone, un corticostéroïde déjà approuvé par la FDA américaine avec un profil d'efficacité et de sécurité bien établi, NCX 4251 pourrait être le premier traitement topique ciblant la blépharite en développement destiné à être appliqué directement sur la paupière, foyer de la blépharite et de l'inflammation qui y est associée. Grâce à cette nouvelle voie d'administration, NCX 4251 a le potentiel de minimiser les effets indésirables oculaires souvent rencontrés avec les collyres aux corticoïdes. *L'Investigational New Drug* (IND) a pris effet et une étude clinique de phase 2 chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite est prévue dont les premiers résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2019.

ZERVIATE™, précédemment nommé AC-170, deuxième produit de la Société approuvé par la FDA américaine, est indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques et fait l'objet d'une licence exclusive aux Etats-Unis avec Eyevance Pharmaceuticals LLC. Son lancement commercial aux Etats-Unis par le partenaire est prévu durant l'été 2019.

Le portefeuille de la Société comprend également le candidat médicament, NCX 4280, précédemment nommé AC-120, pour la réduction de la rougeur oculaire et du gonflement palpébral dus à la congestion oculaire matinale, ainsi que des programmes de recherche ciblant des donneurs d'oxyde nitrique de future génération comprenant des composés donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des composés donneurs de NO stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC) qui combinent la libération de NO avec d'autres mécanismes d'action pour potentiellement réduire la PIO.

Le NO est une petite molécule messager qui cible une enzyme, la guanylate cyclase soluble (sGC). Le NO joue un rôle clé dans la régulation de la PIO, à la fois en tant que molécule seule ou liée avec un autre agent thérapeutique. La libération de NO et l'activation de la sGC qui en découle est l'un des mécanismes qui conduit à la réduction de la PIO par ces nouvelles molécules. La Société estime que la réduction de la PIO pourrait être améliorée par rapport au composé d'origine seul au travers de l'élaboration de molécules Nicox propriétaires avec un double mécanisme d'action (MOA).

Candidats médicaments

NCX 470, issu de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés de Nicox, est le candidat médicament phare. NCX 470, qui, selon la Société, pourrait être une nouvelle entité chimique (NCE), est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO de seconde génération, sous forme de solution ophtalmique, actuellement en cours de développement pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les molécules de première génération (VYZULTA) et de seconde génération (NCX 470) utilisant cette technologie réduisent la PIO grâce à un double mécanisme d'action (MOA). Ce MOA combine 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 prostaglandines (PGAs) dans le but d'améliorer les performances de ces molécules par rapport au composé actif correspondant. 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 de composés donneurs 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. Le mécanisme d'action double du NCX 470 pourrait réduire la PIO en améliorant l'écoulement du flux du liquide intraoculaire (humeur aqueuse) tant par la voie primaire ou conventionnelle, via le réseau trabéculaire, grâce à l'activation par le NO de la sGC, que par la voie secondaire ou non-conventionnelle, uvéosclérale, grâce à l'activation par le bimatoprost des récepteurs FP. NCX 470 est actuellement en étude clinique de phase 2, étude dimensionnée pour évaluer à la fois la non-infériorité et la supériorité du NCX 470 par rapport au latanoprost. La Société prévoit de communiquer les premiers résultats de cette étude au cours du quatrième trimestre 2019.

Des recherches sont actuellement menées en interne sur des composés donneurs de NO de future génération, incluant des donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5 novateurs pour lesquels le NO est lié à des molécules pharmacologiquement actives utilisant différents modes d'action. En externe, Nicox collabore avec Ironwood Pharmaceuticals, Inc., sur des donneurs de NO stimulateurs de la sGC novateurs. La plateforme de recherche de Nicox a généré des composés donneurs de NO de première et de seconde générations, VYZULTA et NCX 470 respectivement, qui ont démontré une réduction de la PIO supérieure à celle observée avec les analogues de prostaglandine (PGAs) correspondants, grâce à la réduction supplémentaire de la PIO provenant du mécanisme d'action donneur de NO. Par conséquent, la Société conduit activement des recherches sur des composés donneurs de NO issus de différentes classes pharmacologiques, non analogues de prostaglandines. Ces recherches portent sur une libération de NO en complément d'un autre mécanisme d'action afin d'améliorer potentiellement leur activité sur la réduction de la PIO.

Outre le médicament approuvé et les candidats médicaments donneurs de NO au stade de recherche et de développement, le portefeuille de la Société comprend des candidats médicaments issus de formulations innovatrices et brevetées de molécules, d'usage bien établi, précédemment utilisées 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 la Société, est développée comme premier traitement topique ciblé du bord de la paupière pour les patients présentant des épisodes aigus de blépharite, une pathologie courante de l'œil caractérisée par une inflammation palpébrale. Le propionate de fluticasone, principe actif du NCX 4251, est un corticostéroïde très répandu commercialisé depuis plus de vingt ans dans plusieurs indications, dont l'asthme et la rhinite allergique, et dont l'affinité pour les récepteurs aux glucocorticoïdes est environ dix fois supérieure à celle de la dexaméthasone1, 2, un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. L'IND aux Etats-Unis a pris effet

et une étude clinique de phase 2, de première administration chez l'homme, randomisée, versus placebo, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite, est prévue dont les premiers résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2019.

NCX 4280, (précédemment nommé AC-120), une solution ophtalmique qui cible la réduction de la rougeur oculaire et du gonflement palpébral matinal (ou syndrome des yeux gonflés) dus à la congestion oculaire matinale, est en cours de développement par Ora, Inc., dans le cadre d'une licence mondiale exclusive cédée par Nicox. La congestion oculaire matinale est un état courant chez les personnes âgées, notamment chez la femme, et qui a des causes variées. Ora prévoit de poursuivre le développement clinique de NCX 4280, puis de le sous-traiter à un tiers pour commercialisation.

Produits

VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, produit commercial phare de la Société, est le premier produit approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine à utiliser une molécule issue de la plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés de Nicox. VYZULTA ajoute un groupe donneur de NO au latanoprost, un analogue de prostaglandine (PGA) de structure chimique apparentée aux prostaglandines, également connu sous le nom de spécialité XALATAN. Les analogues de prostaglandines font partie d'une catégorie de molécules utilisées en ophtalmologie pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) par l'activation de récepteurs FP situés à la surface des cellules. Aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandines sont la première et la plus répandue catégorie de médicaments prescrits pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome. VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique[3]. Le NO réduit davantage la PIO en augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse de l'œil par un mécanisme différent de celui des analogues de prostaglandines via l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC). Ainsi, VYZULTA a 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. En mars 2010, Nicox a accordé à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de VYZULTA qui, depuis décembre 2017, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire.

ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, précédemment nommé AC-170, deuxième produit de la Société approuvé par la FDA américaine, est une nouvelle formulation de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois pour une application topique oculaire4. 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®[5], qui est commercialisé depuis plus de vingt ans. Nicox estime que l'efficacité et le profil de sécurité de la cétirizine orale6, bien identifiés par les praticiens, favorisera 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. Le lancement commercial aux Etats-Unis par le partenaire est prévu durant l'été 2019.

Marché des produits ophtalmiques

Les traitements actuels du glaucome à angle ouvert sont dominés par deux classes de médicaments, les analogues de prostaglandines topiques et les bêtabloquants topiques, diverses combinaisons ayant été introduites au cours des vingt dernières années. Depuis que les analogues de prostaglandines ont commencé à remplacer les bêtabloquants topiques comme agents de première ligne réduisant la pression intraoculaire (PIO) dans le glaucome en 1996, plusieurs médicaments ont été approuvés et la concurrence des génériques est importante dans cette classe. Aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandines ont presque complètement remplacé les bêtabloquants en tant que traitement de première ligne. Avant l'approbation de VYZULTA, aucun médicament avec un nouveau mécanisme d'action n'avait été approuvé pour la réduction de la PIO depuis la commercialisation du premier analogue de prostaglandine, ni aux Etats-Unis, ni dans l'Union Européenne, ce qui

a conduit, selon l'analyse de la Société, à une demande significative chez les professionnels de la santé oculaire de traitements avec de nouveaux mécanismes d'action pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome.

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

Le marché de la blépharite n'est pas bien défini car aucun produit n'a été approuvé pour traiter spécifiquement la blépharite. Les stéroïdes topiques, les antibiotiques et leurs combinaisons sont souvent prescrits pour le traitement de la blépharite aigüe et de la blépharite chronique. En plus des produits pharmaceutiques délivrés sans ordonnances, les traitements standards actuels comprennent le nettoyage des paupières par l'utilisation d'une solution savonneuse diluée appliquée à l'aide d'un coton-tige.

Selon IQVIA Health Analytics[7], les ventes mondiales de produits ophtalmiques ont atteint 18,6 milliards de dollars en 2017 et augmentent à raison de 3% par an depuis 2013. Aux Etats-Unis seuls, les ventes de produits ophtalmiques ont atteint 8,1 milliards de dollars en 2017 et augmentent à raison de 5% par an depuis 2013. En ce qui concerne les marchés cibles de la Société, les ventes de médicaments utilisés pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire ont généré environ 2,6 milliards de dollars aux Etats-Unis en 2017, avec un taux de croissance annuel de 9% depuis 2013 et représentant 32% des 8,1 milliards de dollars générés au total par les ventes de médicaments ophtalmiques aux Etats-Unis en 2017. Bien qu'il n'existe encore aucun traitement approuvé pour le seul traitement de la blépharite, les ventes combinées des prescriptions de glucocorticoïdes et de traitements anti-infectieux par voie topique vendus séparément ou en combinaison à dose fixe qui pourraient être utilisés pour le traitement de la blépharite, représentent plus de 500 millions de dollars par an[8]. Par ailleurs, les traitements topiques disponibles sur prescription pour les allergies oculaires génèrent environ 600 millions de dollars par an aux Etats-Unis[8], 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 la Société comprend des brevets et des demandes de brevet portant sur des compositions de matières (composition of matter), des compositions pharmaceutiques et des méthodes d'utilisation de ses candidats médicaments. VYZULTA et ZERVIATE, et les candidats médicaments de la Société, NCX 470, NCX 4280 et NCX 4251, sont protégés aux Etats-Unis par des brevets expirant respectivement en 2025, 2032, 2029, 2030 et 2033. Ces dates n'incluent pas de potentielles extensions de brevets qui seraient disponibles. En particulier, Nicox estime que les brevets américains couvrant VYZULTA peuvent être prolongés jusqu'en 2030.

Au 31 décembre 2018, Nicox employait 34 personnes, parmi lesquelles des équipes soutenant les activités de développement aux États-Unis et en France ainsi que les activités de recherche 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.

6.1.2 Les principaux atouts de la Société

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

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

- Sa plateforme de recherche reconnue de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) qui, du point de

vue de la Société, offre un avantage concurrentiel pour la découverte de candidats médicaments innovants pour le traitement de la réduction de la pression intraoculaire (PIO) comme le démontrent VYZULTA et NCX 470 ;

- Son portefeuille de produits approuvés pour leurs commercialisations aux Etats-Unis, VYZULTA et ZERVIATE, qui pourraient tous deux potentiellement obtenir l'autorisation de commercialisation dans d'autres pays pour lesquels les données disponibles relatives aux deux produits sont suffisantes pour obtenir une approbation ;

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

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

- Sa capacité à nouer avec succès des partenariats de commercialisation, tel que le démontre son accord de licence exclusive avec Eyevance et ;

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

6.1.3 Stratégie de la Société

L'objectif de la Société est de devenir une société pharmaceutique complètement intégrée et spécialisée dans la découverte, le développement et la commercialisation de nouvelles thérapeutiques ophtalmiques. Les éléments clés de sa stratégie sont les suivants :

- ***Faire progresser rapidement ses candidats médicaments au travers d'un développement clinique aux États-Unis.*** Son portefeuille de candidats médicaments comprend le NCX 470 pour le glaucome, le NCX 4251 pour la blépharite. La Société prévoit de développer et de commercialiser ces candidats médicaments en interne dans des marchés clé tels que les Etats-Unis.

- ***Optimiser le développement au travers de partenariats***. Dans certains cas, comme pour celui du NCX 4280 avec Ora, la Société pourrait conclure un partenariat pour un de ses programmes pour un développement exclusif. De plus, Nicox cherche à optimiser le développement de ses candidats médicaments en dehors des Etats-Unis au travers de collaborations nationales lui permettant de s'appuyer sur les ressources d'un partenaire, telles que le partenariat avec Ocumension pour le NCX 470 pour la Chine.

- ***Élargir son portefeuille de candidats médicaments grâce à ses efforts de recherche interne, à de possibles accords de licence ou d'acquisitions d'autres candidats médicaments ou de produits ophtalmiques.*** La Société prévoit de soutenir et d'intensifier ses efforts internes en matière de découverte, en ciblant le renforcement de son portefeuille avec des composés ophtalmiques novateurs, basés sur la libération d'oxyde nitrique (NO), comprenant des

donneurs de NO stimulateurs de la sGC en collaboration avec Ironwood et des donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5 ainsi qu'en évaluant de nouvelles opportunités d'acquisition au travers de licences ou d'acquisitions d'autres produits ophtalmiques. La Société collabore avec Novaliq GmbH pour le développement et la caractérisation de nouvelles formulations ophtalmiques topiques pour les principales molécules de ses donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5 utilisant la technologie non aqueuse EyeSol® de Novaliq.

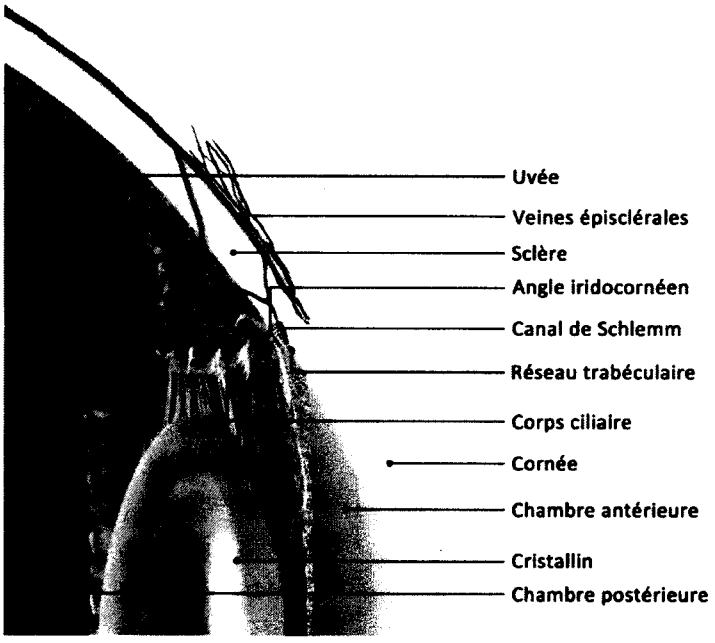
- ***S'appuyer sur les revenus de VYZULTA dans le domaine du glaucome, au travers du partenariat avec Bausch + Lomb.*** Selon les termes de l'accord de licence mondiale exclusive, Bausch + Lomb est responsable des activités de commercialisation. Nicox pourrait recevoir de Bausch + Lomb de futurs paiements d'étape pouvant atteindre un montant maximum de 150 millions de dollars net et des redevances échelonnées nettes de 6 à 12 %, après déduction des paiements dus à Pfizer selon les termes du contrat de l'accord de résiliation conclu en 2009 où Nicox a recouvré les droits pour VYZULTA. La Société estime que l'expérience de Bausch + Lomb en matière de commercialisation de produits ophtalmiques lui permettra de générer des bénéfices substantiels dans le cadre de ce partenariat.

- ***Maximiser la valeur de ZERVIATE à travers des partenariats.*** En septembre 2017, la Société a conclu un accord de licence exclusive avec Eyevance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Comme pour VYZULTA, cette stratégie permettrait à la Société d'exploiter ses ressources internes de façon efficace tout en générant un bénéfice financier significatif. La Société est actuellement à la recherche de partenaires pouvant obtenir l'approbation de ZERVIATE et l'autorisation de le commercialiser en dehors des Etats-Unis.

6.1.4 Informations sur l'œil

L'œil est un globe fibreux qui doit rester « gonflé » grâce à un liquide nommé humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil adjacente à la cornée et un gel nommé vitré dans la partie postérieure de l'œil adjacente à la rétine, tous deux devant être maintenus à une pression nécessaire pour maintenir la forme et la transparence de l'œil, afin que celui-ci puisse transmettre efficacement la lumière au travers de la cornée et du cristallin à la rétine. Pour maintenir la pression oculaire, et donc la forme de l'œil, un tissu appelé corps ciliaire produit constamment de l'humeur aqueuse, qui passe à travers la pupille jusque dans l'angle défini par l'avant de l'iris et l'arrière de la cornée. Tout blocage ou dysfonctionnement de ce système de drainage peut entrainer une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée.

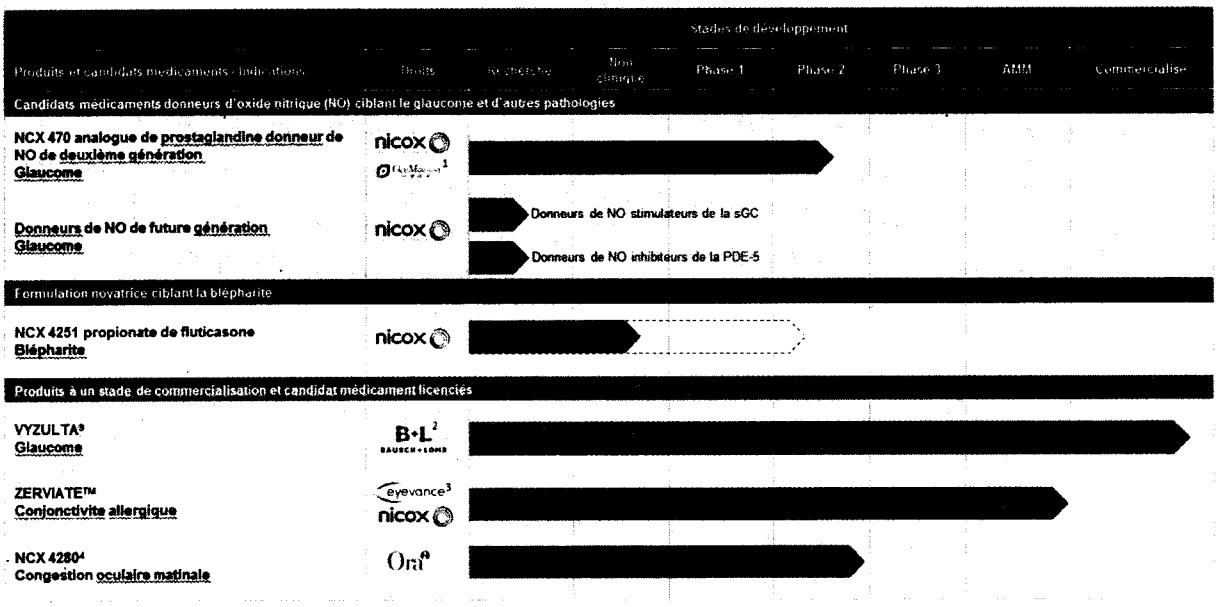
L'image suivante représente une section transversale du système de drainage lacrymal de l'œil.



De nombreuses maladies peuvent affecter la partie antérieure et la partie postérieure de l'œil. Des pathologies affectant la partie antérieure de l'œil sont généralement traitées par des formulations topiques appliquées directement dans l'œil sous forme de collyres ou par voie chirurgicale. On utilise généralement des injections intra-vitréennes pour administrer des médicaments dans la partie postérieure de l'œil. Les efforts de développement actuels de la Société portent sur les maladies oculaires, et surtout le glaucome, traitées avec des solutions topiques à libération prolongée qui sont en cours d'investigation dans le cadre des efforts de recherche de Nicox.

6.1.5 Le portefeuille de produits de la Société

Le tableau ci-dessous présente, sous forme synthétique, les principales informations sur les produits approuvés et les programmes de développement.



1. Ocumension Therapeutics a les droits de licence exclusifs de développement et de commercialisation pour NCX 470 sur le marché chinois. Nicox détient les droits hors Chine.
2. Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc.
3. Eyevance a une licence exclusive des droits commerciaux pour ZERVIATE aux Etats-Unis. Nicox détient les droits hors Etats-Unis.
4. Précédemment AC-120

Présentation générale

Le portefeuille de la Société comprend des candidats médicaments au stade d'études cliniques et non cliniques issus à la fois de sa plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés, principalement axée sur la réduction de la pression intraoculaire (PIO) dans le glaucome et l'hypertension oculaire, et de formulations novatrices et brevetées de molécules, d'usage bien établi, qui ont été utilisées précédemment dans d'autres indications et domaines thérapeutiques ayant le potentiel d'offrir de nouveaux traitements pour diverses pathologies oculaires. Le portefeuille comprend également deux produits approuvés par la FDA américaine pour leurs commercialisations.

Utilisation de l'oxyde nitrique en ophtalmologie

Nicox a développé une position de leader dans l'application thérapeutique des composés donneurs de NO dans le domaine de l'ophtalmologie. Les composés de Nicox sont conçus pour libérer du NO avec un bénéfice pharmacologique obtenu localement à l'échelle tissulaire via l'activation de 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.

L'oxyde nitrique est une petite molécule messager qui cible une enzyme intracellulaire, la sGC qui convertit la guanosine triphosphate en un second messager la guanosine monophosphate cyclique (cGMP). Cette machinerie cellulaire capable de synthétiser du 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 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 conventionnelle (via le réseau trabéculaire, canal de Schlemm, veines aqueuses, et veines épisclérales). Tous les mécanismes précédemment décrits conduisent à la réduction de la PIO. L'effet du NO sur la cascade de signalisation de la sGC peut être intensifié ou prolongé par les stimulateurs de la sGC qui interagissent de façon synergique avec le NO pour augmenter la concentration de cGMP. De plus, l'effet du NO peut être intensifié ou prolongé par les inhibiteurs de la PDE-5, une enzyme clé qui dégrade le second messager, cGMP, en son métabolite inactif, la 5'guanosine monophosphate (GMP).

Des études ont montré que l'administration topique de donneurs de NO classiques tels que la nitroglycérine, l'isosorbide mononitrate réduit la PIO, confortant ainsi le rôle du NO dans sa régulation[9, 10, 11]. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert présentent des niveaux plasmatiques de marqueurs de NO inférieurs aux individus sans glaucome[12]. 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[9, 10, 11, 13]

A ce jour, il a été prouvé que le NO joue un rôle clé dans la régulation de la PIO, soit comme molécule seule, soit en association avec un autre agent pharmaceutique. La libération de NO et l'activation de la sGC qui en découle constituent l'un des mécanismes qui conduit à une réduction de la PIO par ces nouvelles molécules. Nicox estime que la réduction de la PIO pourrait être améliorée par rapport au composé d'origine seul au travers de l'élaboration de ses molécules propriétaires ayant un double mécanisme d'action (MOA). Sur la base de cette approche, son produit approuvé et licencié VYZULTA® et son candidat médicament NCX 470, actuellement en développement clinique, sont composés d'un analogue de prostaglandine (PGA) parent et d'un donneur de NO. 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 MOA avec sa plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés dans l'ophtalmologie. Actuellement, en dehors de VYZULTA, il n'y a pas d'autre molécule donneuse de NO approuvée pour des pathologies ophtalmiques aux Etats-Unis.

Plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique

Nicox a développé une position stratégique et scientifique de leader dans l'application thérapeutique de composés donneurs de NO, fondée sur sa plateforme de recherche de composés donneurs de NO brevetés. En utilisant son expertise exclusive dans le développement de nouvelles molécules brevetables (nouvelles entités chimiques, NCEs), qui libèrent du NO, le centre de recherche de Nicox a synthétisé puis sélectionné des composés à fort potentiel et a mené des études non cliniques couvrant plusieurs domaines thérapeutiques, tels que les pathologies cardiovasculaires, l'inflammation et l'ophtalmologie, générant un portefeuille de brevets significatif.

Outre les candidats médicaments de son portefeuille, Nicox mène activement des recherches sur des composés donneurs de NO de classes chimiques et pharmacologiques différentes de celles préalablement évaluées. Ces recherches sont conduites à la fois en interne et au travers du partenariat de Nicox avec Ironwood Pharmaceuticals, afin d'ajouter la libération de NO à leur mécanisme d'action existant et ainsi potentiellement augmenter leur capacité de réduction de la PIO. Ce sont entre autres de nouvelles classes d'agents thérapeutiques ciblant le flux sortant conventionnel au travers du réseau trabéculaire par combinaison de la libération de NO avec d'autres mécanismes pharmacologiques. Ces nouvelles classes d'agents thérapeutiques incluent des

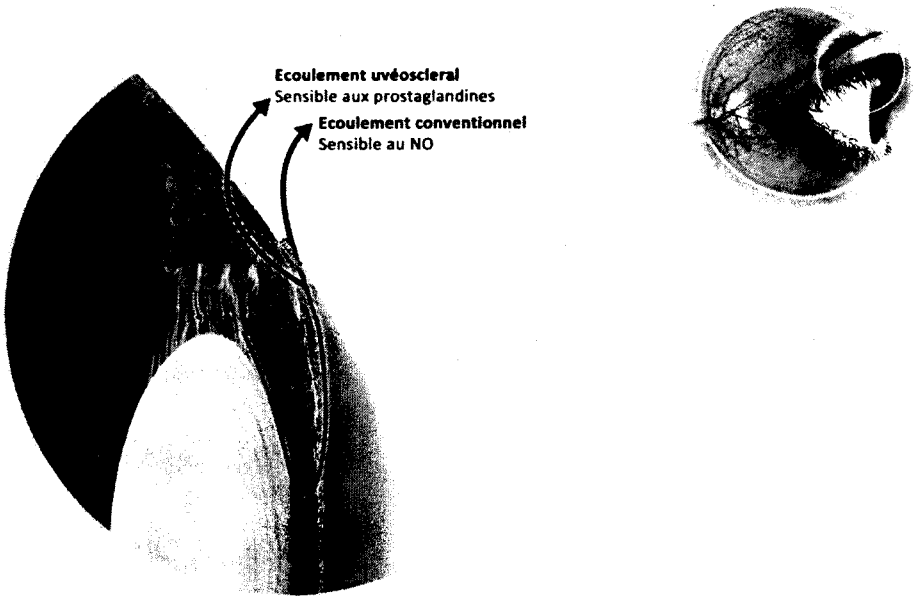
donneurs de NO stimulateurs de la sGC et des donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5. Nicox prévoit d'annoncer un candidat non clinique issu d'un de ces programmes au cours des 18 prochains mois.

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

Des résultats suggèrent que les analogues de prostaglandines, prescrites pour réduire la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, ont un mécanisme d'action (MOA) 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[14, 15]. 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 celle-ci diminue en cas de glaucome. Les analogues de prostaglandines pourraient seulement avoir un petit impact sur cette voie[15].

La voie conventionnelle ou voie primaire étant connue pour être sensible au NO, la Société a cherché à créer un composé qui à la fois libérerait un analogue de prostaglandine ciblant la voie uvéosclérale ou voie secondaire par l'activation des récepteurs FP, et, en même temps, libèrerait du NO afin de stimuler la sGC pour cibler la voie conventionnelle ou voie primaire, afin d'obtenir un mode d'action double innovant. C'est en étudiant ce mécanisme que le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) a été découvert dans le centre de recherche de Nicox. Le latanoprostène bunod est une version donneuse de NO d'un médicament existant, le latanoprost, qui appartient à la catégorie des analogues de la prostaglandine F2-alpha. Le latanoprostène bunod est métabolisé, après application sur la surface oculaire, d'une part en acide de latanoprost et d'autre part en un autre composé, qui est lui-même métabolisée pour libérer du NO[17, 12].

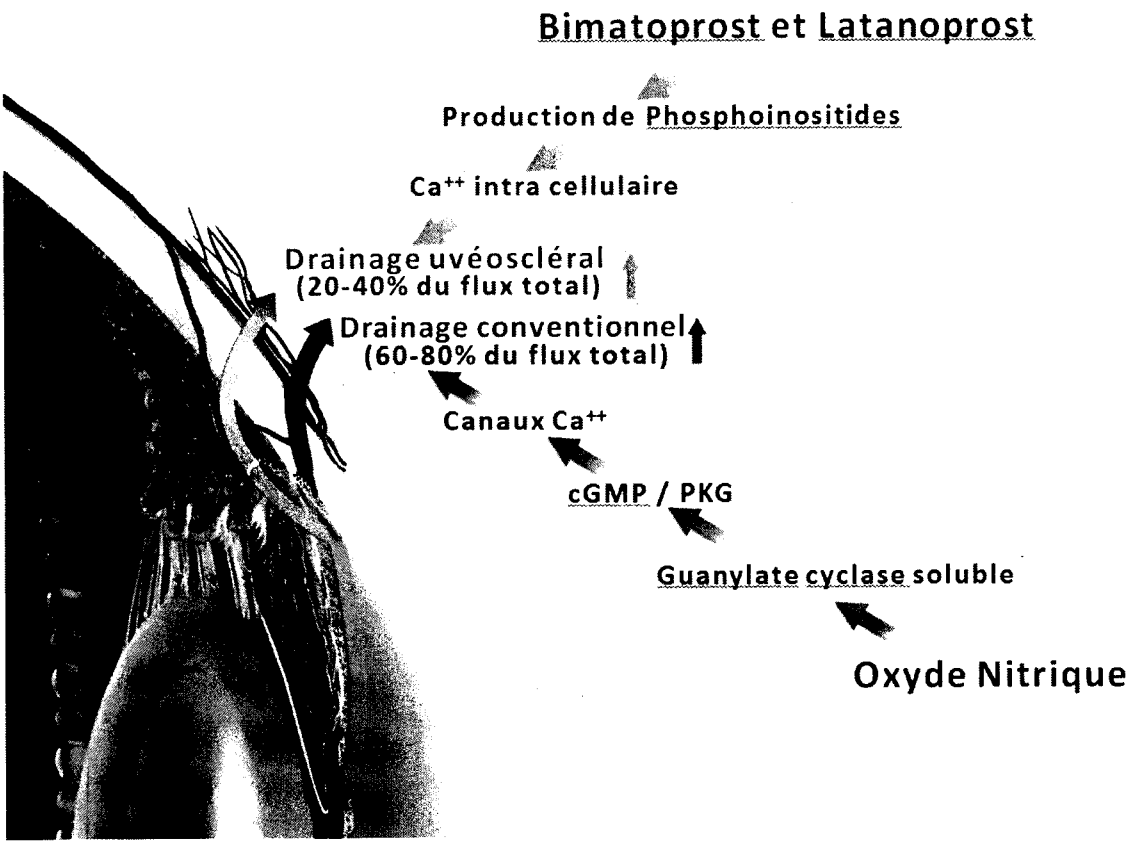
L'image ci-dessous montre l'écoulement uvéoscléral correspondant à la voie d'écoulement secondaire ou non conventionnelle sensible aux prostaglandines et l'écoulement par le réseau trabéculaire, également connu sous le nom de voie d'écoulement primaire ou conventionnel sensible au NO.



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[17, 13] 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[17] 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 résultats ont été étayés par une étude clinique de phase 2 comparant le latanoprostène bunod au latanoprost menée chez des patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire[18].

Comme mentionné ci-dessus, NCX 470 et VYZULTA sont conçus pour réduire la PIO de deux façons différentes ou selon deux modes d'action différents[17, 19, 20]. Après instillation dans l'œil, NCX 470 et VYZULTA sont transformés par certaines enzymes présentes dans l'œil, d'une part, en analogues de prostaglandines l'acide de latanoprost et le bimatoprost 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 où il interagit 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 déclenche des signaux aboutissant à une réduction de la contractilité et du volume cellulaires pour permettre une amélioration de la voie d'écoulement conventionnelle[19, 20, 21, 22].

La figure ci-dessous illustre ces mécanismes d'action :



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 la seconde cause au niveau mondial pouvant conduire à une cécité totale. Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire (PIO) anormalement élevée en raison de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil. Les médicaments actuels visent à réduire la PIO afin de ralentir la progression de la pathologie. Un grand nombre de collyres disponibles sur le marché ont pour fonction, soit de réduire la quantité de fluide produite par l'œil, soit d'améliorer son écoulement hors de l'œil. Près de la moitié de tous les patients atteints de glaucome à angle ouvert doivent utiliser plusieurs médicaments pour abaisser leur PIO au niveau de pression souhaité auquel la perte de vision peut être réduite ou enrayée. Le recours à plusieurs médicaments pour abaisser la PIO d'un patient au niveau souhaité souligne le besoin de traitements plus efficaces[23, 24, 25].

Une PIO anormalement élevée ne provoque habituellement pas de symptômes, sauf dans les cas de glaucome aigu à angle fermé, où la PIO peut être trois ou quatre fois plus élevée que la pression normale. Cependant, une PIO anormalement élevée peut conduire à une détérioration du nerf optique et à une perte visuelle, si elle n'est pas traitée. L'altération du nerf optique et la perte de vision peuvent également toucher les patients présentant une PIO normale, auxquels sont administrés des médicaments visant la réduction de la PIO. Une étude réalisée en 1998, The *Normal Tension Glaucoma Study*[26, 27, 28], montre qu'une réduction de la PIO permet de ralentir la progression du glaucome à pression normale, forme de glaucome où la PIO du patient se situe dans des niveaux normaux. Une réduction de la PIO est associée à une diminution du risque de progression du glaucome à angle ouvert, chez les patients atteints d'hypertension oculaire, et à une diminution de progression de perte de la vision chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert. Chaque réduction d'un mmHg de PIO

entraîne une réduction du risque de la progression du glaucome à angle ouvert d'environ 10 à 20%[29, 30, 31]. Les patients atteints de glaucome à angle ouvert qui parviennent à réduire leur PIO voient diminuer le risque de progression de leur maladie et de la perte de la vue[29, 32].

En 2017, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé 5,0 milliards de dollars, représentant 27% des 18,6 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes de traitements ciblant le glaucome ont totalisé 2,6 milliards de dollars en 2017 (plus de 36 millions de prescriptions), ou 32% des 8,1 milliards de dollars du marché américain des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, 1,3 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[7]. Plus de 70% des prescriptions d'analogue de prostaglandine correspondent à des génériques du latanoprost.

La Société estime qu'actuellement 3,5% de la population mondiale entre 40 et 80 ans seraient affectés par les formes les plus courantes du glaucome et qu'en 2017 les États-Unis ont généré plus de 36 millions de prescriptions pour des médicaments traitant le glaucome[7, 33, 34, 35, 36].

Portefeuille de candidats médicaments

NCX 470 –candidat médicament phare de Nicox

NCX 470, que la Société estime être une nouvelle entité chimique (NCE), est formulé comme une solution ophtalmique de ce nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de deuxième génération et est en développement pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 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, est le principal produit de la classe des analogues de prostaglandines, la classe de médicaments pour la réduction de la PIO la plus couramment utilisée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert et d'hypertension oculaire. Le bimatoprost est généralement considéré comme ayant une légère meilleure capacité de réduction de la PIO que le latanoprost. La Société estime que le NCX 470 a le potentiel d'avoir une activité de la réduction de la PIO supérieure à celles du bimatoprost et de VYZULTA, compte tenu du profil d'efficacité du bimatoprost et de l'activité modulée par le NO.

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 le chien et les primates non-humains dans des modèles non cliniques) lorsqu'il est testé avec des solutions contenant des molécules en nombre et concentration équivalents. Qui plus est, et de façon remarquable, dans des modèles non cliniques d'hypertension oculaire chez le lapin, dans lesquels le bimatoprost ne produisait pas d'effet sur la PIO, il s'est avéré que le NCX 470 réduisait la PIO avec une réduction jusqu'à 8,4 mmHg du fait du NO seul, suggérant que la partie donneuse de NO de la molécule produit une action sur la réduction de la PIO[20, 37].

Compte tenu des résultats positifs des études cliniques de phase 3 de VYZULTA, de sa récente approbation et commercialisation et de l'intérêt accru pour le potentiel des composés donneurs de NO en ophtalmologie, NCX 470 a été sélectionné pour être développé en interne comme principal candidat médicament successeur dans le glaucome.

La Société a initié une étude clinique de phase 2 avec NCX 470 au troisième trimestre 2018. Il s'agit d'une étude multicentrique de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de réponse de dose, chez des sujets atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. De multiples doses de NCX 470 sont testées versus latanoprost 0,005%. Dans cette étude, les patients répartis dans des sites cliniques aux Etats-Unis sont randomisés selon un ratio 1 :1 :1 :1 et reçoivent l'une des 3 concentrations de NCX 470 (0,021%, 0,042% ou 0,065%) ou le comparateur actif latanoprost 0,005%, avec approximativement 105 patients dans chacun des 4

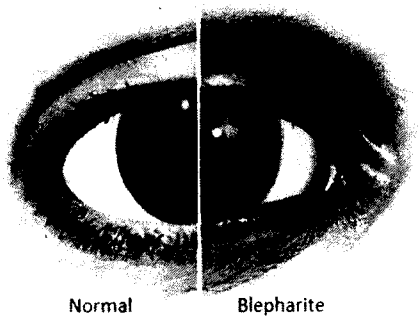
bras. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité de l'étude est la moyenne de la réduction de la PIO diurne par rapport à la valeur de référence après 28 jours de traitement et l'objectif principal de cette étude est d'identifier la dose appropriée de NCX 470 qui serait sélectionnée pour les études cliniques de phase 3. L'étude est dimensionnée pour évaluer à la fois la non infériorité et la supériorité par rapport au latanoprost. Nicox prévoit de communiquer les premiers résultats de cette étude au cours du quatrième trimestre 2019.

NCX 4251

NCX 4251, un autre candidat médicament de Nicox s'appuyant sur une molécule connue, est une suspension innovante, brevetée, de nanocristaux de propionate de fluticasone qui est développée comme premier traitement topique ciblé du bord de la paupière pour des patients présentant des épisodes aigus de blépharite, une pathologie courante de l'œil caractérisée par une inflammation du bord des paupières. NCX 4251 sera administré en application topique à l'aide d'un bâtonnet applicateur sur le bord de la paupière directement à l'endroit de l'inflammation, minimisant ainsi une potentielle pénétration du médicament dans la cornée, laquelle peut provoquer des effets secondaires, tels qu'une augmentation de la pression intraoculaire, identifiés avec les stéroïdes topiques actuels.

À propos de la blépharite

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



La blépharite est souvent associée à d'autres affections comme la sècheresse oculaire, avec une incidence identique ou supérieure à celle de la sécheresse oculaire lors de l'évaluation de patients symptomatiques (incidence de la blépharite 24% versus incidence de la sècheresse oculaire 21%). Les patients souffrant à la fois de blépharite et de sècheresse oculaire semblent attester que l'amélioration de la blépharite conduit à une amélioration de la sècheresse oculaire. Il est difficile d'étudier la blépharite et il n'y a pas d'avis unanime sur la prévalence de cette maladie. Cependant, les études montrent que la blépharite est l'une des affections les plus courantes rencontrées par les cliniciens. En effet, 37% et 47% des patients consultant un ophtalmologiste et un optométriste respectivement, présentent des symptômes de cette maladie[38].

Il n'existe actuellement aucun médicament délivré sur ordonnance approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine spécialement indiqué pour la blépharite, ce qui limite la capacité à estimer sa prévalence et, par conséquent, la taille de ce marché. Parmi les options de traitement figurent des solutions

nettoyantes de la paupière, des stéroïdes ophtalmiques topiques, des antibiotiques ophtalmiques topiques et des combinaisons stéroïdes/antibiotiques ophtalmiques topiques. Selon *IQVIAHealth Analytics*, le chiffre d'affaires annuel aux États-Unis des produits prescrits pour la blépharite sur ces trois dernières options s'élève à un total de plus de 500 millions de dollars[8]. Les études révèlent que les ophtalmologistes considèrent l'activité anti-inflammatoire comme la propriété la plus importante d'un produit dans le choix d'un traitement pour les deux formes de blépharite, ce qui milite en faveur du développement du NCX 4251[38].

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[1, 2], un corticostéroïde couramment utilisé en ophtalmologie. Le propionate de fluticasone est un glucocorticoïde possédant de puissantes propriétés anti-inflammatoires, approuvé dans de nombreuses spécialités médicamenteuses au cours des 20 dernières années pour le traitement d'indications diverses comprenant des affections dermatologiques, la rhinite et l'asthme.

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

L'IND a pris effet et une étude clinique de phase 2, de première administration chez l'homme, randomisée, versus placebo, chez des patients présentant des épisodes aigus de blépharite est prévue dont les premiers résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2019. Cette étude multicentrique de recherche de dose sera conduite aux Etats-Unis. L'objectif principal est d'identifier la dose qui sera utilisée pour les prochaines étapes du développement.

Programmes de recherche

Donneurs d'oxyde nitrique de future génération

La Société concentre ses efforts de recherche sur les pathologies oculaires dans lesquelles l'oxyde nitrique (NO) joue un rôle majeur en tant que modulateur, y compris dans le glaucome et l'hypertension oculaire. La plateforme de recherche de Nicox a généré des composés donneurs de NO de première et de seconde générations, VYZULTA et NCX 470, qui ont démontré une réduction de la PIO, plus importante que celle observée avec les analogues de prostaglandines correspondants, qui est due à la réduction supplémentaire de la PIO provenant du mécanisme d'action du composé donneur de NO. Nicox applique les enseignements clés issus de ses donneurs de NO purs à des groupes donneurs de NO attachés à d'autres classes thérapeutiques de composés non PGA.

Par conséquent, la Société conduit activement des recherches sur des composés donneurs de NO issus de différentes classes chimiques et pharmacologiques, non PGA. Ces recherches portent sur une libération de NO en complément d'un autre mécanisme d'action afin d'améliorer potentiellement leur activité sur la réduction de la PIO. Certaines de ces nouvelles classes d'agents thérapeutiques ciblent directement la voie de drainage primaire par combinaison de la libération de NO avec d'autres mécanismes pharmacologiques. Ces nouvelles classes d'agents thérapeutiques incluent les donneurs de NO stimulateurs de la sGC en collaboration avec Ironwood et les donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5.

En décembre 2018, Nicox a réorienté ses activités de recherche sur ces composés, notamment au travers d'une collaboration de recherche avec Novaliq sur ses donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5. La Société espère pouvoir présenter un candidat non clinique issu de l'un de ces programmes au cours des 18 prochains mois.

Produits licenciés et candidats médicaments

VYZULTA® — produit phare

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). VYZULTA est le premier collyre basé sur une nouvelle approche pour la réduction de la PIO, approuvé depuis 20 ans. VYZULTA a été approuvé en novembre 2017 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire[3]. Bausch + Lomb, un leader de la santé oculaire, possède les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de VYZULTA et commercialise VYZULTA aux Etats-Unis depuis décembre 2017.

Une étude clinique de phase 2 et deux études cliniques de phase 3 ont démontré avec VYZULTA une plus importante réduction de la PIO et un profil de sécurité comparable à celui de deux médicaments actuellement disponibles, le latanoprost et le timolol, pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire[18, 39, 40, 41].

La Société estime qu'il existe un besoin non satisfait de médicaments améliorant la réduction de la PIO dans le marché du glaucome et VYZULTA offre un traitement différent grâce à ses caractéristiques :

- **Réduction supérieure de la PIO** : Dans les études cliniques de phase 3, VYZULTA, administré une fois par jour, a démontré une réduction de la PIO significativement statistiquement plus importante que la solution ophtalmique de maléate de timolol 0,5 % administré deux fois par jour au cours de la journée à trois mois de traitement. Après analyse des résultats regroupés de ces études, la réduction de la PIO à 3 mois de traitement par rapport aux valeurs de base se situait entre 7,5 à 9,1 mmHg pour VYZULTA[42]. Dans l'étude clinique de phase 2 randomisée portant sur 413 sujets, VYZULTA a démontré une réduction de la PIO significativement statistiquement plus importante que celle observée avec la solution ophtalmique de latanoprost 0,005 % après quatre semaines de traitement[18].

- **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 modes d'action distincts modulés par une prostaglandine et au NO.

- **Profil de tolérance favorable** : Dans les études cliniques de phase 3, 562 patients ont reçu du VYZULTA[40]. Administré une fois par jour, le soir, VYZULTA a été bien toléré, sans aucun effet indésirable grave lié à son utilisation.

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[3].

Résultats des études cliniques pivots de phase 3 effectuées par Bausch + Lomb

En janvier 2013, Bausch + Lomb a initié un programme d'études cliniques de phase 3 comprenant deux études randomisées, multicentriques, menées en double insu et en groupes parallèles[39, 41]. Ces deux études, appelées LUNAR et APOLLO, visaient à comparer, chez des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou

d'hypertension oculaire, l'efficacité sur la réduction de la PIO et la sécurité d'emploi de VYZULTA (administré une fois par jour, le soir) avec celles d'une solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5 %, un bêtabloquant adrénergique non sélectif (administré deux fois par jour). Les sujets ont été répartis, selon un ratio de deux pour un, entre le VYZULTA et le timolol. Le critère d'évaluation principal d'efficacité pour ces deux études, qui incluaitt un total combiné de 840 patients, était la réduction moyenne de la PIO mesurée à des heures précises de la journée au cours d'un traitement de trois mois. La PIO a notamment été mesurée à neuf points de mesures : à 8h, 12h puis 16h, à deux semaines, six semaines et trois mois après la randomisation. Les critères d'évaluation secondaires concernaient le pourcentage de sujets atteignant une PIO inférieure ou égale à 18 mmHg de manière constante aux neufs points de mesure, et présentant une réduction de la PIO supérieure ou égale à 25 % de la valeur moyenne de base, constante aux neufs points de mesure. Les études cliniques de phase 3 avaient pour objectif d'étayer le processus d'approbation par la FDA américaine et ont été menées en Amérique du Nord et en Europe[39, 41, 43].

Le principal objectif d'efficacité de non-infériorité statistique de VYZULTA au maléate de timolol 0,5 % basée sur une PIO moyenne, a été atteint dans les deux études de phase 3. Cette réduction moyenne de PIO a également atteint les critères de supériorité statistique sur le timolol, pour la plupart des points de mesure des deux études, à l'exception du premier point d'évaluation de l'étude LUNAR. De plus, dans une analyse croisée des deux études, VYZULTA a montré, après trois mois, une réduction de PIO de l'ordre de 7,5 à 9,1 mmHg par rapport à la valeur moyenne de base. Des résultats positifs ont également été obtenus pour VYZULTA sur plusieurs critères d'évaluation secondaires. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été reporté au cours des deux études cliniques de phase 3 avec VYZULTA[39, 43]. Les résultats de chaque étude sont décrits ci-dessous.

Résultats d'une méta-analyse des études pivots de phase 3 LUNAR et APOLLO, réalisées par Bausch + Lomb[42]

Une méta-analyse des études APOLLO et LUNAR, randomisées, multicentriques, en double insu et groupes parallèles, de non-infériorité, chaque étude comprenant une extension en ouvert de sécurité, a été publiée (Weinreb, 2018). Des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension intraoculaire ont été randomisés (2:1) pour recevoir un traitement avec du latanoprostène bunod (LBN) une fois par jour ou du timolol deux fois par jour pour une durée de 3 mois suivie d'un traitement en ouvert par du LBN pour 3 (LUNAR) ou 9 mois (APOLLO). 92% des 840 patients randomisés ont complété la période d'étude d'efficacité et 88% ont complété la phase d'extension d'étude de sécurité. La pression intraoculaire (PIO) moyenne était significativement plus basse avec le LBN comparé au timolol aux 9 évaluations de la phase d'étude d'efficacité ($P< 0.001$). Une proportion significativement plus importante de patients atteignait une PIO $\leq$ 18mmHg et une réduction de la PIO $\geq$ 25% comparés à l'entrée dans l'étude et aux patients traités par le timolol ($P< 0.001$). La réduction de la PIO observée avec le LBN a été maintenue jusqu'à un an. Les patients qui ont été traités par le timolol, puis par le LBN ont présenté une diminution additionnelle le leur PIO ($P\leq0.009$). Les deux traitements ont été bien tolérés, et il n'y a pas eu de problème de sécurité à long terme associé au traitement par le LBN.

Résultats de l'étude phase 3 APOLLO réalisée par Bausch + Lomb[39]

Sur 420 sujets randomisés, 387 ont terminé la période de suivi de l'efficacité de trois mois (VYZULTA, n=264 ; timolol 0,5 %, n=123). Pour les neuf points de mesure, la PIO moyenne de l'œil étudié était significativement inférieure avec VYZULTA (de l'ordre de 17,8-18,7 mmHg) qu'avec timolol (de l'ordre de 19,1-19,8 mmHg) ($p\leq0,002$). Il s'agissait du critère d'évaluation principal. Pour les 9 points de mesure, la variation de la PIO par rapport aux valeurs de base s'est révélée inférieure avec le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) (de 7,7 à 9,1 mmHg) par rapport au timolol (de -6,6 à -8,0 mmHg), la différence étant statistiquement significative ($p\leq0,002$ pour toutes les mesures). La différence de PIO entre les deux traitements était supérieure à 1 mmHg pour tous les points de mesure. Le pourcentage de sujets atteignant une PIO moyenne inférieure ou égale à 18 mmHg ou présentant une réduction de PIO supérieure ou égale à 25 % aux neufs points de mesure, était supérieur dans le groupe VYZULTA par rapport au groupe timolol (PIO moyenne $\leq$18 mmHg : 22,9 % vs 11,3 %, p=0,005 ; réduction de PIO $\geq$25 % : 34,9 % vs 19,5 %, p=0,001). Parmi les sujets ayant reçu VYZULTA, 13,4 % ont souffert d'un ou plusieurs événements oculaires indésirables

liés au traitement dans l'œil étudié au cours de l'étude en double insu. Pour la majorité d'entre eux, il s'agissait d'irritation oculaire (3,9 %). Pour les sujets ayant reçu du timolol, les effets indésirables les plus courants ont été les irritations oculaires et des douleurs oculaires (2,2 % pour chacun). Aucun élément clinique significatif relatif à la tolérance, à l'acuité visuelle ou aux signes vitaux n'a été signalé.

Dans le cadre de cette étude, après trois mois d'administration quotidienne d'une dose de VYZULTA, celui-ci a montré sa supériorité statistique au regard des critères de supériorité prédéfinis pour l'étude, c'est-à-dire sur le timolol 0,5 % administré deux fois par jours sur des sujets souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, basée sur une PIO moyenne de l'œil étudié, à chacun des neufs points de mesure.

Résultats de l'étude phase 3 LUNAR réalisée par Bausch + Lomb[41]

Sur 420 sujets randomisés, 387 ont terminé la phase d'efficacité de trois mois (VYZULTA, n=259 ; timolol 0,5 %, n=128). La moyenne de la PIO de l'œil étudié était significativement inférieure dans le groupe VYZULTA par rapport au groupe timolol 0,5 %, pour la majorité des points de mesure. Il s'agissait du critère d'évaluation principal. Pour huit des neuf points de mesure, la variation de la PIO par rapport aux valeurs de base était plus importante avec VYZULTA (de -7,5 à -8,8 mmHg) par rapport à timolol (de -6,6 à -7,9 mmHg), la différence étant statistiquement significative ($p \leq 0,025$) pour tous les points de mesure de l'étude, à l'exception du premier (la deuxième semaine, à 8 h, p=0,216). Le pourcentage de sujets présentant une réduction de PIO supérieure ou égale à 25 % aux neufs points de mesure était significativement plus élevé dans le groupe VYZULTA par rapport au groupe timolol (31,0 % vs 18,5 %, p=0,007). Par contre, le pourcentage de sujets présentant une PIO moyenne inférieure ou égale à 18 mmHg n'était pas significativement différent entre les deux groupes (17,7 % vs. 11,1 %, p=0,084). 23,8 % des sujets ayant reçu VYZULTA par rapport à 13,3 % de ceux ayant reçu du timolol ont présenté un ou plusieurs effets oculaires indésirables liés au traitement dans l'œil étudié pendant l'étude en double insu. Dans le cas de VYZULTA, l'effet secondaire le plus fréquent était l'hypérémie conjonctivale (9,0 %), alors que dans le cas de timolol il s'agissait d'irritation oculaire (4,4 %). Aucun élément clinique significatif relatif à la tolérance, à l'acuité visuelle ou aux signes vitaux, n'a été signalé.

Lors de cette étude, VYZULTA administré une fois par jour, le soir, a été bien toléré et a démontré, de manière générale, sa supériorité statistique au regard des critères de supériorité prédéfinis de l'étude, par rapport au timolol 0,5 % administré deux fois par jour sur des sujets présentant des glaucomes à angle ouvert ou de l'hypertension oculaire, basée sur une PIO moyenne de l'œil étudié.

Résultats de l'étude de phase 2 conduite par Bausch + Lomb[18]

Bausch + Lomb a réalisé une étude de phase 2, randomisée, en simple insu (investigateur), appelée VOYAGER, afin de déterminer les doses les plus efficaces de latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) pour la réduction d'une PIO élevée, pour en faciliter le futur développement clinique et comparer directement VYZULTA et la solution ophtalmique latanoprost 0,005 %.

413 patients ont été recrutés dans 23 sites aux États-Unis et en Europe. Les patients ont été randomisés pour recevoir du latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) à différentes concentrations ou de la solution ophtalmique latanoprost 0,005 % une fois par jour, le soir, pendant 28 jours.

L'étude de phase 2 a rempli le critère principal d'efficacité et a présenté des résultats positifs sur un certain nombre de critères secondaires pour les deux doses les plus élevées testées. Le critère principal d'efficacité était la réduction de la PIO diurne moyenne par rapport aux valeurs de base au 28ème jour. Les doses de 0,024 % et 0,040 % ont montré une réduction diurne statistiquement significative supérieure à la valeur moyenne de base $p<0,01$ comparée à la dose de latanoprost 0,005 % au 28ème jour, avec une différence pour la dose 0,024 % qui a dépassé 1 mmHg (statistiquement significative).

La dose la plus efficace, 0,024 % de latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA), a également montré des résultats positifs sur plusieurs critères d'évaluation secondaires, comprenant une réduction

significativement plus importante de la PIO diurne à deux des trois points de mesure au 28ème jour, se traduisant par 42% des patients présentant une réduction de la PIO diurne d'au moins 2 mmHg supplémentaire à celle observée pour latanoprost 0.005%. De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients répondeurs, définis comme les patients ayant atteint une PIO moyenne diurne inférieure ou égale de 18 mmHg, était observé pour latanoprostène bunod 0,024 %, presque 70% au 28ème jour, comparé à moins de 50 % pour le latanoprost 0,005 % (p=0,05).

L'évaluation de la sécurité d'emploi a démontré que le latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA), à des concentrations de 0,006 % à 0,040 %, administré une fois par jour pendant 28 jours, était bien toléré chez les patients, sachant toutefois que le groupe traité à 0,040 % a enregistré un taux de réactions oculaires indésirables liés au traitement légèrement supérieur aux concentrations plus faibles. Le même constat s'applique aux groupes traités au latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA) par rapport à ceux traités au latanoprost. L'hyperémie oculaire (œil rouge), un effet indésirable fréquent dans les cas de traitement hypotensif oculaire, n'a pas présenté de différence substantielle entre les groupes de traitements. Une douleur oculaire locale après instillation, plus fréquente avec les traitements au latanoprostène bunod (le principe actif de VYZULTA), n'a pas affecté l'observance.

Étude de phase 2 supplémentaire effectuée par Bausch + Lomb[44, 45, 46]

Bausch + Lomb a réalisé une étude de phase 2 supplémentaire appelée CONSTELLATION pour étudier l'effet de VYZULTA sur la réduction de la PIO diurne et nocturne sur une période de 24 heures, et notamment la nuit.

Cette étude visait à comparer l'effet de VYZULTA administré une fois par jour, le soir, et du maléate de timolol 0,5 % administré deux fois par jour, sur la réduction de la PIO diurne mesurée sur une période de 24 heures chez des sujets présentant un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Il s'agissait d'une étude ouverte, randomisée et monocentrique, d'une durée de huit semaines et croisée à la quatrième semaine portant sur 25 sujets randomisés, parmi lesquels 21 ont terminé l'étude réalisée à l'Université de Californie de San Diego. Les sujets ont reçu de manière aléatoire soit du VYZULTA une fois par jour, soit du timolol maléate 0,5 % deux fois par jour pendant 4 semaines et ils ont ensuite reçu le traitement alternatif pendant les 4 semaines suivantes. La PIO et la tension artérielle étaient mesurées toutes les deux heures pendant 24 heures, par rapport à la valeur moyenne de base, lors des visites réalisées à la quatrième et de la huitième semaine.

Alors que les deux traitements réduisaient la PIO diurne moyenne en comparaison à la valeur de base (p<0,001), seul VYZULTA réduisait la PIO moyenne nocturne par rapport à la valeur de base (p=0,002). De plus, le traitement par VYZULTA résultait en une pression de perfusion oculaire, ou PPO, significativement supérieure aux valeurs de base pendant la période diurne, comparativement au timolol pendant la période nocturne (p=0,010). Les résultats de PPO pour VYZULTA n'ont pas été significatifs par rapport à ceux du timolol en période diurne et comparés à la valeur de base en période nocturne. Une PPO basse a été considérée comme un facteur de risque dans la progression du glaucome[47, 48, 49]. Dans cette étude, VYZULTA a réduit la PIO sans effets négatifs sur la tension artérielle, conduisant à une PPO plus élevée par rapport à la valeur moyenne de base diurne. VYZULTA a également induit une PPO nocturne plus élevée par rapport à celle du timolol, illustrant l'effet plus restreint du timolol sur la réduction de la PIO combiné à une réduction de la tension artérielle moyenne, bien que cette réduction ne soit pas significative. La capacité de VYZULTA à améliorer la PPO, ajoutée à la réduction continue de PIO sur une période de 24 heures, pourrait présenter des avantages dans la prise en charge des patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Une recherche plus poussée de ces effets au cours d'une étude plus large et présentant une pertinence statistique pourrait s'avérer cette étude ne possédant pas de puissance statistique significative. Raison pour laquelle, Bausch + Lomb ne recherche actuellement pas l'autorisation de VYZULTA pour la réduction de PPO. Par conséquent, Bausch + Lomb ne fera pas la promotion de VYZULTA pour cette indication.

Essais cliniques japonais réalisés par Bausch + Lomb[50, 51]

Bausch + Lomb a initié le développement de VYZULTA au Japon, notamment en réalisant en 2013 une étude clinique de phase 1 appelée KRONUS. Il est estimé qu'une seconde étude de confirmation d'efficacité sera nécessaire pour l'enregistrement de VYZULTA au Japon.

KRONUS était une étude clinique ouverte, portant sur un seul groupe de 24 volontaires de sexe masculin. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'effet de VYZULTA en termes de réduction de la PIO sur une période de 24 heures chez des sujets sains japonais. Un profil de référence sur 24 heures a été défini en mesurant la PIO des deux yeux toutes les deux heures entre 20h et 4h puis de nouveau à 8h, 10h, 12h, puis 16h. La PIO a, par la suite, été mesurée aux mêmes neufs points de mesure après 14 jours de traitement avec VYZULTA administré une fois par jour, en soirée Les résultats ont indiqué que VYZULTA réduisait de manière significative la PIO moyenne des sujets sains japonais à tous les points de mesure sur la période de 24 heures, la PIO étant passée de 13,6 à 10,0 mmHg dans l'œil étudié, soit une réduction de 27 % de la PIO moyenne sur 24 heures.

Ces résultats suggèrent le potentiel de ce composé à apporter une réduction durable de la PIO sur une période de 24 heures à des patients souffrant de glaucome de PIO élevée, mais également chez les patients souffrant de glaucome à PIO normale. Des études avec VYZULTA chez des patients souffrant de glaucome à pression normale s'avèrent justifiées.

Bausch + Lomb a également complété une étude de phase 3 sur la sécurité à long terme, appelée JUPITER, portant sur des patients japonais souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, dont les résultats ont été utilisés en tant que données complémentaires de sécurité dans le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug application*, NDA). Dans cette étude, VYZULTA a été bien toléré et aucun effet indésirable lié au traitement n'a été identifié. De manière générale, 58,5 % des sujets ont présenté au moins un événement oculaire indésirable lié au traitement dans l'œil étudié, et 47,7 % des sujets ont présenté au moins un événement oculaire indésirable lié au traitement dans l'œil étudié. Les événements oculaires indésirables les plus fréquents dans l'œil étudié ont été l'hypérémie conjonctivale (17,7 %), la croissance des cils (16,2 %), des irritations oculaires (11,5 %), des douleurs oculaires (10,0 %), l'hyperpigmentation de l'iris (3,8 %) et la blépharo-pigmentation (3,1 %). Au cours de cette étude, aucun des sujets n'a présenté d'hypérémie conjonctivale sévère à aucun point de mesure. Au-delà de l'évaluation de la sécurité d'emploi, la réduction de la PIO a été évaluée dans cette étude ouverte portant sur un seul groupe de patients japonais atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les résultats ont montré une réduction de la PIO moyenne de 19,6 mmHg (valeur de base) pour l'œil étudié à 15,3 mmHg (22 % de réduction) après 4 semaines de e traitement avec VYZULTA administré une fois par jour, en soirée. Des réductions de la PIO supérieures à 22 % ont été maintenues à toutes les visites jusqu'à 12 mois avec une PIO moyenne de 14,4 mmHg à un an (N=121).

ZERVIATE™

Présentation générale

ZERVIATE (précédement nommé AC-170), nom de spécialité pour la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24%, premier produit de Nicox, est une formulation innovatrice de la cétirizine développée et approuvée pour la première fois pour une application topique oculaire[4]. La cétirizine, principe actif du ZYRTEC®[5], 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[6]. ZERVIATE a été développé en tant que première et unique forme topique oculaire de la cétirizine. En mai 2017, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé la demande

d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application*, NDA) de ZERVIATE pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

En septembre 2017, la Société a conclu un accord de licence exclusive avec Eyevance Pharmaceuticals pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Eyevance prévoit le lancement commercial de ZERVIATE sur le marché américain durant l'été 2019, lancement soumis à la finalisation des activités de fabrication liées à la préparation du lancement commercial et de l'approbation règlementaire, dont certaines sont sous la responsabilité et aux frais de Nicox.

L'efficacité de ZERVIATE a été démontrée dans trois études de phase 3 randomisées, en double-insu et contrôle placebo, utilisant le modèle CAC *(Conjunctival Allergen Challenge)* chez des patients sensibles à la conjonctivite allergique. Le début et la durée d'action ont été évalués dans deux de ces études, et les sujets ayant reçu du ZERVIATE ont montré une réduction du prurit oculaire statistiquement et cliniquement significative par rapport au groupe témoin (véhicule) à 15 minutes et 8 heures après instillation ($p<0,05$)[52].

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

À propos de la conjonctivite allergique

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

Plus de 75 millions de personnes souffriraient de conjonctivite allergique aux États-Unis et l'incidence de la conjonctivite allergique se situerait entre 15 % et 40 %[53]. Selon *IQVIA Health Analytics*[54], le marché annuel aux Etats-Unis des prescriptions pour les traitements de la conjonctivite allergique représente un total d'environ 600 millions de dollars, ce qui n'inclut pas les ventes substantielles sans ordonnance de collyres qui, de l'avis de la Société, sont moins efficaces. Les spécialités sur prescription représentent environ 70% des parts du marché en valeur.

Données cliniques

Comme résumé ci-dessus, l'efficacité de ZERVIATE a été démontrée dans trois études cliniques de phase 3 randomisées, en double-insu par rapport au groupe témoin (véhicule), utilisant le modèle CAC (*Conjunctival Allergen Challenge*) d'Ora Inc. chez des patients sensibles à la conjonctivite allergique, afin d'évaluer le prurit oculaire[52, 55]. Le début et la durée d'action ont été évalués dans deux de ces études, dans lesquelles les sujets ont reçu de manière aléatoire soit du ZERVIATE, soit du véhicule. Les sujets ont été évalués selon une échelle de gravité de prurit oculaire de 0 (aucun prurit) à 4 (prurit incapacitant), et ce à différentes échéances de tests après administration du modèle CAC.

Le tableau ci-dessous présente les données des scores de la moyenne de gravité du prurit oculaire après administration d'un antigène selon le modèle CAC. Une différence d'une unité par rapport au groupe témoin est considérée comme étant un changement cliniquement significatif du score de gravité du prurit oculaire.

	Étude 1				Étude 2			
	15 minutes post traitement		8 heures post traitement		15 minutes post traitement		8 heures post traitement	
Statistiques	ZERVIATE N=50	Véhicule N=50	ZERVIATE N=50	Véhicule N=50	ZERVIATE N=51	Véhicule N=50	ZERVIATE N=51	Véhicule N=50
3 Minute Post-CAC								
Moyen	1,00	2,38	1,76	2,69	1,01	2,54	1,94	2,86
Différence traitement (95 % CI)(1)	-1,38 (-1,72, -1,05)*		- 0,93 (-1,26, -0,61)*		-1,53 (-1,92, -1,15)*		-0,92 (-1,25, -0,58)*	
5 Minute Post-CAC								
Moyen	1,18	2,43	1,85	2,74	1,17	2,51	2,03	2,94
Différence traitement (95 % CI)(1)	- 1,25 (-1,58, -0,91)*		-0,89 (-1,24, -0,54)*		-1,34 (-1,71, -0,97)*		-0,90 (-1,23, -0,57)*	
7 Minute Post-CAC								
Moyen	1,11	2,11	1,54	2,53	1,15	2,23	1,82	2,66
Différence traitement (95 % CI)(1)	-1,00 (-1,35-0,65)*		-0,99 (-1,40, -0,59)*		-1,07 (-1,46, -0,69)*		-0,84(-1,21, -0,48)*	

(1) Les valeurs de différence de traitement correspondent au rapport groupe moyen actif moins groupe témoin à chaque point de mesure post-CAC.
* $p<0,05$

Les sujets ayant reçu du ZERVIATE ont montré une réduction du prurit oculaire statistiquement et cliniquement significative par rapport au groupe témoin (véhicule) à 15 minutes et 8 heures après instillation ($p<0,05$). Au cours de sept études cliniques menées sur des sujets souffrant de conjonctivite allergique ou risquant de développer une conjonctivite allergique, les effets indésirables les plus fréquents sont apparus chez environ 1% à 7% du groupe ayant reçu du ZERVIATE ou du groupe témoin. Ces réactions étaient l'hypérémie oculaire, la douleur au point d'instillation et la réduction de l'acuité visuelle.

NCX 4280

NCX 4280 (précédemment nommé AC-120) est une solution ophtalmique qui cible la réduction de la rougeur oculaire et du gonflement palpébral (ou syndrome des yeux gonflés) dus à la congestion oculaire matinale. La congestion oculaire matinale est une cause de plainte fréquente chez les personnes âgées, en particulier chez la femme, qui a des causes variées. Dans un programme clinique de phase 2, NCX 4280 a montré une réduction statistiquement significative de la congestion oculaire matinale par rapport au groupe témoin. NCX 4280 a démontré une tolérabilité satisfaisante, sans signalisation d'effet indésirable lié au traitement. NCX 4280 est développé par Ora Inc. dans le cadre d'un accord de licence exclusive mondiale afin de poursuivre le programme de développement et d'identifier *in fine* un partenaire commercial. Ora envisage d'avancer le développement du NCX 4280 pour consolider les données d'étude de phase 2 et de redéfinir la procédure règlementaire clinique nécessaire au protocole d'une potentielle d'une étude clinique de phase 3.

6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

6.2.1 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 principe actif de VYZULTA).

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

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

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

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

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

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

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

Eyevance Pharmaceuticals LLC

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

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu d'Eyevance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017. De plus, Nicox pourrait recevoir jusqu'à 40,5 millions de dollars de paiements d'étapes additionnels dont 3 millions de dollars conditionnés à des objectifs réglementaires et à des objectifs de fabrication de court terme. Le paiement des 37,5 millions de dollars restants par Eyevance est lié à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15 %, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE. Nicox est aussi engagée à payer à Eyevance une somme variable, estimée à 627 000 dollars. Ce montant est lié à des coûts de fabrication et résulte d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette somme deviendra exigible lorsque Nicox percevra des paiements de redevances d'Eyevance et sera directement déduite du paiement de ces redevances.

Eyevance a la licence exclusive de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Nicox apporte un soutien à Eyevance dans les activités de fabrication liées à la préparation du lancement commercial comprenant des activités d'augmentation d'échelle de production requises pour la fabrication des unités commerciales et des unités d'échantillon nécessaires au lancement commercial, dont certains éléments sont gérés et payés par Nicox. Eyevance prévoit un lancement commercial de ZERVIATE aux Etats-Unis durant l'été 2019.

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

Fera Pharmaceuticals

En novembre 2015, Nicox a signé 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'un avenant en septembre 2018. 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). Fera prévoit de consulter la FDA américaine au sujet des travaux cliniques requis pour le développement du naproxcinod. Le développement ciblera une maladie rare non divulguée.

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

Le contrat restera en vigueur au plus tard jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial ou jusqu'à l'expiration du dernier brevet couvert par l'accord. Si l'accord arrive à son terme naturel ou en cas de résiliation du fait d'une violation d'une l'obligation substantielle par Nicox, les licences deviendront gratuites et perpétuelles, et Fera aura tous les droits afférents au produit aux Etats-Unis. Dans le cas où Fera, en dépit d'efforts commerciaux raisonnables, n'a pas déposé de dossier d'autorisation de mise sur le marché (New Drug Application, NDA) 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, précliniques, réglementaires, de formulation et de commercialisation) seront attribuées à Nicox ou lui seront octroyées par licence (si l'attribution n'est pas possible).

Naproxcinod, un candidat médicament de la Société, est un candidat anti-inflammatoire non-stéroïdien, ou NSAID, qui est un naproxène donneur d'oxyde nitrique. Le mode d'action double libérant de l'oxyde nitrique fait du naproxcinod, un candidat médicament de la classe des CINOD qui produirait une efficacité analgésique équivalente à celle des NSAID traditionnels, mais avec un profil d'effets secondaires cardiovasculaire et gastro-intestinal amélioré. Nicox a finalisé un vaste programme clinique pour le naproxcinod pour le traitement de l'arthrose, qui comprend notamment trois études de phase 3 chez plus de 2700 patients. Nicox a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (NDA) 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 exigeait des données supplémentaires substantielles sur la sécurité d'emploi à long terme du produit.

Ironwood Pharmaceuticals

En juin 2018 Nicox a débuté une collaboration de recherche avec Ironwood dans le but d'associer l'expertise d'Ironwood dans l'enzyme guanylate cyclase soluble (sGC) à la plateforme de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) brevetés de Nicox, afin de générer des composés innovants et d'identifier de potentielles nouvelles thérapeutiques pour le traitement de certaines pathologies ophtalmiques.

En vertu de cet accord de collaboration de recherche, chacune des deux sociétés assumera à ses propres frais engagés pour les activités réalisées dans le cadre de l'accord. En fonction du résultat de la collaboration de recherche, Nicox et Ironwood pourraient entamer des discussions pour poursuivre le développement de tout autre candidat médicament identifié.

Novaliq

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de collaboration de recherche avec Novaliq GmbH pour le développement de nouvelles formulations ophtalmiques topiques des donneurs d'oxyde nitrique (NO) inhibiteurs de la PDE-5 de Nicox utilisant la technologie non aqueuse EyeSol® de Novaliq pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO). Dans le cadre de cette collaboration, Novaliq développera et caractérisera de nouvelles formulations pour un ensemble de nouvelles entités chimiques donneuses de NO inhibitrices de la PDE-5, sélectionnées pour leur potentiel, utilisant la technologie EyeSol®. Si les résultats sont favorables, Nicox testera les nouvelles formulations ophtalmiques topiques de donneurs de NO inhibiteurs de la PDE-5 pour évaluer l'activité de réduction de la PIO dans des modèles non cliniques éprouvés. La propriété intellectuelle issue de la collaboration sera détenue conjointement.

Ocumension Therapeutics

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament, NCX 470, pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Ocumension prévoit de mener des études cliniques supplémentaires pour l'approbation réglementaire de NCX 470 sur le marché chinois. Toutes les activités de développement seront supervisées par un Comité de Développement Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais.

Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra 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 pourrait également 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.

Ora

En janvier 2016, Nicox a conclu avec Ora, leader mondial de la recherche clinique et de produits ophtalmiques, un accord de licence allouant à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation du NCX 4280, son candidat médicament innovant pour la réduction de la rougeur oculaire et le gonflement palpébral dus à la congestion oculaire matinale.

Selon les termes du contrat de licence exclusif mondial, Ora prend en charge toutes les activités de développement et finance ce programme au travers de sa branche d'investissement, grâce à laquelle les produits de clients et de partenaires sont incubés et voient l'avancement de leur développement dans le but de le finaliser et de trouver un partenaire commercial. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique de phase 2 de NCX 4280 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation du NCX 4280 par la FDA américaine, Nicox recevrait d'Ora un paiement d'étape de 10 millions de dollars. De plus, Nicox pourrait recevoir 12,5% de l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence potentiel. Si Ora ou ses filiales vendent des produits sous licence, Nicox pourrait recevoir un pourcentage sur les ventes nettes de ces produits. Sur la base d'une soumission de dossier déposé par Ora pour

obtenir une autorisation des instances concernées en Allemagne, au Royaume Uni, en France, en Italie et en Espagne, afin de commercialiser un produit sous licence, Nicox aurait un droit prioritaire de négociation pour commercialiser et vendre des produits sous licence de manière exclusive dans ce pays. Nicox n'a pas d'autres engagements financiers dans le cadre de cet accord.

L'accord de licence avec Ora restera en vigueur, dans chaque pays du territoire considéré individuellement, jusqu'au dixième anniversaire du lancement commercial de NCX 4280 ou jusqu'à expiration du dernier brevet couvert par l'accord dans le dit pays. Sauf en cas de résiliation anticipée, à l'expiration de l'accord, les licences sont intégralement payées et irrévocables. Ora peut mettre fin à l'accord à tout moment moyennant un préavis de 90 jours. Chaque partie peut mettre fin à l'accord en cas de persistance d'une violation d'une obligation substantielle avec un préavis de 90 jours. En cas de rupture anticipée de l'accord, Ora pourrait terminer les travaux en cours, sous réserve du paiement de toute redevance ou de droits de sous-licence dus en vertu de l'accord. En cas de résiliation anticipée de l'accord ou de résiliation résultant de la violation par Ora d'une obligation substantielle, Ora devra retourner l'ensemble des droits licenciés ainsi que toutes les données générées à Nicox. En cas de résiliation résultant de la violation par Nicox d'une obligation substantielle, les droits relatifs à toutes les améliorations développées par Ora seraient acquis à Ora. Dans tous les cas de figure, Ora conserve ses droits de propriété intellectuelle préexistants à l'accord et toutes les inventions relatives aux modèles cliniques, aux échelles de production, aux essais cliniques que Nicox pourrait utiliser dans le cadre des procédures réglementaires. Toutefois pour les essais cliniques, un contrat préalable avec Ora serait nécessaire.
En cas de résiliation de l'accord pour toute cause autre qu'une violation par Ora d'une obligation substantielle, les sous-licences consenties par Ora demeureront en vigueur tant que ces sous-licences ne comportent pas à la charge de Nicox des obligations excédant celles du contrat de licence principal.

Pfizer

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

VISUfarma

Conformément au partenariat signé en août 2016 avec VISUfarma, une société pharmaceutique privée pan-européenne, spécialisée en ophtalmologie, créée par GHO Capital, Nicox a transféré ses opérations commerciales Nicox Pharma SNC (et ses filiales, Nicox Farma S.r.l. et Laboratoires Nicox), ainsi que certains actifs et droits de Nicox SA, à VISUfarma. Cette transaction a valorisé les opérations commerciales européennes et internationales de la Société, son portefeuille de produits et ses programmes en développement à un stade avancé pour l'Europe, à un maximum de 26 millions d'euros. Nicox a transféré les droits afférents aux produits et aux marques (ou, le cas échéant, les accords correspondants) à VISUfarma, y compris les droits attachés à son

portefeuille commercial de produits en ophtalmologie et les droits pour certains candidats au développement en Europe. En échange de ces actifs, Nicox a reçu 9 millions d'euros en numéraire et 12 millions d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt.

En septembre 2017, Nicox et VISUfarma ont amendé certaines dispositions de l'accord de partenariat. Selon les termes de l'accord amendé, VISUfarma et Nicox sont convenus de modifier les conditions relatives au paiement d'étape potentiel de 5 millions d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt. En vertu de cet amendement, Nicox a reçu un montant additionnel de 1,65 million d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt, le total du prix étant de 22,65 millions d'euros contre 21 millions d'euros à l'origine. Désormais, Nicox pourrait recevoir un paiement d'étape pouvant atteindre 3,35 millions d'euros sous forme d'actions et d'obligations portant intérêt si certains objectifs commerciaux sont atteints par VISUfarma. Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation réglementaire de NCX 4240 en Europe. Nicox conserve les droits de développement du NCX 4240 aux États-Unis et au Japon. Cependant, la Société ne prévoit pas de s'engager dans cette voie et il n'y a pas de garantie que ce programme soit poursuivi davantage. Par la suite, Nicox et VISUfarma sont convenus que Nicox ne sera plus responsable de la réalisation du développement et de l'approbation règlementaire d'Azasite en Europe. Enfin, Nicox a fait un paiement unique en numéraire de 479 000 euros à VISUfarma. En tant qu'actionnaire minoritaire, la Société dispose d'un siège au conseil d'administration de la nouvelle société que Nicox n'occupe pas actuellement, sans aucune renonciation à son droit.

6.2.2 Autres partenariats stratégiques

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

6.2.3 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 dans ce document, à la section « Facteurs de risque ».

6.2.4 Propriété Intellectuelle

La propriété intellectuelle est cruciale pour les activités de la Société. Nicox met tout en œuvre pour la protéger, en obtenant et en conservant la protection de ses brevets aux Etats-Unis et à l'International pour ses candidats médicaments en développement et pour d'autres inventions qui sont importantes pour son activité. Nicox fait également 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 que la Société ne considère pas appropriés pour une protection propriétaire. 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. Ces risques sont exposés plus en détail dans ce document, à la section « Facteurs de risque ».

Le portefeuille de brevets et de demandes de brevets de Nicox couvre de nombreux produits. Nicox possède des brevets délivrés portant sur des produits couvrant une large gamme de médicaments donneurs d'oxyde nitrique et ses principaux candidats médicaments. Nicox 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 stéroïdiens et non-stéroïdiens, des prostaglandines, des inhibiteurs d'angiotensine et des donneurs d'oxyde nitrique. Le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société comprend également des licences de brevets pour des actifs commercialisés ou en développement. La Société a également déposé des demandes d'enregistrement d'un certain nombre de marques déposées dans plusieurs pays, dont la France et les États-Unis.

Au 31 décembre 2018, le portefeuille de brevets de la Société comprenait 210 brevets délivrés et 54 demandes de brevets et 3 demandes de brevets dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Aux Etats-Unis, le portefeuille de brevets de la Société comprend 39 brevets délivrés et 8 demandes de brevets, ainsi qu'une demande de brevet dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). De plus, 12 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 9 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB. Les dépenses relatives aux brevets du Groupe Nicox se sont élevées à 503 361 euros en 2017 et à 365 409 euros en 2018.

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 cette extension est liée au temps consacré à l'examen réglementaire du médicament. Comme indiqué dans le document, l'extension de la protection d'un brevet est liée à la durée entre l'ouverture d'un dossier d'IND (*Investigational New Drug*) et la soumission d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (*New Drug Application,* NDA)et la durée pendant laquelle le brevet fait l'objet d'une revue réglementaire. L'extension ne peut aller au-delà d'un maximum de 14 ans à compter de la date d'approbation du produit et seul un brevet applicable à un médicament approuvé peut faire l'objet d'une telle extension. Des dispositions similaires existent en Europe et dans d'autres juridictions étrangères. La Société anticipe qu'elle demandera à l'avenir une extension de la protection par brevet pour un ou plusieurs produits approuvés par la FDA ou par d'autres autorités réglementaires, le cas échéant. Cependant, rien ne garantit que les autorités responsables, y compris la FDA américaine, valideront les arguments de la Société en faveur de telles prolongations, ni, si ces extensions sont accordées, leur durée.

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

au cours de son emploi au sein de la Société ou à partir de l'utilisation d'informations confidentielles de la Société relèvent de la propriété exclusive de Nicox.

6.3 Concurrence

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

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

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

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

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

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

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

6.3.2 Concurrents du VYZULTA, du NCX 470 et d'autres candidats médicaments pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO)

Les analogues de prostaglandines, dont les principaux produits de spécialité sont le LUMIGAN (solution ophtalmique de bimatoprost) 0,01 % et 0,03 % d'Allergan et le TRAVATAN Z (solution ophtalmique de travoprost) 0,004 % de Novartis (Alcon), et le médicament générique phare, le latanoprost, représentent plus de 50 % des prescriptions pour des médicaments réduisant la pression intraoculaire (PIO). Les autres produits sont des agonistes alpha, des bêta-bloquants et des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, dont la plupart sont disponibles sous forme générique ou de spécialité. Rhopressa (solution ophtalmique de netarsudil) 0,02 %, un inhibiteur de la Rho kinase, a été récemment approuvé et lancé aux Etats-Unis par Aerie Pharmaceuticals. Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe a été déposée pour Rhopressa. 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 sera lancé aux Etats-Unis par une filiale de Sun Pharmaceuticals Industries, Ltd.

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 et au-delà (excluant les génériques des produits approuvés existants).

- *Aerie Pharmaceuticals, Inc.* a déposé un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour Roclatan, une combinaison fixe de son inhibiteur de Rhokinase et de latanoprost pour la réduction de la PIO. La date PDUFA est fixée au 14 mars 2019.
- *Allergan, Inc.* conduit actuellement une étude clinique de phase 3 aux Etats-Unis portant sur la libération prolongée du bimatoprost (*bimatoprost Extended Release*), un implant intraoculaire biodégradable composé de PGA et d'une matrice polymère biodégradable, pour la réduction de la PIO. Allergan a récemment communiqué des résultats positifs de l'étude de phase 3 pour cette forme injectable à libération prolongée de bimatoprost.
- *Glaukos* mène le développement clinique actuellement au stade d'étude de phase 3 de l'insert ou de l'implant iDose, un insert métallique non biodégradable placé à l'avant de l'œil au cours d'une intervention chirurgicale au bloc opératoire, et qui sécrète également du travoprost.
- *Laboratorios Sophia S.A.de C.V.* conduit actuellement une étude clinique de phase 3 pour PRO-067, une formule de latanoprost contenant de la cyclodextrine visant à améliorer la stabilité des formules actuellement disponibles du latanoprost.
- *Ocular Therapeutix, Inc.* conduit actuellement 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.

- *Santen* a développé DE117, un agoniste EP2 pour la réduction de la PIO qui a été approuvé au Japon sous le nom de spécialité EYBELIS.
- *Senju* conduit actuellement une étude clinique de phase 3 pour SJP0125 au Japon.

6.3.3 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 avec des concentrations différentes. En janvier 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a approuvé Pazeo (solution ophtalmique de chlorhydrate olopatadine) 0,7 % pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques.

- *Aldeyra Therapeutics, Inc.,* développe réproxalap (ADX102) actuellement en études cliniques de phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique.
- *Ocular Therapeutix, Inc.* développe Dextenza, un bouchon lacrymal de dexaméthasone, actuellement en études cliniques de phase 3 pour le traitement de la conjonctivite allergique.

Blépharite

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé spécifiquement pour la blépharite, même si certains médicaments, en particulier les stéroïdes sont connus pour être utilisés pour le traitement de l'inflammation de la conjonctive palpébrale (paupière).

- Sun Pharma développe DexaSite (ISV-305), un collyre en gel de dexaméthasone ciblant le traitement de la blépharite, actuellement en étude clinique de phase 3.

6.3.4 Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique

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

- *Bellerophon Therapeutics, Inc.* développe actuellement INOpulse, un produit avec un dispositif donneur d'oxyde nitrique aux Etats-Unis pour le traitement de diverses pathologies liées à l'hypertension pulmonaire.
- *Edixomed* développe actuellement une formule *in-situ* d'oxyde nitrique pour le traitement des plaies, en dermatologie, en soins intensifs, administrée par voies respiratoires et transdermiques.
- *Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.* commercialise au Japon HYPADIL Kowa, solution ophtalmique à 0,25 % pour le traitement du glaucome et de l'hypertension intraoculaire. Le principe actif de ce médicament est le nipradilol, un alphabloquant et bétabloquant adrénergique avec action de libération d'oxyde nitrique.
- *Mallinckrodt PLC* commercialise INOmax aux Etats-Unis, un produit à base d'oxyde nitrique gazeux pour le traitement de l'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né.
- *Novan Therapeutics* développe actuellement des composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de l'acné, des infections virales, de l'onychomycose et des maladies inflammatoires de la peau. Leur programme le plus avancé est en phase 3.
- *Synzyme Technologies* développe actuellement des molécules cages d'oxyde nitrique pour le traitement

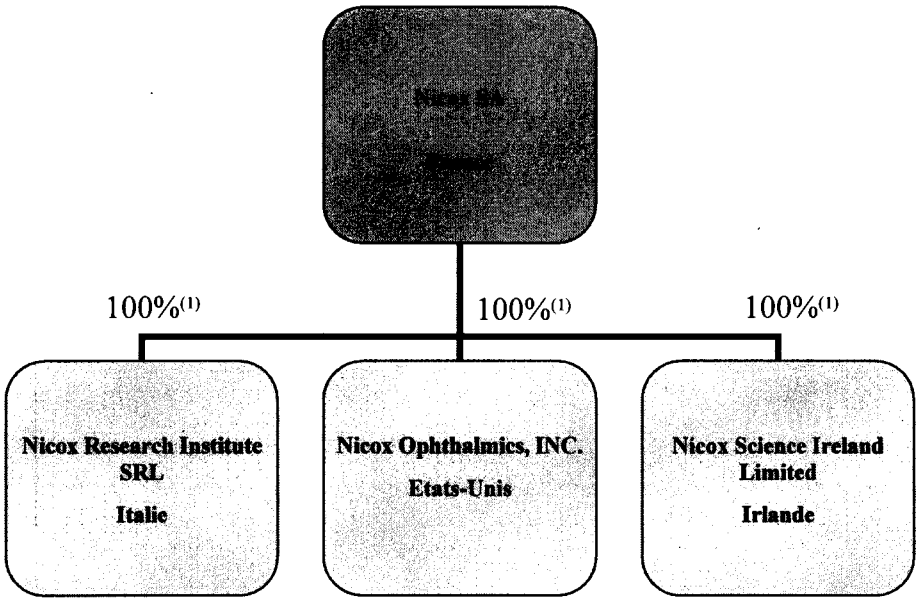
de l'altération grave de la circulation sanguine.

- *Topadur* développe actuellement un inhibiteur PDE5 donneur d'oxyde nitrique visant à accélérer la cicatrisation des plaies chroniques.
- *Zylo Therapeutics* développe actuellement des systèmes d'administration de médicaments transdermiques incluant de l'oxyde nitrique.
- *Vast Therapeutics* développe actuellement un système de libération de NO local et contrôlé via des macromolécules pour le traitement d'infections respiratoires sévères chez les patients atteints de fybrose cystique.

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.

7. ORGANIGRAMME

7.1 Description du Groupe Nicox



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

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

Nicox S.A. détient par ailleurs une participation minoritaire dans une société qui détient les droits et produits transférés dans le cadre de la transaction avec GHO capital.

7.2 Description des filiales du Groupe

7.2.1 Nicox S.A.

Drakkar 2 – Bât D
2405 route des Dolines – CS 10313
Sophia Antipolis – 06560 Valbonne – France

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

7.2.2 Nicox Ophthalmics Inc.

15 TW Alexander Drive
NC 27709 – Durham – États-Unis d'Amérique

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

7.2.3 Nicox Research Institute Srl

Via Ludovico Ariosto, 21
20091 Bresso – Milan – Italie

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

7.2.4 Nicox Science Ireland Limited

Riverside One,
Sir John Rogerson's Quay,
D02 X576 – Dublin 2 – Irelande

Nicox Science Ireland Limited est une société sans employés, constituée le 3 juillet 2014, qui détient certains brevets pour le Groupe Nicox.

8. PROPRIETES IMMOBILIERES, USINES ET EQUIPEMENTS

8.1 Immobilisations corporelles

Une description des immobilisations corporelles de la Société et du groupe figure dans la note 2.2 des comptes sociaux et dans la note 4.6 des comptes consolidés.

Il est précisé que la Société n'est pas propriétaire de son siège social.

8.2 Informations environnementales

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.

9. EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIÈRE ET DU RÉSULTAT

Les états financiers consolidés de 2018, arrêtés par le Conseil d'administration le 5 mars 2019, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

L'évolution du périmètre de consolidation du Groupe est décrite en note 27 des comptes consolidés.

9.1 État consolidé du résultat global

En août 2016, Nicox a transféré ses opérations commerciales européennes et internationales à VISUfarma B .V. filiale de GHO Capital. Les opérations subséquentes à ce transfert en 2017 ont été reclassées sur la ligne activités abandonnées du résultat global.

9.1.1 Résultat opérationnel

Les frais généraux et administratifs et les frais de recherche et développement se sont élevés à € 25,8 millions en 2018 contre € 19,6 millions en 2017. Les frais de développement en 2018 incluent principalement des activités précliniques et cliniques pour le NCX470 et des activités précliniques pour le NCX4251. Les frais de développement en 2017 étaient dédiés principalement aux activités précliniques des projets NCX470 et NCX4251.

La variation de la juste valeur des contreparties éventuelles s'élevait à zéro en 2018 contre (€ 1,0) million de charges en 2017 et correspondait à la variation de la juste valeur des compléments de prix à payer en actions aux anciens actionnaires de la société Aciex, (désormais Nicox Ophthalmics Inc.). Ces compléments de prix étaient conditionnés à des étapes règlementaires.

Le Groupe a généré une perte d'exploitation de € 20,7 millions en 2018, contre € 18,5 millions en 2017.

9.1.2 Impôt

Le Groupe a enregistré une charge d'impôt de € 0,11 million en 2018 contre un produit d'impôt de € 10,8 millions en 2017. Le produit d'impôt de 2017 correspondait à un ajustement des impôts différés passifs reconnus au moment de l'allocation du prix d'achat de la société Aciex. Cet ajustement fait suite à la réforme fiscale américaine votée en décembre 2017.

9.1.3 Perte nette totale pour la période

Nicox a enregistré une perte nette au titre des activités poursuivies de €18,4 millions en 2018, contre €8,3 millions en 2017. La perte nette en 2017 avait été significativement impactée par des ajustements sans effet sur la trésorerie qui concernaient principalement les impôts différés passifs de la filiale américaine.

9.2 État consolidé de la situation financière

Les actifs incorporels s'élèvent à € 71,4 millions à la fin de l'année 2018 contre € 68,2 million à la fin de l'année 2017 et sont principalement constitués de la propriété intellectuelle du programme en développement NCX4251 et du médicament ZERVIATE dont l'enregistrement a été accordé par la FDA en 2017. La variation des actifs incorporels en 2018 est exclusivement liée à la variation du cours de change de l'euro contre le dollar américain. Au 31 décembre 2018, la trésorerie, les équivalents de trésorerie du Groupe sont de € 22,1 millions contre € 41,4 millions au 31 décembre 2018.

Les impôts différés passifs s'élèvent à € 16,4 millions aux 31 décembre 2018 contre € 15,6 millions en 2017 et correspondent exclusivement aux impôts différés sur les actifs incorporels reconnus dans le cadre de l'allocation du prix payé pour l'achat de Aciex en 2014. La diminution de l'impôt différé passif en 2017 a fait suite à la réforme fiscale américaine votée en 2017, doublée d'un effet de change euro dollars.

Les produits différés s'élèvent à € 1,3 millions en 2018 contre € 4,2 millions en 2017 et correspondent au reliquat du premier paiement perçu en 2017 du partenaire Eyevance d'un montant de $ 6 millions destiné à

couvrir les activités de fabrication de ZERVIATE préalablement au lancement commercial du produit prévu à l'été 2019.

9.3 Principales données financières consolidés

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT GLOBAL

	2018	2017
Chiffre d'affaires des collaborations	**4 717**	**15 080**
Paiement de redevances	(690)	(12 775)
Chiffre d'affaires net	**4 027**	**2 305**
Frais de recherche et développement	(16 331)	(9 750)
Frais administratifs	(9 506)	(9 869)
Autres produits	1 786	987
Autres charges	(644)	(1 207)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**(20 668)**	**(17 534)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	-	(984)
Résultat opérationnel	**(20 668)**	**(18 518)**
Produits financiers	2 461	1 314
Charges financières	(71)	(1 908)
Résultat financier net	**2 390**	**(594)**
Résultat avant impôt des activités poursuivies	**(18 278)**	**(19 112)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	(113)	10 815
Résultat après impôt des activités poursuivies	**(18 391)**	**(8 296)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	-	4 678
Perte nette de la période	**(18 391)**	**(3 618)**
Attribuables aux propriétaires de la Société	(18 391)	(3 618)
Résultat par action	**(0,62)**	**(0,13)**
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	(0,62)	(0,31)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)	-	0,17

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT GLOBAL

ACTIFS	2018	2017[1]
Actifs non courants		
Goodwill	25 359	24 211
Immobilisations incorporelles	71 397	68 155
Immobilisations corporelles	269	158
Autres actifs financiers non courants	15 473	13 990
Total actifs non courants	**112 498**	**106 614**
Actifs courants		
Clients	616	44
Subventions publiques à recevoir	1 247	948
Autres actifs courants	691	523
Charges constatées d'avance	1 479	1 381
Trésorerie et équivalents de trésorerie	22 059	41 394
Total des actifs courants	**26 092**	**44 290**
TOTAL DES ACTIFS	**138 590**	**150 804**

PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres		
Capital social	29 719	29 459
Prime d'émission	510 683	510 942
Réserve de conversion	6 697	3 973
Actions propres	-	-
Déficit cumulé	(433 445)	417 607)
Total des capitaux propres	**113 653**	**126 767**
Passifs non courants		
Passifs financiers non courants	54	26
Impôts différés	16 373	15 631
Provisions	441	401
Total passifs non courants	**16 868**	**16 059**
Passifs courants		
Passifs financiers courants	31	24
Dettes fournisseurs	4 281	1 929
Produits différés	1 256	4 184
Provisions	76	40
Autres passifs courants	2 425	1 801
Total passifs courants	**8 069**	**7 978**
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES	**138 590**	**150 804**

(1)*Le Groupe a appliqué rétrospectivement IFRS9 le 1er Janvier 2018 et a estimé en conséquence une perte de crédit attendue sur son prêt sur VISUfarma. Le Groupe a déprécié la valeur de ce prêt de 1,4 million d'euros et retraité les lignes "Autres actifs financiers non-courants" et "déficit cumulé" au 31 décembre 2017 dans l'état consolidé de la situation financière (voir note 4).*

9.4 Principales données financières pour Nicox S.A. : Bilan

ACTIF	Brut	Amortissements &provisions	Net exercice 2018 [12mois]	Net exercice 2017 [12mois]
Frais d'établissement	58 278	58 278		
Frais de développement	50 000	45 425	4 575	14 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2 231 186	2 225 162	6 024	14 383
Immobilisations incorporelles	**2 339 464**	**2 328 865**	**10 599**	**28 958**
Immobilisations corporelles	**687 222**	**660 229**	**26 994**	**67 086**
Participations	55 699 803		55 699 803	55 699 803
Autres immobilisations financières	16 912 172		16 912 172	15 361 972
Immobilisations financières	**72 611 975**		**72 611 975**	**71 061 774**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE	**75 638 661**	**2 989 093**	**72 649 568**	**71 157 818**
Créances clients et comptes rattachés	605 779		605 779	44 487
Autres créances	30 554 317	885 315	29 669 002	21 091 969
Disponibilités	21 276 143		21 276 143	37 374 920
Charges constatées d'avance	505 792		505 792	687 054
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT	**52 942 031**	**885 315**	**52 056 716**	**59 198 430**
Ecarts de conversion actif	498 760		498 760	1 223 066
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION	**498 760**		**498 760**	**1 223 066**
TOTAL DE L'ACTIF	**129 079 452**	**3 874 408**	**125 205 043**	**131 579 314**

Bilan (suite)

PASSIF			Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Capital social			29 718 920	29 459 338
Primes d'émission			502 027 405	502 286 988
Réserves Réglementées			0	0
Report à nouveau			(412 460 071)	(405 671 887)
Résultat de l'exercice			(10 152 856)	(6 788 184)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES			**109 133 398**	**119 286 254**
Provisions pour risques			574 760	1 269 066
Provisions pour charges			441 380	394 764
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES			**1 016 140**	**1 663 830**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES			-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit				
Emprunts et dettes financières divers			11 188 014	8 424 664
Dettes fournisseurs & comptes rattachés			2 574 870	1 017 258
Dettes fiscales & sociales			1 288 336	1 187 309
Produits constatés d'avance			0	0
TOTAL DES DETTES			**15 051 220**	**10 629 230**
Ecart de conversion Passif			**4 285**	**0**
TOTAL DU PASSIF			**125 205 043**	**131 579 314**

COMPTE DE RESULTAT	Export	Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Ventes de marchandises			
Production vendue (services)		582 466	15 352 442
CHIFFRE D'AFFAIRES		**582 466**	**15 352 442**
Subvention d'exploitation			
Redevances pour concessions de brevet		4 717 496	
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges		853 608	665 644
Autres produits - redevances pour concessions de brevet		50 767	346 992
PRODUITS D'EXPLOITATION		**6 204 337**	**16 365 078**
Autres achats et charges externes		(14 945 131)	(11 127 105)
Impôts, taxes et versements assimilés		(85 419)	(120 126)
Salaires et traitements		(2 189 774)	(2 030 263)
Charges sociales		(1 122 567)	(1 260 689)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(70 282)	(106 991)
Dotations aux provisions sur immobilisations		0	0
Dotations aux provisions sur créances		(885 315)	(827 854)
Dotations aux provisions pour risques & charges		(76 616)	(6 000)
Autres charges		(1 129 470)	(13 576 043)
CHARGES D'EXPLOITATION		**(20 504 548)**	**(29 055 070)**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(14 300 211)**	**(12 689 992)**
Produits financiers de participations			
Autres intérêts et produits assimilés		1 996 039	1 535 728
Reprises sur provisions et transferts de charges		1 223 066	0
Différences positives de change		883 369	2 557
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement		0	185 170
Dotations financières aux amortissements et provisions		(498 760)	(1 223 066)
Intérêts et charges assimilées		(34 619)	(37 220)
Différences négatives de change		(306 672)	(377 806)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement		0	(37 307)
RESULTAT FINANCIER		**3 262 423**	**48 055**

RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		(11 037 788)	(12 641 937)
COMPTE DE RESULTAT (suite)	**Export**	**Exercice 2018 [12 mois]**	**Exercice 2017 [12 mois]**
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion		44 880	
Produits exceptionnels sur opérations en Capital		0	1 650 000
Reprises sur provision et transfert de charges		0	4 274 008
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		0	(485 493)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital		0	(140 691)
RESULTAT EXCEPTIONNEL		**44 880**	**5 297 824**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)		(840 078)	(555 929)
TOTAL DES PRODUITS		10 351 692	24 012 540
TOTAL DES CHARGES		(20 504 548)	(30 800 724)
PERTE		**(10 152 856)**	**(6 788 184)**

9.5 Informations sur les délais de paiement des clients / fournisseurs

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

Le solde des dettes à l'égard des fournisseurs, au 31 décembre 2018, est présenté ci-après par date d'échéance :

	Factures reçues non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu						Factures émises non réglées à la date de clôture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement												
Nombre de Factures Concernées	77					**77**	6					**6**
Montant total TTC des factures concernées	717 638	14 996	-	-1 800	18 701	**749 535**	5 136	-	-	-	24 910	**30 047**
Pourcentage du Montant total TTC des achats de l'exercice	6,02%	0,13%	0,00%	-0,02%	0,16%	**11 930 657**						
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC de l'exercice							0,12%	0,00%	0,00%	0,00%	0,59%	**4 216 074**
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre des Factures					2	**2**					2	**2**
Montant des Factures					8 698	**8 698**					24 910	**24 910**

10. TRESORERIE ET CAPITAUX

Informations sur les capitaux de la Société

10.1 Financement par le capital

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

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

En 2017, Nicox a conclu un accord de licence pour les droits de ZERVIATE aux Etats-Unis avec la société Eyevance et a reçu à ce titre un premier paiement de $6 million et pourrait recevoir dans le futur des paiements conditionnés assis sur des objectifs règlementaire et commerciaux pouvant s'élever jusqu'à $40,5 millions ainsi que des redevances de 8 à 15%.

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

Les paiements d'étapes et les redevances à reconnaitre en 2018 au titre des accords Bausch + Lomb Eyevance et Ocumension ne permettront pas de couvrir les dépenses opérationnelles de la société.

Au 31 décembre 2018, la trésorerie, les instruments financiers à court terme et les équivalents de trésorerie consolidés du Groupe s'élevaient à € 22,1 millions contre € 41,4 millions au 31 décembre 2017. En Janvier 2019, la Société a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019.

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

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

TYPES D'OPÉRATIONS	1996	1997	1999	2001	2004	2006	2007	2009	2015	2016	2017	Total
Capital Risque	2,0	6,3										8,3
Introduction en Bourse (Paris)			33,2									33,2
Offre				59,3			129,7	69,9				258,9
Private investment in public entity (PIPE)					26,0	45,5		30,5	27,0	18,0	26,25	173,25
Private investment in public entity (PIPE) - Pfizer							15,0					15,0
TOTAL	**2,0**	**6,3**	**33,2**	**59,3**	**26,0**	**45,5**	**144,7**	**100,4**	**27,0**	**18,0**	**26,25**	**488,65**

10.2 Flux de trésorerie

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

10.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.

En 2018, les flux de trésorerie nets résultants de l'activité s'élèvent à €(19,1) millions contre €(12,4) millions en 2017. L'augmentation des flux liés aux activités opérationnelle reflète les investissements significatifs réalisés par la Société dans ses deux principaux programmes de développement NCX 470 et NCX 4251.

10.2.2 Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.

Les flux de trésorerie liés à des activités de financement s'élèvent à €(0,3) contre €(0,1) millions en 2017.

10.2.3 Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.

En 2018, il n'y a pas eu de flux de trésorerie liés aux activités de financement. En 2017, les flux de trésorerie liés aux activités de financement se sont élevés € 25,1 millions et provenaient principalement d'une augmentation de capital réalisée en Août 2017 auprès d'une catégorie spécifique d'investisseurs.

10.3 Conditions d'emprunt et structure de financement

En janvier 2019 Nicox a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de Nicox. Il

s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang a un taux d' intérêt de 9,25%, garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox SA notamment des brevets relatifs au produit Vyzulta, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics Inc ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à €100 000. Dans le contexte de ce financement, Kreos a reçu 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société

10.4 Restrictions à l'utilisation des capitaux

Les suretés apportées en garantie de l'emprunt ci-dessus décrit pourraient restreindre l'utilisation des capitaux de la Société si celle-ci faisait défaut dans le contexte du remboursement de cet emprunt. Le cas échéant cette restriction pourrait influer négativement sur la bonne conduite des activités de la Société (voir section 4.1.6).

10.5 Sources de financement attendues pour financer les immobilisations corporelles et les projets d'investissement

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

11. RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT, BREVETS ET LICENCES

11.1 Recherche et développement

Les programmes de recherche et développement du Groupe sont décrits à la section 6.1.5 du Document de Référence.

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

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2018 76.2% des dépenses globales de recherche et de développement de la Société.

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

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

(en milliers d'euros)	R&D	Poids des dépenses R&D sur le total des dépenses administratives et R&D (en pourcentage)
2018	16 331	63%
2017	9 750	49%
2016	12 168	59%

11.2 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 4.1 du Document de Référence traitant des

facteurs de risque liés à la protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle.

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

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

11.3 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 2018, le portefeuille de brevets de la Société comprenait 210 brevets délivrés, 54 demandes de brevets en instance et 3 demandes de brevets dans le cadre du Patent Cooperation Treaty (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de la Société comprend 39 brevets délivrés et 8 demandes de brevets. De plus, 12 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 9 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB. Le tableau ci-dessus résume la situation de notre portefeuille de brevets.

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

En Europe, un brevet couvrant le latanoprostene bunod a été délivré en février 2016 et validé dans 36 Etats de l'EPC (European Patent Convention), ce brevet assurera une protection jusqu'en 2024. Une demande d'extension de la protection d'une durée maximale de 5 ans pourrait également être demandée (SPC, Supplementary Protection Certificate). Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen 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. La date à laquelle une décision d'appel sera rendue n'est pas connue à ce jour.

Au Japon, le latanoprostène bunod est protégé par un brevet qui expire en 2024.

ZERVIATE est protégé aux États-Unis par 4 brevets expirant en 2030 et 2032. En Europe, des demandes de brevets sont actuellement en cours d'évaluation. S'ils sont délivrés, ces brevets offriraient une protection jusqu'en 2030.

Au Japon, ZERVIATE fait l'objet de deux brevets expirant en 2030.

Le NCX 4251 (nouvelle suspension de nanocristaux de propionate de fluticasone) est protégé aux États-Unis par un brevet principal expirant en 2033. En Europe, une demande de brevet pour le NCX 4251 est actuellement en cours d'évaluation et offrirait une protection jusqu'en 2033 si elle est acceptée.

Nicox est titulaire de demandes de brevets aux USA, au Canada, au Mexique et au Japon couvrant le NCX4240, (formulations ophtalmiques contenant de la Carragélose®) sa composition de matière et son usage thérapeutique pour le traitement des affections oculaires virales causées par un adenovirus de sous-type D et par le virus de l'influenza A sous-type H7, les demandes de brevet au niveau national sont en cours d'examen. Celles-ci assureraient une protection jusqu'en 2035.

Le NCX 470 est couvert par une famille de brevets produit qui inclut le brevet US 8 101 658 qui expire en 2029 et le brevet européen EP 2 274 279 qui sera en vigueur en France, en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Royaume-Uni. La famille de brevets produit comprend également des brevets délivrés équivalents au Canada, au Japon, en Chine, à Hong Kong et en Argentine qui seront en vigueur jusqu'en 2029. En Inde, le brevet est actuellement en cours d'examen. 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 initiale d'expiration pour une durée pouvant atteindre 5 ans, étant précisé que cette extension ne peut se poursuivre au-delà de 14 ans après la date de l'autorisation de mise sur le marché du produit.

En 2018, deux demandes de brevets européens concernant le NCX 470 ont été déposées.

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

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

VYZULTA™ (latanoprostène bunod)

Nom de la famille de brevets : DERIVES DE PROSTAGLANDINES

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration***
Délivré	Europe #	EP 1 704 141	27-déc-2004	24-fév-2016	27-déc-2024
	Etats-Unis	US 7,273,946**	05-jan-2005	25-sep-2007	03-oct-2025
		US 7,449,469	05-jan-2005	11-nov-2008	05-jan-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 3 002 277	16 nov 2015	-	27-déc-2024
	8 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 délivré dans 36 pays EPC. Le 23 novembre 2016 TEVA Pharmaceutical a déposé une demande d'opposition à l'OEB.

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 Cétrizine et son utilisation pour le traitement des démangeaisons oculaires associées à la conjonctivite allergique sont spécifiquement revendiquées.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration***
Délivré	Etats-Unis	US 9,254,286^	15-mars-2010	9-fév-2016	09-juillet-2032
		US 8,829,005^	21-mai-2013	9-sep-2014	15-mars-2030
		US 9,750,684^	29-déc-2015	05-sept-2017	15-mars-2030
		US 9,993,471^	29-déc-2015	12-juin-2018	15-mars-2030
	Japon	JP 6 033 677	15-mars-2010	04-nov-2016	15-mars-2030
		JP 6 144 393	12-août-2016	06-juillet-2017	15-mars-2030
	Autre pays	CA 2 755 679	15-mars-2010	12-sept-2017	15-mars-2030
En cours d'examen	Europe	EP 2 408 453	15-mars-2010	-	15-mars-2030
	Etats-Unis	US 15/456,249	10-mars-2017	-	15-mars-2030
	Japon	JP 2016-190879	12-août-2016	-	15-mars-2030

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.
(§) Les frais de délivrance ont été payés au 31 juillet 2017.
(^) 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
	4 autres pays		11-mai-2009	Avril 2014 - août 2017	11-mai-2029
En cours d'examen	1 autre pays		11-mai-2009	-	11-mai-2029

(*) Dates d'expiration connues avant prolongement éventuel en fonction du droit local des brevets.
(#) EP 2 274 279 a été délivré dans les 5 principaux pays européens.

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 nano-lamelles de forme I (forme A) de propionate de Fluticasone où les nano-lamelles ont la direction de l'axe cristallographique C normale à la surface qui définit l'épaisseur des nano-lamelles.
Cette famille de brevets couvre également des méthodes pour traiter ou soulager les symptômes de la blépharite, de l'inflammation oculaire post-opératoire, de la sécheresse oculaire ou de l'allergie oculaire ainsi que la méthode de préparation des nano-lamelles de propionate de Fluticasone.

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	**Territoire**		**Date de dépôt**	**Date de délivrance**	**Date d'expiration ***
Délivré	Etats-Unis	US 8,765,725	07-jan-2013	01-Juillet-2014	7-jan-2033
En cours d'examen	Europe	EP 2 847 207	06-mai-2013	-	06-mai-2033
	Etats-Unis	US 15/660,470	26-juillet-2017	-	06-mai-2033
	Japon	JP 2015-511572	06-mai-2013	-	06-mai-2033
	10 autres pays		06-mai-2013	-	06-mai-2033

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

NCX 4280 (anciennement AC-120)

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

11.4 Dépenses de recherche et développement par projet

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

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	3 779	2 795
Dépenses externes	12 439	6 804
*ZERVIATE (AC170) **	*0*	*292*
NCX4251	*3 446*	*1 822*
NCX470	*7 388*	*3 155*
Autres frais non alloués par projets	*1 605*	*1 534*
Autres dépenses	113	152
Total des frais de R&D	**16 331**	**9 750**

** Inclus la reprise du produit constaté d'avance d'Eyevance Pharmaceuticals LLC cf note 20 des états financiers consolidés*

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

En milliers d'euros	Exercice	
	2018	**2017**
Dépenses liées au portefeuille de brevets	365	401

12. INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Les évènements importants depuis le 1er janvier 2019 sont décrits à la section 5.1.5 du Document.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrits à la section 4.1 du Document de Référence.

13. PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

Nicox ne publie pas de prévisions ou estimations du bénéfice.

14. ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

14.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance

L'administration de Nicox S.A. est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 6 membres dont 5 sont indépendants.

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-17 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement deux femmes. L'écart entre le nombre d'hommes (4) et de femmes (2) n'est donc pas supérieur à deux conformément aux dispositions de l'article L.225-18-1 du Code de commerce dans les sociétés dont le Conseil d'administration est composé au plus de huit membres.

Les informations relatives aux organes d'administration et de direction de la Société et notamment la déclaration négative figurent dans la section I du Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise figurant au paragraphe 16.1 du Document de Référence.

14.1.1 Conseil d'administration

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2018 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années.

Mandataires Sociaux	**Mandats au sein de la Société**			**Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence**				**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2018**
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
Garufi Michele 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	PDG	Administrateur	Eagle Eye Biosciences	GmbH	Suisse	Président du Conseil d'administration de Relivia Srl (Italie)	407 051
				Administrateur	LaMed Pharma	Srl	Italie	Administrateur de Delife Srl (Italie)	
				Administrateur	Novaera	Srl	Italie	Administrateur d'Iris TopCo (Royaume-Uni)	
				-	-	-	-	Administrateur de OncoBiotek Srl (Italie)	
								Administrateur de Novus Pharma SpA (Italie)	
								Administrateur de Novexel SA (France)	
								Administrateur de Lica AS (Suède)	
								Administrateur de Scharper SpA (Italie)	

Mandataires Sociaux	**Mandats au sein de la Société**			**Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence**				**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2018**
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
Labbé Jean-François 15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2019	Administrateur indépendant Président du Comité d'Audit Membre du Comité des rémunérations	Managing Director	SpePharm Holding	BV	Pays-Bas	Administrateur de Transgène SA France jusqu'en juin 2018	0
				Administrateur	Deinove	SA	France		
Von Bidder Luzi Andreas 09/04/1953	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant Membre du Comité d'audit Membre du Comité de gouvernance d'entreprise	Président du Conseil d'administration	EyeSense	AG	Suisse	Acino Holding AG (Suisse)	10 000
				Président du Conseil d'administration	Solvias	AG	Suisse	Sequana Medical (Suisse)	
				Administrateur	Ferring	SA	Suisse	-	
				Administrateur	Ixodes	AG	Suisse		

Mandataires Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence				Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2018
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
				Administrateur	Oculocare	AG	Suisse		
				Administrateur	Orasis	Limited	Israel		
Kaplan Les 06/08/1950	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur Indépendant Président du Comité science et technologie Membre du Comité de gouvernance d'entreprise					Président du Conseil d'administration d'Altheos (USA) Administrateur d'Acadia Pharmaceuticals, Inc. (USA) Président du Conseil d'administration d'Aciex Therapeutics, Inc. (USA) Administrateur de Neurotech, Inc. (USA)	82 034

Mandataires Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence				Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2018
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
Graves Adrienne 14/12/1953	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant Présidente du Comité des rémunérations Membre du Comité science et technologie	Administrateur	Akorn	Inc.	USA	Administrateur Encore Vision Inc. (USA)	0
				Administrateur	Surface Pharmaceuticals	Inc.	USA	Administrateur d'Envisia, Inc. (USA)	
				Administrateur	Oxarion	NV	BELGIQUE	Administrateur d' Aerpio, Inc. (USA)	
				Administrateur	Greenbrook	TMS	CANADA	Administrateur de The American Society of Cataract and Refractive Surgery (USA)	
				Administrateur	Ophthotech	-	USA	Administrateur de The Glaucoma Foundation (USA)	
				Administrateur	Glaucoma Research Foundation	Fondation	USA	TearLab Inc (USA)	
				Administrateur	ASCRS Foundation	Fondation	USA		
				Administrateur	Himalayan Cataract Project	Fondation	USA		
				Administrateur	Foundation Fighting Blindness	Fondation	USA		

Mandataires Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence				Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 31/12/2018
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
Stattin Norinder Birgit 17/10/1948	15/06/2011	Démission à effet du 20 juin 2018	Administrateur indépendant Présidente du Comité des rémunérations jusqu'à sa démission le 20 juin 2018	Président du Conseil d'administration	Hansa Medical	AB	Suède	Administrateur d'Exini Diagnostics AB (Suède)	0
				Administrateur	AddLife	AB	Suède	Administrateur de Navigation Systems AB (Suède)	
				Administrateur	Jettesta	AB	Suède	Administrateur de Wingfirm Pharma AB (Suède)	
				-	-	-	-	Administrateur de WntResearch AB (Suède)	
Silvernail Lauren 07/09/1958	16/05/2017	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2020	Administrateur indépendant Membre du Comité des rémunérations Membre du Comité d'audit	CFO et EVP corporate development	Evolus	Inc.	USA	Revance Therapeutics, CFO et Chief Business Officer	0

Mandataires Sociaux	**Mandats au sein de la Société**			**Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du Document de Référence**				**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2018**
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
			Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise						

14.1.2 Comité de direction

Le Comité de direction de Nicox se compose actuellement de cinq personnes :

Nom (âge)	Date embauche ou de première nomination	Fonctions occupées au sein du groupe Nicox
Michele Garufi (65)	1996	Président Directeur Général
Gavin Spencer (49)	2005	Vice-Président Exécutif, Chief Business Officer and Head of Corporate Development
Sandrine Gestin (51)	1999	Vice-Présidente, Finances
Emmanuelle Pierry (50)	2002	Directeur Senior des affaires juridiques
Tomas Navratil (42)	2018	Vice-Président Exécutif, Head of Development

Michele Garufi – Président Directeur Général – Avant de fonder la Société Nicox, Mr Garufi était Vice-président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), Assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), Assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Michele Garufi est actuellement membre des Conseils d'administration de Novaera Srl, une société italienne privée de recherche dans le domaine dermatologique, de LaMed, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique et d'EagleEye Bioseciences GmbH, une start-up suisse privée axée sur nouveaux projets dans le domaine des maladies rares. Précédemment, il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Novexel SA, Lica SA., Scharper SpA, Delife Srl, Relivia Srl, OncoBioTek et VISUfarma. Mr Garufi a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977 et a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989.

Gavin Spencer – Vice-Président Exécutif, Chief Business Officer & Head of Corporate Development– Dr. Spencer est Chief Business Officer depuis 2017. Il était auparavant Vice-Président Exécutif Corporate Development depuis 2012. Il a rejoint la société Nicox en 2005. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Spencer a occupé le poste de Manager Senior, nouvelles technologies et innovation de produits chez Novartis Consumer Health où il était responsable de l'identification, évaluation et développement de nouvelles technologies. Le Dr. Spencer a commencé sa carrière chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits. Le Dr. Spencer a plus de 24 ans d'expérience managériale et opérationnelle dans les sciences de la vie où il a occupé de nombreuses fonctions stratégiques. Il a eu un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats, notamment l'accord avec Pfizer en 2006, l'accord avec Bausch+Lomb en 2010 et la transaction avec VISUfarma en 2016. Le Dr.Gavin Spencer a été diplômé avec mention en chimie et est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen.

Sandrine Gestin – Vice Présidente, Finances – Madame Gestin a rejoint Nicox en 1999 et a occupé plusieurs postes au sein de la Société dont celui de directeur comptable, contrôleur financier et, plus récemment, VP Finance. Avant de rejoindre Nicox, Madame Gestin a travaillé pendant 10 ans chez IBM France et s'occupait de la consolidation des filiales à l'étranger. Madame Gestin a un diplôme MSTCF (Maîtrise des Sciences et Techniques Comptables et Financières) de l'IAE (Institut d'administration des entreprises), Nice, France.

Emmanuelle Pierry – Directeur Senior des affaires juridiques – Madame Pierry a rejoint Nicox en 2002. Avant de rejoindre Nicox, Madame Pierry était avocat au Barreau de Paris pendant 10 ans, avec une pratique de conseil et de contentieux dans des cabinets d'avocats internationaux à Paris. Elle est titulaire du Certificat d'Aptitude à la Profession d'Avocat, d'un Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS – Master 2) de

l'Université Paris I, Panthéon Sorbonne et du diplôme de l'Institut de Droit des Affaires de l'Université Paris II, Panthéon -Assas.

Tomas Navratil – Vice-Président Exécutif, Head of Development – Le Dr. Navratil a rejoint Nicox en janvier 2018. Il apporte à Nicox une expérience significative de la biotechnologie et a participé à la découverte et au développement de nouvelles entités chimiques, de nouveaux dispositifs médicaux et de formules d'implants biodégradables visant à améliorer l'administration des médicaments. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Navratil a occupé la fonction de Senior Vice-Président du développement au sein d'Envisia Therapeutics, une société de biotechnologie non cotée axée sur le développement de nouvelles thérapies oculaires. Auparavant, le Dr. Navratil a occupé plusieurs postes de direction, dont le dernier était Directeur des affaires médicales et scientifiques au sein d'Inspire Pharmaceuticals dans le domaine de la découverte et du développement clinique de médicaments. Il est l'inventeur de plusieurs brevets et est l'auteur de plusieurs publications sur l'administration oculaire et pulmonaire de médicaments et le développement de produits. Il est titulaire d'un Bachelor of Science et d'un Doctorat en chimie de l'Université de Caroline du Nord à Chapel Hil, où il est actuellement membre du Comité consultatif du Département de chimie.

Mike Bergamini a été Vice-Président Exécutif, Chief Scientific Officer de 2014 à 2018. Il a exercé la fonction de Professeur Adjoint en Pharmacologie et Neurosciences depuis 1996 à l'Université de North Texas Health Science Center (UNTHSC) où il a également occupé le poste de «Professeur Enseignant» en transfert de technologie et commercialisation et les fonctions d'Analyste de Recherche Senior et de Directeur du Bureau des Essais Cliniques (OCT). De 1997 à 2009, il a occupé plusieurs postes de direction chez Alcon Research Ltd dont celui de Vice-Président, Développement Pharmaceutique et Développement du Glaucome et Directeur Senior de la Recherche Thérapeutique. Avant son acquisition par Alcon, le Dr Bergamini a été Chef de la Direction du Centre de R&D chez Laboratorios Cusi, SA. Auparavant, il a occupé de nombreuses fonctions managériales chez Allergan pharmaceuticals, Inc., The Liposome Company, Inc. et SOLA/ Barnes-Hind. Il a également été professeur adjoint en ophtalmologie au Jefferson Medical College. Le Dr Bergamini a plus de 30 ans d'expérience dans le domaine de l'industrie de la santé oculaire et est l'auteur de 35 publications dans des revues à comité de lecture. Il est diplômé en biologie de l'Institut Polytechnique Rensselaer et est titulaire d'un Doctorat en Pharmacologie (Sciences Biomédicales) de la City University de New York.

14.1.3 Comité Scientifique

Au cours de l'année 2018, deux réunions formelles de comités consultatifs d'experts cliniques sur le glaucome ont été organisées avec des experts de l'ophtalmologie. Ces deux réunions ont été organisées à l'occasion des congrès AGS (« American Glaucoma Society ») à New-York en mars 2018 et à l'occasion de la réunion annuelle de l'American Academy of Ophthalmology" qui s'est tenue à Chicago (Illinois) aux Etats-Unis en octobre 2018. Lors de ces deux congrès, ces experts ont échangé leurs opinions sur le statut des principales maladies oculaires et ont revu les données de sécurité de l'étude clinique de phase 2 NCX-470-15001 en cours. Des composés Nicox et leurs programmes de développement ont également été examinés et commentés et de futures pistes de collaborations ont été discutées.

14.2 Conflits d'intérêt au niveau des organes d'administration, de direction et de surveillance et de la direction générale

Conformément au Code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé et au Règlement intérieur du Conseil d'administration, le Conseil d'administration a examiné, en décembre 2018, l'existence potentielle de conflits d'intérêt et a pris acte que tous les administrateurs avaient confirmé par écrit ne pas avoir de conflit d'intérêt avec leur mandat social au sein de Nicox S.A.

A la connaissance de la Société, il n'existe donc pas de conflit d'intérêt potentiel entre les devoirs des administrateurs à l'égard de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres intérêts ou fonctions.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de prêts ou garanties consentis aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société n'utilise pas d'actifs appartenant aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société ou à leurs proches.

Les restrictions de conservation de certains titres Nicox appartenant à Michele Garufi sont décrites à la section 15.1 du Document de Référence.

Il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou cocontractants de la Société en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées au point 14.1 a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou en tant que Directeur Général. Il est toutefois précisé que Monsieur Jean-François Labbé a été nommé à la demande d'un actionnaire, la Banque Publique d'Investissement (BPI – ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

15. REMUNERATION ET AVANTAGES

A la date du Document de Référence, la Société ne compte qu'un dirigeant mandataire social au sens de la position-recommandation de l'AMF n° 2009-16 (section 3.5) relative à l'information à donner dans les documents de référence sur les rémunérations des mandataires sociaux : son Président Directeur Général, Michele Garufi.

15.1 Politique de rémunération du Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2019

Les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président Directeur Général en raison de son mandat à compter du 1er janvier 2019 ont été arrêtés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, lors de sa séance en date du 5 décembre 2018.

Le Conseil d'administration s'est attaché à vérifier que la structure de la rémunération du Président Directeur Général, ses composantes et ses montants tenaient compte de l'intérêt social de la Société, des pratiques de marché et du niveau de performances attendues.

Le Conseil d'administration a ainsi arrêté la politique de rémunération du Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2019 comme suit :

- une rémunération fixe annuelle de € 320 000 ;
- une rémunération variable annuelle pouvant atteindre 50 % de la rémunération fixe annuelle, déterminée en fonction de l'atteinte des objectifs société pour 2019. Ces objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société ;
- le Conseil d'administration appréciera d'ici l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018 si, compte tenu des autorisations conférées par les actionnaires, il est opportun d'attribuer au Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 un complément d'actions gratuites et/ou d'options de souscription d'actions au-delà des d'ores et déjà attributions réalisées.

Lors de sa réunion du 12 février 2019, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations et dans le cadre de l'attribution annuelle à l'ensemble des salariés du Groupe, a décidé l'attribution gratuite de 10 000 actions au bénéfice Président Directeur Général et a décidé que :

- l'acquisition définitive de ces 10 000 actions est subordonnée à une condition de présence au 12 février 2021 et à ce que le Conseil d'administration constate l'atteinte, à hauteur de 70 % au moins, des objectifs société pour 2019 susmentionnés ;
- dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (s'entendant comme 50 % des 10 000 actions attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant acquis au bénéficiaire ;
- 90 % des 10 000 actions attribuées gratuitement sont soumises à une période d'acquisition de deux ans et donc cessibles à compter du 12 février 2021, 10 % devant être conservés par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Lors de sa réunion du 12 février 2019, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, a décidé l'attribution de 30 000 options de souscription d'actions au Président Directeur Général.

- Ces 30 000 options seront exerçables au prix de € 6,0546 entre le 12 février 2021 et le 8ème anniversaire de la date d'attribution des droits, à condition que le Conseil d'administration ait

constaté l'atteinte, à hauteur de 70 % au moins, des objectifs société pour 2019 susmentionnés ;

- dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (s'entendant comme 50 % des 30 000 options de souscription d'actions attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant acquis au bénéficiaire et exerçables immédiatement sous réserve de la condition de présence dans le Groupe ;
- 10 % des actions à provenir des 30 000 options de souscription d'actions devront être conservés par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

- une indemnité de départ en cas de révocation de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf cas de révocation pour faute grave. Le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil qu'au moins un produit pharmaceutique approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe au moment de cette révocation.

  Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation ;
- un avantage en nature consistant en l'usage d'un véhicule de fonction ;
- absence de rémunération variable pluriannuelle ;
- absence d'indemnité relative à une clause de non-concurrence ;
- absence de régime de retraite supplémentaire ;
- absence de jetons de présence.

Le Président Directeur Général est affilié au régime obligatoire de retraite (tranches A à C). Il n'est affilié à aucun régime de retraite complémentaire.

En application de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, ces éléments seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Le projet de résolution qui sera soumis à la prochaine assemblée générale ordinaire annuelle est :

*« **RÉSOLUTION** – Approbation des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018*
L'Assemblée générale, en application de l'article L. 225-100 du Code de commerce, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 tels que présentés dans la section 15.2.1.2 du document de référence 2018 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers. »

15.2 Rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018

15.2.1 Rémunération du Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018

15.2.1.1 Rappel des principes et critères approuvées en 2018

Conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018, ont été initialement approuvés par l'Assemblée générale ordinaire du 3 mai 2018 dans sa 8ème résolution.

Le texte du rapport du Conseil d'administration à l'Assemblée générale ordinaire du 3 mai 2018 sur cette 8ème résolution est reproduit ci-dessous :

« Nous vous proposons, en application de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, d'approuver les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président-Directeur général à compter du 1er janvier 2018, tels que présentés dans la section 15 du document de référence 2017 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers et disponible sur le site internet de Nicox (www.nicox.com).

Les montants résultants de la mise en œuvre de ces principes et critères seront également soumis à votre approbation lors de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, étant précisé que le versement des éléments de rémunération variables et exceptionnels de la rémunération est conditionné à votre approbation lors de ladite Assemblée générale.

Le Conseil d'administration appréciera au cours de l'exercice si, compte tenu des autorisations conférées par les actionnaires, il est opportun d'attribuer au Président Directeur Général un complément d'actions gratuites ou d'options de souscription d'actions. »

En complément de ce qui précède, un engagement a été pris par la Société au bénéfice de Michele Garufi le 8 juin 2017 dans le contexte du renouvellement de ses fonctions de Président du Conseil d'administration et de Directeur Général de Nicox S.A., engagement qui correspond à des éléments de rémunération, des indemnités et des avantages dus ou susceptibles d'être dus en cas de cessation de ses fonctions.

Le Conseil d'administration a ainsi pris, lors de sa réunion du 8 juin 2017, l'engagement suivant :

« En cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- *Qu'au moins un produit pharmaceutique approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.*

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. »

15.2.1.2 Eléments de rémunérations versés ou attribués en 2018

Conformément à l'article L. 225-100 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président Directeur Général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018. Le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels est conditionné à l'approbation des actionnaires.

Les tableaux figurant ci-après intègrent les rémunérations et les avantages de toute nature dus et versés ou attribués à Michele Garufi, Président Directeur Général, au titre des exercices clos le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est

exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du Document de Référence, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

15.2.1.2.1 Synthèse des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le tableau ci-après présente la synthèse des rémunérations et des options et actions attribuées au Président Directeur Général, seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2017 et de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2017	Exercice 2018
Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	€ 496 397	€ 511 225
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	-	-
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	€ 174 000	€ 1 115 600
TOTAL	**€ 670 397**	**€ 1 626 225**

15.2.1.2.2 Ventilation des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le tableau ci-après présente la ventilation de la rémunération fixe, variable et autres avantages octroyés au Président Directeur Général seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre des exercices clos le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018.

Michele Garufi Président Directeur Général	Exercice 2017		Exercice 2018	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Rémunération fixe	€ 350 000 (1)	€ 350 000 (1)	€ 350 000	€ 350 000
Rémunération variable annuelle (2)	€ 140 000	€ 140 000	€ 157 500	€140 000
Rémunération variable pluriannuelle	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Jetons de présence	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature (3)	€ 6 397	€ 6 397	€ 3 725	€ 6 397
TOTAL	**€ 496 397**	**€ 356 397**	**€ 511 225**	**€ 496 397**

(1) Dont € 320 000 au titre de son mandat social et € 30 000 en rémunération de fonctions salariées en qualité de « *Strategic Advisor for Development* » de Nicox Research Institute, Srl.

(2) La rémunération variable du Président Directeur Général est calculée à l'issue de chaque exercice en fonction de l'atteinte des objectifs de la Société qui sont fixés chaque année par le Conseil d'administration, étant précisé que ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. La rémunération variable pour 2017 et 2018 pouvait atteindre 50% du montant de la rémunération fixe pour 2017 et pour 2018. Au titre de 2017, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs

société avaient été atteints à hauteur de 80%. Au titre de 2018, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 90 %.

(3) Bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction.

Les variations de rémunération d'une année sur l'autre sont fonction du pourcentage d'atteinte des objectifs société de l'année considérée, la part variable de la rémunération du Président Directeur Général étant calculée avec ce pourcentage.

Il est précisé que les objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société.

15.2.1.2.3 Option de souscription ou d'achat d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise attribuées par la Société ou par toute société du Groupe

Néant en 2018.

Lors de sa réunion du 12 février 2019, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, a décidé l'attribution de 30 000 options de souscription d'actions au Président Directeur Général.

- Ces 30 000 options seront exerçables au prix de € 6,0546 entre le 12 février 2021 et le 8ème anniversaire de la date d'attribution de ces droits, à condition que le Conseil d'administration ait constaté l'atteinte, à hauteur de 70 % au moins, des objectifs société pour 2019 susmentionnés à la Section 15.1 ;

- dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (s'entendant comme 50 % des 30 000 options de souscription d'actions attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant acquis au bénéficiaire et exerçables immédiatement ;

- 10 % des actions à provenir des 30 000 options de souscription d'actions devront être conservés par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

15.2.1.2.4 Options de souscription ou d'achat d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise exercés durant les exercices clos le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018

Néant.

15.2.1.2.5 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général

Le tableau ci-après présente la synthèse des actions attribuées gratuitement par le Conseil d'administration durant l'exercice 2018 au Président Directeur Général.

Mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions attribuées durant l'exercice	Valorisation des actions selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (coût total de l'attribution)	Date d'acquisition	Date de disponibilité	Conditions de performance
Michele Garufi Président Directeur Général	Plan n°13 du 15 janvier 2018	20 000	204 600	15 janvier 2020	13 janvier 2020 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	Attribution subordonnée à une condition de présence au 13 janvier 2020 et à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2018, que les objectifs Société 2018[1], ont été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas.
Michele Garufi Président Directeur Général	Plan n°14 du 20 février 2018	100 000	911 000	20 février 2020	20 février 2020 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	Attribution subordonnée à une condition de présence au 20 février 2020 et à ce que le Conseil ait constaté que la société dispose, fin 2018, d'une trésorerie permettant d'assurer le financement des activités qui seront prevues pour l'année 2019.
Total		**120 000**				

(1) Les objectifs société 2018, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Ces objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société

15.2.1.2.6 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général devenues disponibles

Le tableau ci-après présente la synthèse des actions gratuites attribuées au Président Directeur Général, qui sont devenues disponibles au cours de l'année 2018.

Actions gratuites devenues disponibles pour chaque mandataire social	N° et date du plan	Nombre d'actions devenues disponibles durant l'exercice	Conditions de performance
Michele Garufi **Président Directeur Général**	Plan du n°8 du 6 mars 2014	14 000[1]	(2)
Michele Garufi **Président Directeur Général**	Plan n°11 du 21 septembre 2016	60 000	
Total	-	**74 000[1]**	-

(1) Chiffre tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(2) Ces actions étaient soumises à une période d'acquisition de 4 ans (qui a pris fin le 6 mars 2018, date à laquelle ces actions ont été livrées à Michele Garufi) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2015, que les objectifs Société tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Il est précisé que 90% de ces actions sont devenues cessibles le 6 mars 2018 et que 10% de ces actions devront être conservées par Michele Garufi jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général.

(3) Ces actions étaient soumises à une période d'acquisition de 2 ans (qui a pris fin le 21 septembre 2018, date à laquelle ces actions ont été livrées à Michele Garufi) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société 2016 avaient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité. Il est précisé que 90% de ces actions sont devenues cessibles le 6 mars 2018 et que 10% de ces actions devront être conservées par Michele Garufi jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général.

15.2.1.2.7 Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, bons de souscription d'action et d'actions gratuites au Président Directeur Général

	Plan n°1	Plan n°2
Date d'assemblée	17 juin 2009	22 octobre 2014
Date du Conseil d'administration	22 mars 2012	30 janvier 2015
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	11 000[1]	40 000[1]
Détail des actions par mandataire social		
Michele Garufi	11 000[1]	40 000[1]
Point de départ d'exercice des options	(2)	(3)
Date d'expiration	21 mars 2018	29 janvier 2021
Prix d'exercice par option (euros)	2,25[4]	1,87[4]
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(5)	(5)
Nombre d'actions souscrites	-	-

Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	55 000	200 000

(1) Ce chiffre tient compte du regroupement d'actions par 5 intervenu le 3 décembre 2015.

(2) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société tant pour 2012 que pour 2013 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Dès lors, ces options sont exerçables depuis le 23 mars 2016.

(3) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Dès lors, ces options seront exerçables à compter du 30 janvier 2019.

(4) Il s'agit du prix de souscription par option, étant rappelé que 5 options seront nécessaires pour souscrire une action nouvelle suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(5) 10% des actions obtenues par exercice des options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

15.2.1.2.8 Historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général

Le tableau ci-après présente l'historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général de la Société.

	Plan n°8	**Plan n°9**	**Plan n°11**	**Plan n°12**
Date d'assemblée	27 juillet 2012	22 octobre 2014	13 octobre 2015	13 octobre 2015
Date du Conseil d'administration	6 mars 2014	30 janvier 2015	21 septembre 2016	6 février 2017
Nombre total d'actions gratuites attribuées	14 000(1)	20 000(1)	60 000	20 000
Détail des actions par mandataire social				
Michele Garufi	14 000(1)	20 000(1)	60 000	20 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	(3)	(4)	(6)	(7)
Date de disponibilité	6 mars 2018 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	30 janvier 2019 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	21 septembre 2018 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restant	6 février 2019 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restant
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 201_ (5)	14 000(1)	20 000(1)	60 000	20 000
Nombre cumulé de droits à actions gratuites annulés	0	0	0	0

	Plan n°8	Plan n°9	Plan n°11	Plan n°12
Droits à actions gratuites restants en fin d'exercice	0	20 000	0	20 000

(1) Chiffres tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(2) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 19 février 2017) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2014, que les objectifs Société tant pour 2013 que pour 2014 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 6 mars 2018) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2015, que les objectifs Société tant pour 2014 que pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 4 ans (soit jusqu'au 30 janvier 2019) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2015, que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 13 octobre 2017) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation au 30 juin 2016 de certains objectifs stratégiques, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 21 septembre 2018) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2016 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(7) Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 6 février 2019) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2017 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(8) Sans préjudice d'une condition de présence à la date de disponibilité.

15.2.1.2.9 Contrats de travail, indemnités de retraite et indemnités en cas de cessation des fonctions

Le tableau ci-après présente la synthèse des éventuels contrats, régime de retraite supplémentaire, indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions, et indemnités relatives à une clause de non concurrence du Président Directeur Général au titre des exercices clos le 31 décembre 2017 et le 31 décembre 2018.

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnités ou avantages dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnités relatives à une clause de non Concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Michele Garufi **Président Directeur Général** Date de début du mandat : 16 mai 2017 Date de fin du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020		X		X	X (cf. 15.1)			X

15.2.2 Rémunération des mandataires sociaux non dirigeants au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Les tableaux figurant ci-après intègrent les rémunérations et les avantages de toute nature dus et/ou versés aux mandataires sociaux non dirigeants au titre des exercices clos le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans

laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du Document de Référence, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

15.2.2.1 Jetons de présence et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Le tableau ci-après présente les jetons de présence et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices clos le 31 décembre 2018 et le 31 décembre 2017 (le Président Directeur Général, seul mandataire social dirigeant, ne perçoit pas de jetons de présence).

Mandataires sociaux non dirigeants	Montants versés au titre de l'exercice 2017	Montants versés au titre de l'exercice 2018
Jean-François Labbé		
Jetons de présence	€50 000	€75 000
Autres rémunérations	-	-
Birgit Stattin Norinder		
Jetons de présence	€50 000	€ 25 000(1)
Autres rémunérations	-	-
Adrienne Graves		
Jetons de présence	€50 000	€75 000
Autres rémunérations	-	-
Luzi Von Bidder		
Jetons de présence	€50 000	€75 000
Autres rémunérations	-	-
Les Kaplan		
Jetons de présence	€50 000	€75 000
Autres rémunérations	-	-
Lauren Silvernail		
Jetons de présence	€30 000	€75 000
Autres rémunérations	-	-
TOTAL	**€ 280 000**	**€ 400 000**

Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur à effet du 20 juin 2018 pour poursuivre d'autres projets.

Le Groupe rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ € 94 037,71 en 2018.

Il est précisé par ailleurs qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

La provision enregistrée aux fins de versement de pensions de retraite ou d'autres avantages figure à la note 19 des comptes consolidés.

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile des dirigeants qui couvre les administrateurs. Cette police est décrite à la section 4.3 du Document de Référence.

Par ailleurs, au sein du Groupe Nicox (dont l'organigramme figure à la section 7.1), seuls les mandataires sociaux de Nicox Research Institute Srl reçoivent une rémunération au titre de leur mandat social. Les rémunérations versées au titre de 2018 se sont élevées à :

- Elizabeth Robinson : € 15000
- Ennio Ongini : € 16 666,67
- Michele Garufi : Membre non rémunéré

Le Dr. Ennio Ongini a démissionné de ses fonctions d'administrateur le 20 avril 2018 et n'a pas été remplacé.

15.2.2.2 Historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant

Les tableaux ci-après présentent l'historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant.

	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[1]	40 000[1]	144 000	144 000
Détail des actions par mandataire social				
Birgit Stattin Norinder	8 000[1]	8 000[1]	24 000	24 000
Jean-François Labbé	8 000[1]	8 000[1]	24 000	24 000
Adrienne Graves	4 000[1]	8 000[1]	24 000	24 000
Luzi Von Bidder	4 000[1]	8 000[1]	24 000	24 000
Les Kaplan	4 000[1]	8 000[1]	24 000	24 000
Lauren Silvernail	-	-	24 000	24 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix d'exercice d'un bon (€)	2,19[6]	1,73[6]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2018	-	-	-	
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule

compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires ;

- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

Le 27 septembre 2018, le Conseil d'administration de la Société s'est engagé, dans le cadre des émissions ultérieures de bons de souscription d'actions au profit d'administrateurs non dirigeants de la Société, à les émettre à des conditions de marché.

15.3 Rémunération, attributions d'options, de bons de souscription d'actions et d'actions gratuites aux membres du Comité de direction

Le montant global des rémunérations totales et avantages de toute nature relatifs à l'exercice 2018 attribué aux membres du comité de direction (6 personnes dont 1 administrateur, s'est élevé à € 3 586 523 sur l'exercice 2018, incluant la valorisation d'actions gratuites, d'options de souscription d'actions et de bons de souscription d'actions pour un montant de € 1 489 736. Il est précisé que Mike Bergamini a cessé de faire partie du Comité de direction au 31 décembre 2018. À compter du 1er janvier 2019, Mike Bergamini, Ph.D., dans sa nouvelle fonction de Chief Scientific Advisor, fournira des conseils scientifiques à la Société et soutiendra les activités de recherche de Nicox sur la libération d'oxyde nitrique.

Au 31 décembre 2018, les 6 membres du Comité de Direction en fonction, Mike Bergamini compris, détenaient 200.000 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 40.000 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015).

Au 31 décembre 2018, les 6 membres du Comité de Direction en fonction, Mike Bergamini compris, détenaient un total de 410.000 droits à actions gratuites donnant droit à 266.000 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015).

S'agissant des actions gratuites attribuées avant le 13 octobre 2015, le Conseil a fixé deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Ainsi, pour certaines attributions, la période d'acquisition est fixée à deux ans suivie d'une période de conservation de deux ans (ou trois ans et deux ans, respectivement, s'agissant des attributions effectuées en vertu de l'autorisation votée par l'Assemblée générale extraordinaire des 27 juillet 2012 et 22 octobre 2014), alors que pour d'autres, la période d'acquisition est fixée à quatre ans, mais n'est suivie d'aucune période de conservation. Postérieurement au 13 octobre 2015, le Conseil d'administration a attribué à certains bénéficiaires membres du Comité de direction des actions gratuites soumises à une période d'acquisition de deux ans et immédiatement cessibles à l'issue de cette période d'acquisition, sous réserve de l'atteinte des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration.

S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

Il n'a été attribué aucun bon de souscription d'actions aux membres du Comité de direction.

15.4 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société

15.4.1 Opérations sur titres effectuées par le Président Directeur Général

Le 15 janvier 2018, le Conseil d'administration a attribué gratuitement à Michele Garufi, Président Directeur Général, 20 000 actions. Le 20 février 2018, le Conseil d'administration a attribué gratuitement à Michele Garufi, Président Directeur Général, 100 000 actions L'acquisition définitive de ces actions était subordonnée à ce que le conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2018, la réalisation de conditions de performance.

En date du 23 janvier 2019, le conseil d'administration a constaté la satisfaction desdites conditions de performance.

Ces actions restent soumises à une période d'acquisition de deux ans, soit jusqu'au 15 janvier 2020 et 20 février 2018 respectivement ainsi qu'à une condition de présence à cette date, date à laquelle elles deviendront cessibles immédiatement pour 90 % d'entre elles et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10 % restants.

15.4.2 Opérations sur titres effectuées par les administrateurs

Le 25 mai 2018, le Conseil d'administration a attribué gratuitement à chacun des six administrateurs en fonction à cette date, Madame Stattin Norinder ayant démissionnée à effet du 20 juin 2018, 24 000 bons de souscription d'actions donnant droit, sur exercice, à 24 000 actions par administrateur, soit un total de 144 000 actions moyennant la libération d'un prix de souscription de 8,8803 euros par action (voir la section 15.1.8.1 « Bons de souscriptions d'actions » du Document de Référence).

15.5 Montant total des sommes provisionnées ou constatées par le Groupe aux fins de versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

Le montant des cotisations de retraite versées pour Michele Garufi dans l'exercice est de € 54 106.

16. FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION ET DE DIRECTION

16.1 Rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise

Nicox S.A.
Société anonyme au capital de 29 909 120 euros
Siège social : Drakkar D - 2405 Route des Dolines
06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis
R.C.S. GRASSE 403 942 642

RAPPORT
DU CONSEIL D'ADMINISTRATION SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Ce rapport a été établi par le Président du Conseil d'administration et approuvé par le Conseil d'administration le 5 mars 2019 conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce. Il a pour objectif de rendre compte de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration mises en place au sein de la Société, des éventuelles limitations apportées aux pouvoirs du Directeur Général, ainsi que des principes et règles arrêtées par le Conseil d'administration pour déterminer les rémunérations et avantages de toute nature accordés aux mandataires sociaux. Il vous est présenté en complément du rapport de gestion contenu dans le Document de Référence pour 2018 dans lequel figurent notamment les informations prévues à l'article L. 225-37-5 du Code de commerce.

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

Le tableau récapitulatif des délégations financières en cours est présenté à la section 19.1.6 du Document de référence, rapport financier annuel, rapport de gestion pour 2018.

Il n'existe pas de convention telle que prévue par l'article L. 225-37-4 2° du Code de commerce.

I. CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

I.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de Nicox S.A. est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 6 membres dont 5 ont été considérés indépendants par référence aux critères figurant dans le Code de gouvernance d'entreprise MiddleNext. Les administrateurs considérés comme indépendants sont Adrienne Graves, Lauren Silvernail, Jean-François Labbé, Luzi von Bidder et Les Kaplan. L'administrateur considéré non indépendant est Michele Garufi, Président Directeur Général.

Au cours de l'année 2018, un administrateur a démissionné de ses fonctions pour poursuivre d'autres projets, Madame Birgit Stattin Norinder.

Les administrateurs font partie de comités de travail, comme suit :
Comité d'audit : Jean-François Labbé (Président), Luzi von Bidder, Lauren Silvernail
Comité des rémunérations : Adrienne Graves (Président), Jean-François Labbé, Lauren Silvernail
Comité de gouvernance d'entreprise : Lauren Silvernail (Président), Luzi von Bidder, Les Kaplan
Comité Sciences et technologie : Les Kaplan (Président), Adrienne Graves

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-17 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement deux femmes. L'écart entre le nombre d'hommes (4) et de femmes (2) n'est donc pas supérieur à deux conformément aux dispositions de l'article L.225-18-1 du Code de commerce dans les sociétés dont le Conseil d'administration est composé au plus de huit membres.

Un tableau récapitulant l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2018 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années figure à la section 14.1 du Document de Référence.

Biographies des administrateurs

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Michele Garufi, né en 1954 à Milan, Italie, a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977. Il a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989. Michele Garufi a une grande expérience de la gestion de partenariats, d'accords de licences et du marketing international de l'industrie pharmaceutique européenne. Avant 1996, il était Vice-Président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe Lipha (1978-1982). Michele Garufi est actuellement membre du Conseil d'administration de Novaera Srl, une société italienne privée de recherche dans le domaine dermatologique, de LaMed Pharma Srl, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique et Président du Conseil d'administration d'EagleEye Biosciences GmbH , une start-up suisse privée axée sur nouveaux projets dans le domaine des maladies rares. Il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Novexel SA, Lica SA, Scharper SpA, Delife Srl, Relivia Srl, et VISUfarma (Iris TopCo). M. Garufi est âgé de 65 ans. Dans sa jeunesse, Mr Garufi a été membre de l'équipe nationale italienne de natation. Il peut être contacté à l'adresse suivante : Drakkar D, 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis. Il détient 447 051 actions.

Jean-François Labbé est administrateur de Nicox depuis juin 2010 et Président du Comité d'audit depuis juillet 2013. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2019. La candidature de Monsieur Labbé a été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex Fonds Stratégique d'Investissement). Monsieur Labbé est le fondateur et a été le Président directeur général de SpePharm Holding BV depuis 2006. Il est administrateur de Deinove SA, France. Avant de fonder SpePharm, Jean-François Labbé a été Président directeur général d'OTL Pharma de 2001 à 2004 et Chief Operating Officer de Prostrakan UK de 2004 à 2005. M. Labbé a effectué la majeure partie de 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, aux Etats Unis et en Afrique du Sud, et dont il a été membre du comité exécutif jusqu'à sa fusion avec Aventis. M. Labbé a obtenu un MBA de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC), Paris. Monsieur Labbé est âgé de 69 ans. Il peut être contacté au 27 allée des Bocages - 78110 Le Vésinet. Il ne détient aucune action Nicox.

Madame Adrienne Graves a été cooptée administrateur de Nicox en août 2014. Elle est Présidente du Comité des rémunérations. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Elle est un leader international de l'ophtalmologie dans l'industrie pharmaceutique. Elle a occupé le poste de Président directeur général de Santen Inc., la filiale américaine de Santen Pharmaceuticals Co. Ltd de 1995 à 2010. Auparavant, le Dr Graves a occupé diverses fonctions dont celle de Directeur international Ophtalmologie chez Alcon Laboratories Inc. Le Dr Graves est membre des conseils d'administration d'Akorn Inc., société américaine, Surface Pharmaceuticals, société américaine, Oxarion NV, société belge, Greenbrook TMS, société canadienne, Ophthotech, société américaine, *Glaucoma Research Foundation* aux Etats-Unis, ASCRS Foundation aux Etats-Unis, Himalayan Cataract

Project, fondation américaine, *Foundation Fighting Blindness* aux Etats-Unis. Le Dr Graves a obtenu une licence en psychologie avec mention de l'Université Brown (Etats-Unis), un doctorat en psychobiologie de l'Université du Michigan (Etats-Unis) complété par un stage postdoctoral en neurosciences visuelles à l'Université de Paris. Elle est âgée de 65 ans. Mme Graves peut être contactée au 999 Green Street, ≠1205, San Francisco CA 94133, Etats Unis. Elle ne détient aucune action Nicox.

Luzi A. Von Bidder a été coopté administrateur de Nicox en août 2014. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Il était président d'Acino Holding AG jusqu'en 2013. Auparavant, M. von Bidder a occupé la fonction de Président directeur général de Novartis Ophthalmics AG. Il a également été membre du comité exécutif de Novartis Pharma et a occupé différents postes chez Ciba-Geigy. M. von Bidder est actuellement membre du Conseil d'administration de Ferring Pharmaceuticals, Ixodes AG, Oculocare, Orasis, Solvias AG dont il est Président du conseil et d'EyeSense GmbH dont il est également Président du conseil. M. von Bidder est titulaire d'une licence en sciences économiques de l'université HSG (St. Gallen, Suisse).Il est âgé de 65 ans. Il peut être contacté Kirchenweg 5, 8008, Zürich, Suisse. Il détient 10 000 actions Nicox.

Les Kaplan est administrateur de Nicox depuis octobre 2014. Il est Président du Comité science et technologie. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021. Il a été Directeur général d'Aciex Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique de développement en ophtalmologie, acquise par Nicox en octobre 2014. Le Dr. Kaplan a débuté sa carrière chez Allergan, Inc. où il a occupé les fonctions de Président de la recherche et développement et conduit les approbations de plus de 20 produits pharmaceutiques majeurs. Avant de rejoindre Allergan, le Dr. Kaplan a occupé des postes dans le domaine de la recherche chez Upjohn Company et à l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis) et a enseigné la chimie à l'Université Temple (Philadelphie, Etats-Unis) et à l'Université de Californie (Etats-Unis). Il a été précédemment membre du conseil d'administration d'Allergan, d'Altheos (Etats-Unis), d'Acadia Pharmaceuticals, Inc (Etats-Unis), d'Aciex therapeutics, Inc (Etats-Unis), de Neurotech, Inc (Etats-Unis). Le Dr. Kaplan est diplômé en chimie de l'Université de l'Illinois (Etats-Unis) et est titulaire d'un doctorat en chimie organique de l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis). Il est âgé de 70 ans. Il peut être contacté au 1710 Anglers Dr, Steamboat Springs, CO81487, Etats Unis. Il détient 82 034 actions Nicox.

Lauren Silvernail a été nommé administrateur de Nicox en mai 2017. Elle est Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Madame Silvernail est actuellement VP Finance et Administratif et Directeur du *Business Development* de Revance Therapeutics, Inc. Avant de rejoindre Revance Therapeutics, Inc., Madame Silvernail était VP Finance et Administratif et Vice-présidente du *Corporate Development* d'ISTA Pharmaceuticals, Inc., où elle a été un élément clé dans la croissance et dans les plans de financement de la société, assurant plus de 275 millions de dollars de financement jusqu'à la cession d'ISTA à Bausch + Lomb pour une transaction en numéraire de 500 millions de dollars. Auparavant, Madame Silvernail a occupé différents postes opérationnels et de développement d'entreprise et, en dernier lieu, la fonction de Vice-présidente du Business Development, chez Allergan où elle a mené et finalisé des opérations d'acquisition, de concession de licence et de co-promotion. Auparavant dans sa carrière, elle a été associé gérant d'un fond de capital-risque pour start-up et a dirigé une start-up en tant que Président Directeur Général. Plus tôt dans sa carrière, Madame Silvernail a occupé des fonctions marketing chez Varian et Bio-Rad Laboratories. Elle a obtenu un M.B.A. à l'Université de Californie, Los Angeles et une licence en biophysique à l'Université de Californie à Berkeley. Elle est agée de 60 ans. Elle peut être contactée au 10 Hertford, CA 92657 Newport Coast, Etats-Unis. Elle ne détient aucune action de Nicox.

Madame Birgit Stattin Norinder a été administrateur de Nicox S.A. de 2011 à 2018. Madame Stattin Norinder a été Président-directeur général et Président du conseil de Prolifix Ltd de 1998 à 2002. Auparavant, elle a occupé plusieurs fonctions managériales, de recherche et développement chez Pfizer Inc., Pharmacia & Upjohn, Glaxo Group Research Ltd, Astra Research Centre AB et Parke-Davis AB. Elle est actuellement membre des conseils d'administration d'Addlife AB, Hansa Medical AB et Jettesta AB. Mme Stattin Norinder est diplômée en

pharmacie de l'Université Uppsala. Madame Stattin Norinder est âgée de 70 ans. Elle peut être contactée à l'adresse suivante : Karlavägen 68, 114 59 Stockholm, Suède. Elle ne détient aucune action Nicox.

Absence de condamnation

A la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2018 n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre ou liquidation au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une incrimination et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou règlementaires au cours des cinq dernières années au moins.

Enfin, à la connaissance de la Société, aucun mandataire social en fonction au cours de l'année 2018 n'a été empêché par un tribunal d'agir en qualité de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Il est précisé que les administrateurs ont déclaré ne pas avoir été condamnés pour fraude ou sanctionnés par une autorité professionnelle depuis le 1er janvier 2013 ; ne pas être empêchés par quelque décision que ce soit d'exercer un mandat d'administrateur ou de participer à la direction d'une société cotée et ne pas avoir été mandataire social d'une société mise en faillite depuis le 1er janvier 2013.

Indépendance des administrateurs

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

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, mis à jour en 2018, prévoit que le Conseil doit compter, autant que possible deux administrateurs considérés comme indépendants et qu'il lui revient d'évaluer chaque année l'indépendance de ses membres au regard des critères fixés par le Conseil.

Le Conseil, qui se réfère au Code MiddleNext, a décidé que les critères d'évaluation de l'indépendance des membres du Conseil d'administration seraient ceux figurant dans ledit Code MiddleNext mis à jour en septembre 2016, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années et ne pas être salarié ni mandataire social dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;
- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relations d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

CONFORMITE DE CHAQUE ADMINISTRATEUR AUX CRITERES D'INDEPENDANCE DU CODE MIDDLENEXT[1] [2]		
Administrateur	**Conforme**	**Non conforme**
Michele Garufi		X
Jean-François Labbé [3]	X	
Adrienne Graves	X	
Luzi Von Bidder	X	
Les Kaplan	X	
Lauren Silvernail	X	

[1] Lors de sa délibération du 5 décembre 2018, le Conseil a estimé que le seul administrateur non indépendant en application des critères d'indépendance du Code MiddleNext actualisé est Michele Garufi en sa qualité de Président Directeur Général.

[2] Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions à effet du 20 juin 2018, son indépendance au titre de 2018 n'a pas été examinée par le Conseil d'administration. Elle avait été considérée indépendante par le Conseil d'administration le 15 décembre 2017.

[3] Il est précisé que la candidature de Monsieur Labbé avait été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

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

Aux termes de déclarations recueillies fin 2018, cinq administrateurs, à savoir Mesdames Adrienne Graves et Lauren Silvernail ; Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder et Les Kaplan ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux.

Un seul administrateur a déclaré qu'il était lié comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux : Michele Garufi en qualité de mandataire social de
Nicox S.A., Nicox Research Institute Srl, Nicox Science Ireland et Nicox Ophthalmics, Inc.

Aux termes du Règlement intérieur du Conseil d'administration, l'administrateur confronté à une situation de conflit d'intérêt doit en informer le Conseil, doit s'abstenir de voter ou de participer aux délibérations et, le cas échéant, démissionner, étant précisé qu'une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêt n'existe.

Administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Toutefois, en cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion telle qu'elle est fixée à l'article L.236-4 du Code de commerce.

Les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale ordinaire des actionnaires. La cooptation d'administrateurs intervient dans les conditions fixées par la loi.

La durée de leurs fonctions est de quatre années.

Les fonctions d'administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission.

Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Censeurs

L'Assemblée générale ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 4 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société actuellement.

Administrateurs élus par les salariés

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés, étant précisé que le seuil prévu par l'article L. 225-27-1 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2018.

Administrateurs élus par les salariés actionnaires

Le Conseil d'administration ne compte pas d'administrateurs représentant les salariés actionnaires, étant précisé que le seuil de détention d'au moins 3% du capital social prévu par l'article L. 225-23 du Code de commerce pour la nomination obligatoire d'administrateurs représentant les salariés n'est pas atteint au 31 décembre 2018.

Contrats de service

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres des organes d'administration ou de direction à l'émetteur, où à l'une quelconque de ses filiales, et prévoyant l'octroi d'avantages aux termes d'un tel contrat.

I.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur qui a été mis à jour en 2018, notamment pour instituer un nouveau comité de travail en son sein, le Comité science et technologie.

Ce règlement intérieur comporte des dispositions notamment sur :

- les attributions du Conseil d'administration. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration détermine les orientations de l'activité de la Société et veille à leur mise en œuvre. Sous réserve des pouvoirs expressément attribués aux assemblées d'actionnaires et dans la limite de l'objet social, il se saisit de toute question intéressant la bonne marche de la Société et règle par ses délibérations les affaires qui la concernent. Le Conseil statue notamment sur le budget, le business plan et généralement sur toute opération majeure. En cas de divergence entre une décision du Conseil et une préconisation manifeste du code MiddleNext, le Conseil veillera à justifier sa décision (« *comply or explain* »).

- la composition du Conseil d'administration, en vue d'assurer et de contrôler son indépendance. Ainsi, le règlement intérieur prévoit que le Conseil d'administration de la Société doit compter, autant que possible au

moins deux administrateurs indépendants. L'indépendance des administrateurs doit être réévaluée annuellement par le Conseil d'administration sur la base des critères figurant dans le code MiddleNext actualisé en septembre 2016.

- les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le Règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la règlementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière. A cet égard, il précise que la participation par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication n'est pas ouverte pour les réunions du Conseil ayant pour objet l'établissement des comptes annuels, des comptes consolidés et du rapport de gestion.

- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le Règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration. Il prévoit également que les administrateurs doivent recevoir, préalablement à la tenue des réunions, tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de leur mission. Ces documents et informations leur seront adressés par mel, dans la mesure du possible environ une semaine avant la réunion.

- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant € 150 000.

- les conditions de désignation et le rôle des Comités de travail. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil peut constituer des comités en son sein pour préparer ses travaux. Le Conseil fixe le rôle imparti à chaque comité, étant précisé que ces comités interviennent sous la responsabilité exclusive et collective des membres du Conseil d'administration. Les comités ont pour mission d'éclairer par leurs analyses les décisions du Conseil, ils formulent à cette fin des propositions, recommandations et avis. Les membres des comités doivent participer personnellement aux réunions et ne peuvent se faire représenter par un autre membre. Les comités ne peuvent délibérer qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Les comités peuvent se saisir de toute question entrant dans leur domaine de compétence. Ils peuvent également être saisis par le Conseil d'administration ou son Président.

- les attributions du Comité d'audit. Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du Contrôle Interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'efficacité des systèmes de Contrôle Interne (évaluation des procédures, suivi des risques), du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes,

de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.

- la composition du Comité d'audit. Le Comité d'audit compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible aux deux-tiers, d'administrateurs considérés indépendants et compte au moins un membre présentant des compétences particulières en matière financière ou comptable. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité d'audit. Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an, avant les réunions du Conseil examinant les comptes annuels et semestriels. Le Comité d'audit peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne. Il peut décider de recourir à des experts extérieurs.

- les attributions du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations a pour mission de faire des propositions sur la politique générale de rémunération des dirigeants mandataires sociaux (parts fixe et variable, avantages en nature, retraite, indemnités de départ) et d'attribution d'actions gratuites, d'options ou de bons de souscription ou d'achat d'actions ; de faire des recommandations concernant l'ensemble des éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social (y compris les avantages en nature) ; de faire des propositions concernant l'enveloppe globale des jetons de présence et leur répartition, concernant l'ensemble des éléments de rémunération (y compris l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites) et des principaux dirigeants non mandataires sociaux (Directeurs Sénior, Vice-Présidents, VP Finance) ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités applicables à ces attributions ; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.

- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.

- la composition du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité de gouvernance d'entreprise se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les attributions du Comité science et technologie. Le Comité science et technologie a pour mission d'assister le Conseil dans la supervision des aspects scientifiques et techniques des activités de la société et pour fournir périodiquement des informations au Conseil. Sa mission consiste principalement à assister le Conseil dans sa mission de surveillance quant aux objectifs des programmes de R&D en examinant les progrès et performances de la Direction dans l'atteinte des objectifs et la limitation des risques associés, examiner le pipeline de recherche de la Société, examiner et présenter des recommandations au Conseil sur les aspects scientifiques, techniques et médicaux des opérations qui doivent être soumises à l'approbation du Conseil, identifier les nouvelles tendances et nouveaux développements significatifs en matière scientifique et de R&D et leur impact potentiel sur la Société, examiner le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société

et sa stratégie dans ce domaine, réaliser toutes activités que le Comité jugera nécessaire ou approprié pour exercer ses responsabilités pour assister le Conseil dans sa surveillance des activités R&D de la Société. Le Comité peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le *Chief Scientific Officer*, le *Head of Development*, le *Chief Business Officer*, le *Chief Financial Officer*, des conseils externes.

- la composition du Comité science et technologie. Le Comité est composé au minimum de deux et au maximum de cinq administrateurs. Autant que possible, il se compose de membres considérés comme indépendants. En principe, le Président du Conseil d'administration, le Directeur général et les Directeurs généraux délégués ne sont pas membres du Comité Science et Technologie. Toutefois, le Président du Conseil d'administration est associé aux travaux du Comité à la demande de ses membres. Le Comité se réunit à chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins trois fois par an. Il fixe le calendrier de ses réunions. Il peut également se réunir à la demande de deux de ses membres, de son Président ou du Président du Conseil d'administration.

- les principes de répartition des jetons de présence. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des jetons de présence l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.

- un rappel des obligations de confidentialité ;

- un rappel de l'obligation légale de mise au nominatif des titres détenus par les membres du Conseil d'administration ;

- la procédure de déclaration relative aux opérations effectuées par les administrateurs et leurs proches sur des titres de la Société, laquelle prévoit l'obligation pour les membres du Conseil d'administration et directeurs généraux de déclarer par écrit à l'Autorité des Marchés Financiers, dans les cinq jours de bourse, selon les modalités alors en vigueur, chacune des opérations réalisées par eux-mêmes et par leurs proches sur les titres de la Société ;

- des recommandations pour prévenir les délits d'initiés.

De plus, le Conseil d'administration a adopté, à l'intention de ses salariés et de ses mandataires sociaux, des recommandations relatives à la prévention des délits d'initiés dans la Société. Ces recommandations comportent une liste de précautions à prendre pour préserver la confidentialité des informations sensibles ; une obligation générale d'abstention en cas de détention d'une information privilégiée et l'obligation spécifique de s'abstenir d'effectuer toute opération sur les instruments financiers de Nicox (ou sur les instruments financiers liés à ces derniers) pendant les trente jours calendaires avant et un jour après la publication des résultats annuels et semestriels et quinze jours calendaires avant et un jour après la publication de l'information financière trimestrielle.

Réunions du Conseil d'administration

Au cours de l'année 2018, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni quinze fois :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
15 janvier 2018	6	7
20 février 2018	7	7
16 mars 2018	4	7
16 mai 2018	7	7

25 mai 2018	5	7
25 juin 2018	5[1]	6
10 juillet 2018	6	6
4 septembre 2018	6	6
19 septembre 2018	6	6
27 septembre 2018	4	6
30 septembre 2018	4	6
8 octobre 2018	6	6
19 octobre 2018	6	6
19 novembre 2018	4	6
5 décembre 2018	6	6
Pourcentage	**86,31%**	-

[1] Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur avec effet au 20 juin 2018.

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2018, notamment délibéré sur les points suivants :

- budget et objectifs société 2018 ;
- business plan ;
- Projet de cotation de la société au NASDAQ ;
- activités de recherche et développement, concession de licences sur les brevets du Groupe ;
- mise à jour des statuts de la Société suite à la livraison d'actions gratuites ;
- attribution gratuite d'actions ;
- attribution de bons de souscription d'actions ;
- suppression de la condition de présence concernant les actions gratuites et options de souscription d'actions attribuées à trois salariés ;
- rémunération du Président Directeur Général ;
- atteinte des objectifs société 2018 ;
- arrêté des comptes sociaux et consolidés ;
- examen des conventions visées à l'article L. 225-38 du Code de commerce ;
- examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ;
- discussion et décisions sur les activités et la stratégie de la Société ;
- Document de Référence pour 2017, rapports sur le gouvernement d'entreprise, sur les options de souscription d'actions, sur les actions gratuites, sur les résolutions soumises à l'Assemblée générale ordinaire ;
- discussion sur la rémunération du Président Directeur Général ;
- approbation préalable d'une convention avec une partie liée (convention relative aux indemnités dues ou susceptibles d'être dues au Président Directeur Général) ;
- financement de la Société ;
- états semestriels et information financière semestrielle ;
- Mise à jour du règlement intérieur pour instituer un nouveau comité de travail « science et technologie » ;
- Règlements des plans d'options de souscription d'actions et d'actions gratuites ;
- examen des risques auxquels la Société est soumise ;
- discussion sur le fonctionnement du Conseil d'administration ;
- évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ; conflits d'intérêts potentiels ;

- plan de succession concernant le Directeur Général et les dirigeants clé, plan en cas de d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé ;
- Conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société ;
- répartition des jetons de présence.

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, les documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L. 823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Dispositions statutaires

La Société est administrée par un Conseil d'administration qui comprend actuellement six membres.

La durée des fonctions des administrateurs a été réduite de six à quatre années par décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 27 juillet 2012, étant précisé que les mandats des administrateurs en fonction à la date de cette assemblée se sont poursuivis jusqu'à leur terme initial de six années. Les fonctions des administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée générale ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la Société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Le Conseil d'administration élit parmi ses membres un Président qui est, à peine de nullité de la nomination, une personne physique. Il détermine sa rémunération et la durée de ses fonctions sans qu'elle puisse excéder celle de son mandat d'administrateur. Le Président du Conseil d'administration doit être âgé de moins de 70 ans. Lorsqu'en cours de mandat cette limite d'âge aura été atteinte, le Président du Conseil d'administration sera réputé démissionnaire d'office. Son mandat se prolonge cependant jusqu'à la réunion du prochain Conseil d'administration au cours de laquelle il sera procédé à la désignation d'un nouveau Président.

Le Président organise et dirige les travaux du Conseil d'administration dont il rend compte à l'Assemblée générale. Il veille au bon fonctionnement des organes de la société et s'assure que les administrateurs sont en mesure de remplir leur mission.

Le Conseil d'administration se réunit aussi souvent que l'intérêt de la Société l'exige, sur convocation de son Président. De plus, si le Conseil ne s'est pas réuni depuis plus de deux mois, des administrateurs constituant au moins le tiers des membres du Conseil peuvent demander au Président de le convoquer sur un ordre du jour déterminé. Lorsque les fonctions de Président et de Directeur Général sont dissociées, le Directeur Général peut demander au Président de convoquer le Conseil sur un ordre du jour déterminé. Les convocations sont faites par tous moyens, même verbalement. Les réunions du Conseil ont lieu soit au siège social, soit en tout autre endroit indiqué dans la convocation. Le Conseil ne délibère valablement que si la moitié au moins de ses membres est présente. Les décisions sont prises à la majorité des membres présents et représentés.

Sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion du Conseil par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la réglementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière.

En cas de partage des voix, la voix du Président n'est pas prépondérante. Un ou plusieurs censeurs peuvent assister avec voix consultative aux séances du Conseil d'administration.

Évaluation du fonctionnement du Conseil d'administration

Le Règlement intérieur du Conseil d'administration prévoit que le Conseil d'administration doit consacrer, au moins une fois par an, un point de son ordre du jour à un débat sur son fonctionnement.

La discussion annuelle concernant le fonctionnement du Conseil d'administration au titre de 2018 a eu lieu en décembre 2018. Cette discussion a notamment porté sur les conditions de préparation des réunions du Conseil d'administration, la fréquence et la durée des séances, la composition du Conseil (diversification des compétences et équilibre des pouvoirs), le recours à une expertise externe pour des questions techniques. Le Conseil a considéré que les conditions de son fonctionnement étaient satisfaisantes.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Les statuts ne prévoient aucune obligation de détention d'actions par les administrateurs.

Composition et fonctionnement des comités

Le Conseil d'administration comporte trois Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil (voir paragraphe I.2, Règlement intérieur).

Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé de trois administrateurs : Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Jean-François Labbé. Le Président Directeur Général assiste aux réunions du Comité d'audit.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 5 décembre 2018, les administrateurs composant le Comité d'audit à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2018, le Comité d'audit s'est réuni à cinq reprises. Le taux de présence était de 100% à chacune de ces réunions. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur l'analyse des comptes consolidés et sociaux de l'exercice 2017, y compris l'examen des engagements hors bilan et de la trésorerie, sur les frais de déplacement, sur le budget révisé, sur les honoraires des Commissaires aux comptes, sur l'état de la trésorerie et des équivalents de trésorerie, sur les obligations financières liées à une éventuelle cotation au NASDAQ, sur le contrôle interne, sur des informations financières trimestrielles, sur le Business Plan 2019-2021.

Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations est composé de trois administrateurs : Madame Adrienne Graves, Jean-François Labbé, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Madame Adrienne Graves.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 5 décembre 2018, les administrateurs composant le Comité des rémunérations à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Les recommandations du Comité des rémunérations en matière de politique d'attribution des options de souscription ou d'achat d'actions, qui ont été suivies par le Conseil, consistent à procéder à l'attribution systématique d'options ou d'actions gratuites aux nouveaux salariés du Groupe. Le nombre d'options ou d'actions gratuites attribuées aux bénéficiaires est fonction de leurs responsabilités. Le Comité des rémunérations a également préconisé de procéder à des attributions d'options ou d'actions gratuites au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe postérieurement à leur entrée en fonction aux fins de fidélisation. Le Conseil d'administration a également suivi ces préconisations.

Au cours de l'exercice 2018, le Comité des rémunérations s'est réuni deux fois. Le taux de présence était de 100% à ces réunions. Les travaux du Comité des rémunérations ont notamment porté sur les sujets suivants : les indemnités de licenciement des salariés italiens, les conditions applicables aux options de souscription d'action et aux actions gratuites, les rémunérations pour les potentielles nouvelles embauches, l'atteinte des objectifs société pour 2018, le plan de recrutement pour 2019, l'augmentation globale de la masse salariale, les rémunérations des membres du Comité de direction et du Président Directeur Général, les montants d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions à attribuer en 2019, l'organigramme.

Comité de gouvernance d'entreprise

Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de trois administrateurs : Madame Lauren Silvernail, Luzi von Bidder et Les Kaplan. Il est présidé par Madame Lauren Silvernail.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 5 décembre 2018, les administrateurs composant le Comité de gouvernance d'entreprise à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2018, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur les risques auxquels la Société est exposée ; le fonctionnement du Conseil ; l'état des liens des membres du Conseil avec la Société, avec les membres de son Conseil d'administration et avec son Directeur Général, l'évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; la discussion annuelle sur les conflits d'intérêt ; le plan de succession concernant le Président Directeur Général et les dirigeants clé et le plan en cas d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé ; les conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société.

Comité Science et technologie

Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de deux administrateurs : Madame Adrienne Graves et Les Kaplan. Il est présidé par Les Kaplan.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 5 décembre 2018, les administrateurs composant le Comité de gouvernance d'entreprise à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'exercice 2018, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni quatre fois. Le taux de présence à ces réunions était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur les activités de développement du NCX 470, du NCX 4251 et sur les programmes de recherche.

Modifications statutaires

Les modifications statutaires interviennent dans les conditions fixées par la loi.

I.3. Principes et règles arrêtées par le Conseil pour déterminer les rémunérations et avantages accordés aux mandataires sociaux durant l'exercice écoulé.

Les principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature, attribuables au Président Directeur Général à compter du 1er janvier 2019 qui seront, conformément à l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, sont décrits à la section 15.1 du Document de Référence.

Les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 qui seront, conformément à l'article L. 225-100 du Code de commerce, soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, sont décrits à la section 15.2.1 du Document de Référence, étant précisé que le versement des éléments de rémunération variables ou exceptionnels est conditionné à l'approbation des actionnaires.

S'agissant des mandataires sociaux non dirigeants de la Société, les rémunérations et les avantages de toute nature dus et/ou versés au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 à Adrienne Graves, Lauren Silvernail Jean-François Labbé, Luzi Von Bidder et Les Kaplan sont décrits à la section 15.2.2 du Document de Référence.

La Société se réfère au code MiddleNext pour l'élaboration du rapport prévu à l'article L. 225-37-4 du Code de commerce. Le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « Points de vigilance » du code MiddleNext. S'agissant de recommandations contenues dans le code MiddleNext, la Société les applique à l'exception de celle mentionnée dans le tableau ci-après :

Recommandations du Code Middlenext	Explications sur leur non application
(Recommandation 1) Les administrateurs doivent assister aux réunions de l'Assemblée générale des actionnaires.	Les assemblées générales de la Société ont réuni la présence physique de huit actionnaires à l'assemblée générale ordinaire du 3 mai 2018 et quatre actionnaires à l'assemblée générale extraordinaire 24 mai 2018.

I.4. Gouvernement d'entreprise et déclaration de conformité au code Middlenext

La Société a désigné le code Middlenext comme code de référence auquel elle entend se référer. Le tableau ci- après dresse un bilan des recommandations Middlenext[1] auxquelles la Société doit se conformer en raison de la cotation de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R1 : Déontologie des membres du conseil	X		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X		

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R6 : Mise en place de comités	X		
R7 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R8 : Choix de chaque administrateur	X		
R9 : Durée des mandats des membres du conseil	X		
R10 : Rémunération de l'administrateur	X		
R11 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X		
R12 : Relations avec les « actionnaires »			X (1)
R13 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R14 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X		
R15 : Cumul contrat de travail et mandat social	X		
R16 : Indemnités de départ	X		
R17 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R18 : Stock-options et attribution gratuite d'actions	X		
R19 : Revue des points de vigilance	X		

(1) Les administrateurs ne participent pas aux assemblées générales compte tenu du faible nombre d'actionnaires présents aux assemblées générales (huit à l'assemblée générale ordinaire du 3 mai 2018 et quatre à l'assemblée générale extraordinaire 24 mai 2018).

II. LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL

Directeur Général

L'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017 a renouvelé le mandat d'administrateur de Michele Garufi pour une durée de quatre années expirant à l'issue de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 18 mai 2017 dont les résolutions ont été réitérées par décision du 10 juillet 2017, a décidé de nommer en qualité de Président du Conseil d'administration Michele Garufi. Statuant sur la Direction générale de la Société, le Conseil a, lors de cette même séance du 18 mai 2017, décidé que la Direction générale de la Société serait assumée par le Président du Conseil d'administration, Michele Garufi, qui porterait dès lors le titre de « Président Directeur Général ». Le Conseil a décidé de fixer la durée des fonctions du Président Directeur Général à quatre années prenant fin à l'issue de l'Assemblée générale statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée générale ordinaire du 16 mai 2017.

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président Directeur Général, résultent de l'article 4 du Règlement intérieur du Conseil d'administration qui dispose :

Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs

« Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Président Directeur Général :

a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;
b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;
c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations ;
d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;
e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;
f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;
g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.

Plus généralement, le Président soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Président, sous sa responsabilité. »

La Société n'a pas, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués.

III. CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

Les conditions de participation des actionnaires aux assemblées générales sont exposées à la section 21.2.5 du Document de Référence. Elles figurent à l'article 19 des statuts de la Société.

IV. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L.225-37-5 DU CODE DE COMMERCE

Les informations visées à l'article L.225-37-5 du Code de commerce figurent aux chapitres 10, 18, 21 et à la section 15.1 du Document de Référence.

Conséquences d'un changement de contrôle de la société sur les principaux accords

Après examen des principaux accords de la Société, il apparaît que les accords suivants pourraient se trouver affectés par un changement de contrôle de la Société, dans les conditions ci-après présentées :

- Accord exclusif de licence, développement et commercialisation du 20 mars 2006 avec la société Merck : en cas de changement de contrôle de la Société, et sous certaines conditions (changement de contrôle au profit d'un concurrent), la Société cessera de participer directement au programme de recherche, et perdra la possibilité d'exercer l'option de co-promouvoir les produits issus de la collaboration. Par ailleurs, dans une telle hypothèse, Merck aura la possibilité de mettre fin à l'accord de co-promotion aux Etats-Unis et en Europe dans l'hypothèse où un tel accord aurait été conclu.

- Accord avec avec Kreos Capital en date du 24 janvier 2019 portant sur un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros. Ce financement pouvant atteindre un montant de 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire, comporte 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée vers le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. En

cas de changement de contrôle de la Société, Kreos Capital a la possibilité de demander un remboursement anticipé des sommes dues dans le cadre du contrat.

V. AUTRES INFORMATION REQUISES PAR L'ARTICLE L.225-37-5 DU CODE DE COMMERCE

Les éléments visés à l'article L. 225-37-5 du Code de commerce susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange figurent dans le Document de Référence de la Société à la section 21.1.6.

Fait le 5 mars 2019
Le Conseil d'administration

16.2 Dispositif de 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 proposé par l'Autorité des marchés financiers pour les valeurs petites et moyennes.

Dans ses démarches, le Groupe s'est appuyé sur le guide de mise en œuvre du cadre de référence préconisé par l'AMF pour les Valeurs Moyennes et Petites et rappelle qu'il est en conformité avec la transposition de la 8ème Directive Européenne sur l'obligation d'avoir un Comité d'audit. 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 2018.

II.1. Objectifs du Groupe en matière de Contrôle Interne :

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.

II.2. L'organisation du Contrôle Interne

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

Le Conseil d'administration et ses différents comités :

Le Conseil d'administration

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

Le Comité d'audit

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

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

- de suivre l'efficacité des systèmes de Contrôle Interne et de gestion des risques dans le Groupe ;

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

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

Le Comité des rémunérations

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

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

Le Comité de gouvernance d'entreprise

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

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

Le Comité 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 ;
- Examinant les progrès et performances de la Direction dans l'atteinte des objectifs et la limitation des risques associés ;

Le Comité de Direction

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

Le Comité de direction, animé par le Président Directeur Général est actuellement composé de 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 capabilité des fournisseurs et prestataires de service, dans un but de garantie de la conformité aux exigences applicables.

La Direction financière

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

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

II.3. 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.

II.4. La gestion des risques

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

Le Document de Référence

Nicox prépare chaque année un Document de Référence 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 2018 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 2018, 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.

II.5. Les activités de contrôle

II.5.1. Les procédures de Contrôle Interne relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière

II.5.1.1. 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 S.A., Nicox Research Institute SRL, sont tenues en interne. Les comptabilités des filiales Nicox Ophthalmics Inc., Nicox Science Ireland limited, ont été confiées à un prestataire externe tout comme la consolidation des résultats financiers du Groupe.
Dans le cadre de leurs travaux pour le compte de la Société mère et de la publication de ses comptes consolidés, les commissaires aux comptes ont conduit un audit des sociétés entrant dans le périmètre de consolidation de Nicox S.A. et considérées, au 31 décembre 2018, comme des entités significatives aux regards des seuils fixés par eux.

Par ailleurs au 31 décembre 20187, la gestion de la paie est sous-traitée.

Les systèmes prévisionnels

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

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

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.

II.5.1.2. Elaboration de l'information comptable et financière

Le système de « reporting interne» consolidé

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

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

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

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

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

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

Les comptes sociaux et consolidés

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

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

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

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

II.5.1.2. Mise à jour des procédures standards relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Une procédure a été mise à jour en 2018 :

- « Procure to Pay Process» qui inclut l'autorisation de l'engagement de dépenses la création, l'enregistrement et le paiement des factures a été mise à jour en avril 2018 ;

Trois procédures ont été implémentées et sont devenus d'application obligatoire en 2018 :

- « Cash Process ». Cette procédure définit les règles de gestion des comptes bancaires et est d'application obligatoire à compter d'Avril 2018 ;

- « Cash Management ». Cette procédure définit les règles régissant tout type de transaction financière en lien avec instruments financiers, la trésorerie ou les équivalents de trésorerie et est d'application obligatoire depuis Juin 2018 ;
- Financial Statement Closing Process. Cette procédure définit les étapes d'élaboration de l'information financière et vise à garantir le respect des échéances, la production d'une information fiable dans le respect de la réglementation et des normes comptables applicables, et est applicable depuis Décembre 2018.

En sus des procédures décrites ci-dessous, la Société s'est dotée d'un manuel comptable applicable à compter de décembre 2018

II.5.3. Les systèmes d'information

Au cours de l'année 2018, le reporting, le Business Plan et l'élaboration budgétaire ont été réalisés sous Excel.

II.6 La surveillance du dispositif de Contrôle Interne

II.6.1. 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 § II.6.3.2 consacré aux travaux menés par l'Assurance Qualité en 2017.

Périmètre comptable et financier

Le Groupe n'a pas réalisé en 2018 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.

II.6.2. 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.

II.6.3. Travaux menés en 2018 en matière de Contrôle Interne et de gestion du Système Qualité

En 2018, la Société a mis à jour certaines procédures comme indiqué au **II.5.1.2.**

En outre en décembre 2018 la Société a initié un audit interne de la procédure « Procure to pay Process » sur les trois entités du groupe, les conclusions de cet audit ont été présentées au Comité d'Audit le 4 mars 2019.

II.6.3.2. Les travaux de surveillance menés par l'Assurance Qualité

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

Au 31 décembre 2018, les ressources internes du groupe qualité sont de 2 ETP (1 employé Nicox S.A, 1 employé Nicox Ophthalmics).

La simplification et l'harmonisation des documents qualité se poursuit avec pour objectif le déploiement de processus Qualité identiques sur l'ensemble des sites et filiales (Nicox S.A, Nicox Institute S.r.l, Nicox Ophthalmics Inc.)

II.6.3.3. Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés dans le domaine informatique en 2018 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.

II.6.4. Axes d'amélioration en matière de Contrôle Interne

II.6.4.1. Actualisation du projet Cadre de référence AMF

Suite à la cession de son activité commerciale européenne en août 2016, et concomitamment à l'objectif de recentrage sur son activité de recherche et développement, le Groupe a initié au quatrième trimestre 2016 un travail de renforcement de son dispositif de contrôle interne qui s'est achevé en 2018.

II.6.4.2. Adaptation des outils comptables et financiers au nouvel environnement du Groupe

Il n'y a pas eu d'amélioration apportée dans ce domaine en 2018.

II.6.4.3. Architecture réseaux et sécurité informatique

En 2019, Le Groupe prévoit de poursuivre 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.

II.6.4.4. Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

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

Au total cinq (5) Audits Externes ont été réalisés en 2018 concernant des activités sous-traitées en 2018 par les filiales du Groupe.

17. SALARIES

17.1 Rapport social

En 2018, la Direction de Nicox a poursuivi l'orientation stratégique de son activité de Recherche et Développement.

Le Groupe Nicox est constitué de Nicox S.A. et de ses filiales ci-dessous.

Au 31 décembre 2018 le groupe Nicox est donc constitué de :

- Nicox S.A., le siège du Groupe, basé à Sophia-Antipolis en France.
- Nicox Research Institute Srl, le centre de recherche basé à Bresso en Italie.
- Nicox Ophthalmics Inc basé à Fort Worth aux USA.
- Nicox Science Ireland basé à Dublin en Irlande.

17.1.1 Effectifs du Groupe Nicox

La répartition des effectifs du Groupe Nicox est présentée ci-dessous :

Départements	Décembre 2018	Décembre 2017	Décembre 2016	Décembre 2015	Décembre 2014	Décembre 2013
Recherche et développement	19	16	18	24	19	13
Marketing / Commercial	0	0	0	88	87	70
Autres	15	12	15	22	21	18
Total	**34**	**28**	**33**	**134**	**127**	**101**

Au 31 décembre 2018, le Groupe emploie 34 collaborateurs ; 33 collaborateurs sont en contrat à durée indéterminée et 1 collaborateurs sont en contrat à durée déterminée. Le Groupe n'emploie pas d'intérimaires. 3 collaborateurs sont à temps partiel.

- 16 personnes sont salariées de Nicox S.A. (dont 1 à temps partiel).
- 10 personnes sont salariées en Italie (dont 2 à temps partiel) pour le centre de recherche
- Enfin 8 collaborateurs sont employés par Nicox Ophthalmics Inc aux USA.

Durant l'année 2018 et au niveau du Groupe Nicox, 1 collaborateur a été licenciés et 7 collaborateurs ont été embauchés (6 en CDI et 1 en CDD).
Au 31 décembre 2018, 64% des collaborateurs sont des femmes (68 % en 2017), 36 % sont des hommes (32 % en 2017).
La moyenne d'âge est de 46 ans au 31 décembre 2018 (48 ans au 31 décembre 2017).
Enfin, l'âge minimum est de 23 ans et l'âge maximum de 72 ans au 31 décembre 2018.

17.1.2 Organisation du temps de travail

Pour Nicox S.A. :

En début d'année 2015 la Direction des Ressources Humaines (DRH) et les partenaires sociaux de Nicox S.A. ont mis en place 2 accords pour améliorer l'organisation du temps de travail :

- 1 accord relatif à la durée et à l'organisation du temps de travail. Il a fait l'objet d'une validation du LEEM (organisme professionnel des entreprises du médicament).
- 1 accord relatif au travail depuis son domicile ou télétravail.

Ces 2 accords négociés et signés concomitamment ont pour finalité d'apporter plus de souplesse et de flexibilité dans l'organisation du temps de travail mais aussi de développer l'autonomie des collaborateurs.

En 2018, le temps de travail est suivi grâce aux outils informatiques proposés par le fournisseur paie (système de gestion des absences) et grâce à un tableau de suivi d'heures pour les collaborateurs soumis à l'horaire collectif.

Les heures supplémentaires sont soit payées, soit récupérées.

Pour les autres entités du groupe :

Nicox suit les règles locales de gestion du temps de travail. Elles sont différentes selon les pays.

Des règlementations internes (« Employee handbook ») sont rédigées et mises en place quand cela est exigé, notament aux USA.

Pour l'Italie :

Le système automatisé de gestion des congés et absences mis en place en 2015 en collaboration avec notre fournisseur paie s'est avéré efficace et a permis une réduction du travail administratif engendré par un suivi manuel. Ce système a été reconduit en 2016, 2017 et 2018.

A partir du système les collaborateurs ont accès et peuvent télécharger des documents personnels tels que les bulletins de paie et la déclaration annuelle (Certificazione Unica).

Dans de le courant de l'année 2015 un document interne (« Employee handbook ») a été rédigé et mis à la disposition des collaborateurs pour rappeler les différentes règles en matière de gestion du temps de travail, des congés payés etc.

En plus les collaborateurs peuvent se référer à la Convention Collective National du secteur Chimique.

Pour le groupe

Dans l'année 2018 a été mise à jour la procédure de ressources humaines.

L'objectif de cette procédure est de décrire chaque étape du processus général des ressources humaines:

- Le processus d'embauche,
- Le processus de paie,
- Le processus pour les employés licenciés,
- Le processus des absences,
- Le processus de frais de voyage,
- Le processus d'évaluation annuelle des employés,
- L'attribution des actions gratuites et options de souscription d'actions

17.1.3 Absentéisme

L'absentéisme est suivi régulièrement pour Nicox S.A. grâce aux outils informatiques proposés par le prestataire RH/Paie.

De manière générale, pour l'ensemble du Groupe Nicox, le suivi de l'absentéisme ne permet pas de constater et d'identifier de potentiels dysfonctionnements (désengagement, burn-out etc...) au niveau des équipes. Cet indicateur n'est pas pertinent de ce point de vue.

17.1.4 Nicox S.A. en 2018

	janvier	février	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	déc	Total
Absences	1,5	3	3	1	7	0	0	3	1	5	3	0	27,5
Nombre de jours ouvrés théorique	22	20	22	20	19	21	22	22	20	23	21	20	252
Taux absentéisme	0,43%	0,94%	0,85 %	0,31%	2,30 %	0%	0%	0,85 %	0,31 %	1,36 %	0,89 %	1,56 %	0,83%

L'absentéisme pour l'année 2018 s'est abaissé à 0,69 % pour Nicox S.A. Ce taux est en légère baisse par rapport à 2017 (1,4 %).

Le taux d'absentéisme correspond au nombre total de jours d'absence rémunérés (maladie, maternité ou accident du travail) divisé par le nombre de jours ouvrés théoriques dans l'année.

Le nombre de jours ouvrés théorique est calculé de la façon suivante : Nombre de salariés inscrits (et non ETP) dans le mois * nb de jours ouvrés du mois X (nombre de jours ouvrés – week-ends – jours fériés du mois).

Les jours d'absences se décomposent de la manière suivante :

	2018 - NICOX S.A.		
	Féminin	Masculin	Total
ABS NON AUTORISEE	0	0	
ENFANT MALADE 1 2J	0	0	
EVENEMENT FAMILIAL	1	3	
MALADIE	21,5	2	
ACCIDENT TRAVAIL	0	6	
MI-TPS THERAPEUTIQUE	0	0	
Total			

En 2018, l'absence pour cause de maladie représente 70 % du total. Le nombre de jours d'absence total est en hausse en 2018 par rapport à 2017.

Les jours d'absences se décomposent de la manière suivante :

	2018 - NICOX Research Institute		
	Féminin	Masculin	Total
ABS ENFANT MALADE	0	0	
EVENEMENT FAMILIAL	0	0	
GROSSESSE PATHOL.	0	0	
MALADIE	25	0	
MATERNITE CG.ADOPT.	0	0	
Total			

L'absentéisme pour l'année 2018 est en baisse par rapport à 2017 avec 25 jours en 2018 contre 32,25 jours en 2017.

Pour Nicox Ophthalmics Inc, le nombre de jours total d'absence est 40 en 2018.

17.1.5 Rémunérations

Pour attirer et conserver ses talents Nicox a mis en place une politique de rémunération ambitieuse et globale prenant en compte la performance individuelle du collaborateur et collective de l'entreprise.

La performance individuelle du collaborateur est revue chaque année au moment des entretiens annuels. Selon le niveau d'atteinte des objectifs individuels le salaire de base du collaborateur est revu (ou pas). Le % global d'augmentation au mérite des rémunérations est revu et décidé chaque année en fonction de la situation de l'entreprise. La politique de rémunération est basée sur le mérite uniquement, l'entreprise ne distribue pas d'augmentation générale.

En 2018, il a été décidé d'augmenter les salaires sur une moyenne globale de 3%.

De plus, les collaborateurs bénéficient également du programme de bonus de l'entreprise. Tous les collaborateurs peuvent percevoir un bonus, quel que soit son niveau dans l'entreprise. Le montant du bonus distribué aux collaborateurs est fonction de l'atteinte des objectifs de l'entreprise et des objectifs du collaborateur.

Enfin l'entreprise a mis en place un programme de rémunération à long terme pour associer les collaborateurs au capital de l'entreprise et renforcer la loyauté/fidélité à long terme. Chaque année Nicox attribue des actions gratuites et/ou des stock-options à chaque collaborateur selon des plans approuvés par le Conseil d'administration.

Toutes les informations concernant les rémunérations et l'attribution des actions gratuites et des options sont disponibles dans les documents des comptes consolidés.

17.1.6 Relations Sociales

Ce chapitre sur les relations sociales ne concerne que la France, les autres filiales étant dépourvues de partenaires sociaux à ce jour.

Depuis les élections de Délégués du Personnel qui ont été organisées le 11 mai 2015 (2ème tour), des réunions ont été organisées tous les mois, conformément au calendrier défini avec les Délégués du Personnel.
Conditions de travail, de sécurité et hygiène
L'activité de Nicox étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler pour les activités de bureau.

Un accident de travail a été constaté sur Nicox S.A. en 2018.

Aucun accident de travail n'a été constaté en 2018 au sein des filiales du Groupe.

17.1.7 Formation des collaborateurs

Les besoins en formation sont définis, soit dans le cadre de l'entretien annuel de fixation des objectifs individuels, soit dans le cadre de décisions d'entreprise. Dans les deux cas, le stage de formation a pour objectif de développer les compétences du collaborateur pour le rendre plus performant et/ou plus préparé (changement de logiciel etc...) aux évolutions de l'organisation et des réglementations.

De manière générale, Nicox est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année. Nous prenons le soin de rencontrer chaque collaborateur afin de bien comprendre son besoin et lui proposer la formation la mieux adaptée.
A l'échelle du Groupe Nicox (pas seulement la France) grâce à notre système global automatisé de gestion de la performance (entretien annuel), chaque collaborateur a l'opportunité de discuter de ses besoins de formation et de développement avec son manager, en relation avec ses objectifs et ceux de l'entreprise, car nous estimons que le développement du professionnalisme et de l'autonomie des collaborateurs est clé pour leur succès à leur poste de travail et par conséquent pour le succès de l'entreprise.

Pour le plan de formation 2018 la Société a décidé de limiter la formation uniquement pour les activités strictement nécessaires.

En 2018, pour Nicox S.A. 4 collaborateurs ont suivi 4 stages, représentant 45 heures de formation pour Nicox S.A. 100 % des stages organisés en 2018 sont des formations « métiers ».

Pour le centre de recherche en Italie, 130 heures de formation ont été suivies en 2018. Il s'agissait principalement de formations métiers pour 10 collaborateurs et 12 stages. Les stages qui ont été organisé étaient soit obligatoires soit avec une modalité de formation financée.

Les salariés US n'ont pas bénéficié de formation en 2018.

17.1.8 Emploi et insertion des travailleurs handicapés

En 2018, Nicox S.A. a employé un travailleur handicapé. Nicox n'a pas d'obligation de cotiser à l'Agefiph car l'effectif est inférieur à 20 personnes.

Nicox S.A. favorise l'emploi des travailleurs handicapés en faisant également appel à un CAT (Centre d'Aide par le Travail) pour le ménage des locaux.
Œuvres sociales
Bien que le Comité d'Entreprise ait été supprimé la direction a alloué un budget pour les œuvres sociales en 2018 dans le cadre de la réglementation URSSAF. La gestion de ce budget est réalisée par les Délégués du Personnel conjointement avec la direction.

17.1.9 Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines

Les principales activités RH sont centralisées en Italie pour l'ensemble des filiales du Groupe.

Des partenariats avec différents prestataires RH ont été mis en place pour permettre un développement durable des différentes activités RH de Nicox.

Pour répondre aux problématiques locales des différentes entités du Groupe (France, Italie et Etats-Unis) notamment en droit du travail, de paie et d'administration du personnel la responsable RH fait appel à des partenaires locaux ayant la compétence et l'expertise recherchées.

La responsable RH utilise ponctuellement les services de sociétés spécialisées en rémunération pour l'aider à définir la politique de rémunération et avantages sociaux du Groupe.

17.1.10 Participation des salariés au capital social

Au cours de l'année 2018, 282.200 actions gratuites ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox S.A., Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics INC) lors de 4 réunions de Conseil d'administration. Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'actions.

17.1.11 Discrimination et diversité

Aujourd'hui compte tenu de la taille de l'entreprise et de la proximité des équipes, la société ne rencontre pas de problème de discrimination et de diversité, ni à l'embauche, ni dans la gestion des équipes au quotidien.

Cependant, afin de prévenir toute forme de discrimination, la responsable RH indique clairement dans les Règlements Intérieurs (handbook) mis en place dans les pays où Nicox a des salariés que la lutte contre les discriminations et la diversité sont des points importants de sa gestion des Ressources Humaines.
La mise en place de ces règlements intérieurs permet à l'entreprise de rappeler à ses collaborateurs l'importance du respect des principes fondamentaux et d'engager des sanctions si nécessaire.

17.1.12 Emission de gaz à effet de serre

Aujourd'hui l'entreprise n'a pas mis en place de charte environnementale mais s'engage au quotidien à travers diverses initiatives à lutter contre l'émission de gaz à effet de serre, comme par exemple :

- La mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels (déplacements Sophia – Bresso)

- Le télétravail. Un accord a été signé avec les partenaires sociaux en 2018 (remplaçant un précédent accord de 2014)
- Un guide d'éco-conduite attaché à la « Car Policy »
- La limitation de la cylindrée des voitures de fonction

17.2 Participations, bons de souscription d'actions, stock-options, actions gratuites

17.2.1 Participations

La participation des mandataires sociaux au capital de la Société est détaillée ci-dessous :

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 28 février 2019
Michele Garufi	447 051
Madame Adrienne Graves	-
Jean-François Labbé	-
Les Kaplan	82 034
Luzi Von Bidder	10 000
Madame Lauren Silvernail	-
TOTAL	539 085

Au 28 février 2019, les organes d'administration et de direction générale de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 539 085 (actions, soit 1.80 % du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2019, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux les mieux rémunérés attributaires et options levées par ces derniers y compris également les autres instruments financiers donnant accès au capital (BSA, stock-options, BSPCE ...)

Le tableau ci-après présente la synthèse des instruments financiers donnant accès au capital (options de souscription d'actions et actions gratuites) attribués, souscrits et reçus en 2018 par les dix premiers salariés non mandataires sociaux les mieux rémunérés :

	Actions Gratuites						
Plan	15/01/2018	16/05/2018	05/12/2018				
Nombre d'instruments financiers attribués en 2018 aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du Document de Référence	84 000	21600	21400				
Nombre total d'actions pouvant être obtenues en vertu de ces instruments financiers attribués en 2018	84 000	21600	21400				
Prix de souscription (s'agissant des options de souscription des actions)	0	0	0				
Plan	30/01/2015	06/03/2014	14/04/2016	22/05/2014	30/07/2014	21/09/2016	06/12/2016
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2018	176 000	96 860	20 200	27 320	16 800	51 400	3 600
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2018 (après stock split)	35 200	19 372	20 200	5 464	3 360	51 400	3 600

	Options de souscriptions d'actions						
Plan							
Nombre d'instruments financiers attribués en 2018 aux dix salariés non mandataires sociaux de la Société et de toute société du Groupe, en cours de validité à la date du Document de Référence							
Nombre total d'actions pouvant être obtenues en vertu de ces instruments financiers attribués en 2018							
Prix de souscription (s'agissant des options de souscription des actions)							
Plan							
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2018							
Nombre d'instruments financiers exercés ou reçus au cours de l'exercice 2018 (après stock split)							

17.2.2 Bons de souscription d'actions

Bons de souscriptions d'actions

Il existe, au 1er mars 2019, 936 848 bons de souscription d'actions (« BSA ») en circulation émis en vertu de quatre autorisations permettant de souscrire au total 664 848 actions compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015 (dont il faut tenir compte pour les BSA attribués en 2014 et 2015), représentant environ 3.13% du capital de Nicox S.A. sur la base du nombre d'actions existantes au 28 février 2019, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 222-15-5 du Règlement général de l'AMF). Aucun salarié de la Société ou de ses filiales n'est titulaire de BSA.

Le tableau ci-dessous présente les BSA en circulation au 31 décembre 2018 :

	Plan n°5	**Plan n°6**	**Plan n°7**	**Plan n°8**
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000(1)	40 000(1)	144 000	144 000
Détail des actions par mandataire social				
Birgit Stattin Norinder	8 000(1)	8 000(1)	24 000	24 000
Jean-François Labbé	8 000(1)	8 000(1)	24 000	24 000
Adrienne Graves	4 000(1)	8 000(1)	24 000	24 000
Luzi Von Bidder	4 000(1)	8 000(1)	24 000	24 000
Les Kaplan	4 000(1)	8 000(1)	24 000	24 000
Lauren Silvernail	-	-	24 000	24 000
Point de départ d'exercice des bons	(2)	(3)	(4)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,19(6)	1,73(6)	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)

	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2018	-	-	-	
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2014 aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, à fin juin 2016, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

Au cours de l'exercice 2018, aucun bon de souscription d'action n'a été exercé.

Le 24 janvier 2019, 308 848 bons de souscription d'actions ont été émis au profit de Kreos dans le cadre d'un emprunt obligataire. Ce financement pouvant atteindre un montant de 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire, comporte 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros sera versée vers le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019.

Les 308 848 bons de souscription d'actions émis le 24 janvier 2019 au profit de Kreos permettent, chacun, de souscrire 1 action Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros. Ces 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.

Le prix des actions ordinaires à provenir de l'exercice des bons de souscription d'actions émis au profit de Kreos est égal au cours de clôture de l'action Nicox lors de la dernière séance de bourse précédant la fixation de ce prix d'exercice conformément à la huitième résolution de l'Assemblée Générale Extraordinaire des actionnaires du 24 mai 2018 autorisant l'émission de valeurs mobilières au profit d'une catégorie de bénéficiaires, avec renonciation au droit préférentiel de souscription des actionnaires, résolution aux termes de laquelle les bons de souscription d'actions sont émis. Les actions provenant de l'exercice des bons de souscription d'actions seront des actions ordinaires cotées sur Euronext Paris.

17.2.3 Options de souscription d'actions

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre des options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2018 est 157 540 compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenues le 3 décembre 2015 représentant 0,53% du capital social à cette date.

Au cours de l'exercice 2018, il n'a pas été attribué d'options de souscription d'actions.

Par ailleurs, 168 000 options donnant droit à 33 600 actions (compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) ont été annulées suite au départ de salariés ou ont expiré depuis le 1er janvier 2018.

La Société n'a émis aucune option d'achat d'action. Sauf décision dérogatoire du Conseil d'administration, les options ne pourront être exercées qu'à la condition que le Bénéficiaire ait la qualité de salarié ou de mandataire social d'une société du groupe à la date à laquelle il exerce ses options.

Le tableau suivant présente une synthèse des options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2018.

Options en circulation au 31.12.2018

Aucune option n'a été exercée

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1)	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :								
22/03/2012	360 600	22/03/2015	22/03/2018	2,25	360 600	0	0	0
02/04/2012	100 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	100 000	0	0	0
								0
	460 600				460 600	0	0	0
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :								0
13/09/2012	104 720	13/09/2016	13/09/2018	2,62	104 720	0	0	0
24/10/2012	60 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	60 000	0	0	0
19/12/2012	35 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	35 000	0	0	0
19/02/2013	148 200	20/02/2017	20/02/2019	3,36	100 600	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	30 000	0	0	0
20/08/2013	110 200	20/08/2017	20/08/2019	2,48	75 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	11/11/2017	11/11/2019	2,56	183 200	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	06/03/2018	06/03/2020	2,6	153 517	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	22/05/2018	22/05/2020	2,35	9 004	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	30/07/2018	30/07/2020	2,15	12 003	42 000	42 000	8 400
	1 350 744				763 044	587 700	587 700	117 540
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :								
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	0	200 000	200 000	40 000
	2 011 344				**1 223 644**	**787 700**	**787 700**	**157 540**

Les options de souscription attribuées en 2012, 2013, 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2012 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2012 que pour 2013 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2013 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2013 que pour 2014 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2018, le lecteur est invité à se reporter à la section 15.1.9 du Document de Référence.

Le 12 février 2019, le Conseil d'administration a attribué 176 550 options de souscription d'actions permettant de souscrire 176 550 actions à un prix d'exercice de € 6,0546. Ces options sont exerçables à compter du 12 février 2021 et jusqu'au 8ème anniversaire de leur attribution. Leur exercice est soumis à des conditions de présence dans le Groupe pour tous les bénéficiaires et de performance s'agissant des droits attribués aux bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction (constatation par le Conseil d'administration de l'atteinte pour au moins 70% des objectifs société). Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restant en vigueur.

17.2.4 Actions gratuites

Le tableau suivant présente une synthèse des actions gratuites en circulation au 31 décembre 2018 :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie(1)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions Acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015(2)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :					-	-	-	-
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015		105 480	106 700	0	0
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016		38 300	207 670	0	0
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016		60 800	146 700	0	0
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017		5 400	207 000	0	0
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017		76 520	125 170	0	0
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018		56 780	245 940	0	0
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017		0	2320	0	0
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018		3 600	34 920	0	0
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018		4 800	16 800	0	0
		1 444 900			**351 680**	**1 093 220**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :					-	-	-	-
30/01/2015	A	285 502	30/01/2018		52 002	233 500	0	0
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019		168 504	0	458 000	91 600
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019		0	0	5 000	1 000
		917 006			**220 506**	**233 500**	**463 000**	**92 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :					-	-	-	-
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017		36 000	1 450 000	0	0
14/04/2016	C	35 000	14/04/2018		8 700	26 300	0	0
21/09/2016	C	125 850	21/09/2018		2 400	123 450	0	0

06/12/2016	C	3 600	06/12/2018	0	3 600	0	0
06/02/2017	C	102 600	06/02/2019	4 000	0	98 600	98 600
		1 753 050		**51 100**	**1 603 350**	**98 600**	**98 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017 :							
07/09/2017	C	4 800	07/09/2019	0	0	4 800	4 800
15/01/2018	C	139 200	15/01/2020	0	0	139 200	139 200
20/02/2018	C	100 000	20/02/2020	0	0	100 000	100 000
16/05/2018	C	21 600	16/05/2020	0	0	21 600	21 600
05/12/2018	C	21 400	05/12/2020	0	0	21 400	21 400
		287 000				**287 000**	**287 000**
TOTAL		**4 401 956**		**623 286**	**2 930 070**	**848 600**	**478 200**

(1) S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(2) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

17.2.5 Les actions gratuites attribuées sont soumises à des conditions de performance :

Les actions gratuites attribuées sont soumises à des conditions de performance :

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2012 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2012 que pour 2013 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2013 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2013 que pour 2014 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2014 était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées entre janvier et septembre 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées entre octobre et décembre 2015 est subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation, au 30 juin 2016, de certains objectifs stratégiques. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en avril, septembre et décembre 2016 est subordonnée, pour les attributions allouées aux bénéficiaires atteignant une ancienneté de 10 ou de 20 ans, à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques et, pour les autres bénéficiaires, l'atteinte, à hauteur de 70% au moins, des objectifs société 2016 pour les attributions d'avril et septembre 2016 et 2017 s'agissant des attributions de décembre 2016. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en février et septembre 2017 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2017 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en janvier, février et mai 2018 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2018 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en décembre 2018 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2019 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, faute de quoi la moitié des droits seront caducs. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il est précisé que, s'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Au 31 décembre 2018, pour 458 000 droits donnant accès à 91 600 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015), la période d'acquisition est fixée à quatre ans, sans période de conservation et pour 0 droits donnant accès à 0 actions (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015), la période d'acquisition est fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans.

Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général il a été attribué au cours du même exercice, des actions gratuites à l'ensemble des salariés du groupe conformément aux dispositions des articles L. 225-186-1 et L. 225-197-6 du Code de commerce.

Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2018, le lecteur est invité à se reporter à la section 17.2.1 du Document de Référence.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en janvier et février 2018 étaient subordonnée à ce que les objectifs société pour 2018 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Les objectifs société, qui sont liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Actions gratuites attribuées durant l'exercice aux dix salaries ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites	Nombre d'actions gratuites attribuées/d'actions acquises/d'actions cessibles	Plan
Actions gratuites attribuées, durant l'exercice, aux dix salariés de la Société et de ses filiales, ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites (information globale)	87 200*	Assemblée générale du 30 mai 2017
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, durant l'exercice, par les neuf salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé (information globale)	150 000 **	Assemblée générale du juillet 2012, 22 octobre 2014, 13 octobre 2015

*Donnant accès à 87 200 actions compte tenu du regroupement par cinq des actions intervenu le 03 décembre 2015.
**Donnant accès à 63 600 actions compte tenu du regroupement par cinq des actions intervenu le 03 décembre 2015.

Le 12 février 2019, il a été attribué 83 650 actions gratuites aux salariés du Groupe et à Michele Garufi. Cette attribution est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2019, que les objectifs société pour 2019 ont été atteints pour au moins 70%, faute de quoi la moitié des droits seront caducs. Ces actions sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, mais aucune période de conservation n'est applicable. Les objectifs société 2019, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

17.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur

Il n'existe pas d'accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de l'émetteur.

18. ACTIONNARIAT DE LA SOCIÉTÉ

18.1 Répartition du capital et des droits de vote

Sur la base des déclarations de seuils, notamment statutaires et légaux, reçus par la Société, et sur une base non diluée, son actionnariat est le suivant :

Actionnaires	Au 31 décembre 2018			Au 31 décembre 2017			Au 31 décembre 2016		
	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital	% des droits de vote
Banque Publique d'Investissement (ex Fond Stratégique d'Investissement)	384 300	1,29	1,29	453 134	1.54	1.54	790 514	3.16	3.16
New Enterprises Associates	-	-	-	-	-	-	141 187	0.57	0.57
HBM Healthcare Investments	1 673 304	5,63	5,63	1 713 313	5.82	5.82			
Michele Garufi (PDG de Nicox S.A.)	407 051	1.37	1.37	333 051	0.79	0.79	213 051	0.85	0.85
Elizabeth Robinson (Présidente de Nicox Srl)	74 060	0,25	0,25	74 060	0.25	0.25	74 060	0.30	0.30
Auto-détenues	-	-	-	-	-	-	60 987	0.24	0.24
Public	27 180 205	91,46	91,46	26 985 780	91.60	91.60	23 724 744	94.88	94.88
Total	**29 718 920**	**100**	**100**	**29 459 338**	**100**	**100**	**25 004 543**	**100**	**100**

La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, est entrée au capital de Nicox à l'occasion du placement privé réalisé par la Société en août 2016. La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, société immatriculée aux îles Cayman dont le siège social est Governers Square, Suite #4-212-2, 23 Limie Tree Bay Avenue, West Bay, Grand Cayman, Iles Caïmans, est une filiale de la société la société HBM Healthcare Investments Ltd, société cotée à la bourse suisse (SIX Swiss Exchange) sous le code ISIN CH0012627250 et le mnémonique HBMN). Lors de cette opération, une quinzaine d'autres investisseurs sont également entrés au capital de la Société et sont comptabilisés dans la ligne « Public » du tableau ci-dessus.

Aucun autre actionnaire n'a déclaré détenir plus de 2 % du capital ou des droits de vote. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte d'actionnaires ou d'action de concert. Il est précisé que la Société, compte tenu de la structure actuelle de son actionnariat, ne prend pas de mesure spécifique pour éviter qu'un contrôle de son capital soit exercé de manière abusive.

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires. Les informations connues de la Société relativement au nombre d'actions détenues par ses salariés figurent à la section 17.1 du Document de Référence.

A la date de dépôt du Document de Référence, la Société ne détient plus d'actions propres, son programme de rachat d'actions ayant été interrompu. Par ailleurs, l'exercice intégral de l'ensemble des instruments donnant accès

au capital attribués et en circulation ainsi que l'acquisition définitive de l'ensemble des actions gratuites permettrait l'émission de 1 258 722 actions nouvelles, générant une dilution égale à 4,27 % sur la base du capital existant à ce jour et 4,10 % sur la base du capital pleinement dilué.

Le lecteur est également invité à se reporter à la synthèse des instruments dilutifs figurant à la section 21.1.5 « Synthèse des instruments dilutifs » du Document de Référence.

18.2 Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2018, la Société a n'a pas reçu de déclaration de franchissement de seuil.

18.3 Existence de droits de vote différents

Il n'existe pas de clause statutaire prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires de la Société. Il n'existe pas non plus de clause statutaire prévoyant une limitation des droits de vote.

18.4 Contrôle de la Société

Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

18.5 Accord sur un changement de contrôle de la Société

Le Groupe n'a connaissance d'aucun accord susceptible d'entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société.

19. OPERATIONS AVEC DES APPARENTES

Les opérations avec des apparentés sont présentés à la note 26 des comptes consolidés figurant à la section 20.3 du Document de Référence.

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2018 est reproduit ci-après :

Nicox
Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés
A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société, nous vous présentons notre rapport sur les conventions et engagements réglementés.

Il nous appartient de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques, les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions et engagements dont nous avons été avisés ou que nous aurions découverts à l'occasion de notre mission, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé ni à rechercher l'existence d'autres conventions et engagements. Il vous appartient, selon les termes de l'article R. 225-31 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions et engagements en vue de leur approbation.

Par ailleurs, il nous appartient, le cas échéant, de vous communiquer les informations prévues à l'article R. 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution, au cours de l'exercice écoulé, des conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Conventions et engagements soumis à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu'il ne nous a été donné avis d'aucune convention ni d'aucun engagement autorisés et conclus au cours de l'exercice écoulé à soumettre à l'approbation de l'assemblée générale en application des dispositions de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Conventions et engagements déjà approuvés par l'assemblée générale

En application de l'article R. 225-30 du Code de commerce, nous avons été informés que l'exécution des conventions et engagements suivants, déjà approuvés par l'assemblée générale au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours de l'exercice écoulé.

- **Avec M. Michele Garufi, président-directeur général de votre société**

Nature et objet

Votre conseil d'administration, lors de sa séance du 8 juin 2017, a décidé qu'en cas de révocation de ses fonctions de président-directeur général, sauf en cas de révocation pour faute grave, M. Michele Garufi pourrait recevoir une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le conseil d'administration de la réalisation, au moment de sa révocation, du critère de performance suivant : qu'au

moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité de votre groupe.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

Modalités

Cette convention n'a eu aucune incidence financière au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

Nice et Paris-La Défense, le 5 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES	ERNST & YOUNG Audit
Jean-Pierre Giraud	Nicolas Pfeuty

20. INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT LE PATRIMOINE, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE L'EMETTEUR

20.1 Informations financières historiques

Les comptes consolidés 2016 et 2017 sont inclus par référence dans le Document de Référence comme indiqué en page 2 du Document de Référence.

20.2 Informations financières pro-forma

Sans objet.

20.3 Etats financiers consolidés au 31 décembre 2018 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

ETATS FINANCIERS CONSOLIDES
AU 31 DECEMBRE 2018

SOMMAIRE DES COMPTES CONSOLIDES

Comptes consolidés des exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2017

Etat consolidé du résultat net.....
Etat consolidé des autres éléments du résultat global .....
Etat consolidé de la situation financière.....
Etat consolidé des flux de trésorerie.....
Etat consolidé de variation des capitaux propres.....
Notes aux états financiers consolidés.....

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DU RESULTAT NET
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	2018	2017
Chiffre d'affaires des collaborations	**4 717**	**15 080**
Paiement de redevances	(690)	(12 775)
Chiffre d'affaires net	**4 027**	**2 305**
Frais de recherche et développement	(16 331)	(9 750)
Frais administratifs	(9 506)	(9 869)
Autres produits	1 786	987
Autres charges	(644)	(1 207)
Résultat opérationnel avant variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	**(20 668)**	**(17 534)**
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	-	(984)
Résultat opérationnel	**(20 668)**	**(18 518)**
Produits financiers	2 461	1 314
Charges financières	(71)	(1 908)
Résultat financier net	**2 390**	**(594)**
Résultat avant impôt des activités poursuivies	**(18 278)**	**(19 112)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	(113)	10 815
Résultat après impôt des activités poursuivies	**(18 391)**	**(8 296)**
Résultat des activités abandonnées, net d'impôt	-	4 678
Perte nette de la période	**(18 391)**	**(3 618)**
Attribuables aux propriétaires de la Société	(18 391)	(3 618)
Résultat par action	**(0,62)**	**(0,13)**
Résultat de base par action des activités poursuivies (en euros)	(0,62)	(0,31)
Résultat de base par action des activités abandonnées (en euros)	-	0,17

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DES AUTRES ELEMENTS DU RESULTAT GLOBAL
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	2018	2017
Résultat net	**(18 391)**	**(3 618)**
Activité à l'étranger - écart de conversion	2 724	(7 895)
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat	**2 724**	**(7 895)**
Gains et pertes actuariels	(6)	102
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat	**(6)**	**102**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société	**2 718**	**(7 792)**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société	**(15 673)**	**(11 411)**

NICOX SA
ÉTAT CONSOLIDE DE LA SITUATION FINANCIERE
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

ACTIFS	2018	2017[1]
Actifs non courants		
Goodwill	25 359	24 211
Immobilisations incorporelles	71 397	68 155
Immobilisations corporelles	269	158
Autres actifs financiers non courants	15 473	13 990
Total actifs non courants	**112 498**	**106 614**
Actifs courants		
Clients	616	44
Subventions publiques à recevoir	1 247	948
Autres actifs courants	691	523
Charges constatées d'avance	1 479	1 381
Trésorerie et équivalents de trésorerie	22 059	41 394
Total des actifs courants	**26 092**	**44 290**
TOTAL DES ACTIFS	**138 590**	**150 804**
PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES		
Capitaux propres		
Capital social	29 719	29 459
Prime d'émission	510 683	510 942
Réserve de conversion	6 697	3 973
Actions propres	-	-
Déficit cumulé	(433 445)	(417 607)
Total des capitaux propres	**113 653**	**126 767**
Passifs non courants		
Passifs financiers non courants	54	26
Impôts différés	16 373	15 631
Provisions	441	401
Total passifs non courants	**16 868**	**16 059**
Passifs courants		
Passifs financiers courants	31	24
Dettes fournisseurs	4 281	1 929
Produits différés	1 256	4 184
Provisions	76	40
Autres passifs courants	2 425	1 801
Total passifs courants	**8 069**	**7 978**
TOTAL DES PASSIFS ET CAPITAUX PROPRES	**138 590**	**150 804**

(1) Le Groupe a appliqué rétrospectivement IFRS9 le 1er Janvier 2018 et a estimé en conséquence une perte de crédit attendue sur son prêt sur VISUfarma. Le Groupe a déprécié la valeur de ce prêt de 1,4 million d'euros et retraité les lignes "Autres actifs financiers non-courants" et "déficit cumulé" au 31 décembre 2017 dans l'état consolidé de la situation financière (voir note 3).

NICOX SA
ETAT CONSOLIDE DES FLUX DE TRESORERIE
AU 31 DÉCEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS

	2018	2017
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES		
Résultat net	**(18 391)**	**(3 618)**
Résultat net des activités abandonnées		*4 678*
Résultat net des activités poursuivies	(18 391)	(8 296)
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles		
Amortissement et dépréciation	252	171
Charges liées aux paiements en actions	2 557	2 791
Provisions	71	47
Impôts différés	-	(10 850)
Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles	-	984
Intérêts capitalisés	(1 550)	(1 282)
Différences de change sans effet sur la trésorerie	(996)	1 870
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement	**(18 057)**	**(14 565)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants	(838)	(515)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	(299)	(552)
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants	51	3 701
Variation du besoin en fonds de roulement	**(1 086)**	**2 634**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités poursuivies	**(19 143)**	**(11 931)**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles des activités abandonnées		(479)
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles	**(19 143)**	**(12 410)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT		
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières	(2)	146
Acquisition d'immobilisations incorporelles	(40)	(9)
Acquisition d'immobilisations corporelles	(228)	(77)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités poursuivies	**(270)**	**60**
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement des activités abandonnées		
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement	**(270)**	**60**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT		
Levée de fonds	-	24 509
(Achat) / ventes d'actions propres	-	634
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités poursuivies	**-**	**25 143**
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement des activités abandonnées		
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement	**-**	**25 143**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie	**(19 413)**	**12 793**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**41 394**	**28 859**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie	78	(258)
Trésorerie liée aux activités abandonnées	-	(479)
Trésorerie liée aux activités poursuivies	(19 413)	13 272
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**22 059**	**41 394**

ÉTAT CONSOLIDE DE VARIATION DES CAPITAUX PROPRES
AU 31 DECEMBRE
EN MILLIERS D'EUROS, A L'EXCEPTION DES DONNEES PAR ACTION

	Capital social								
	Actions ordinaires	Montant	Prime d'émission	Actions propres	Réserve de conversion	Réserves	Résultat net	Capital attribuable aux propriétaires de la Société	Total des capitaux propres
Au 1er janvier 2017	**25 004 543**	**25 005**	**483 745**	**(478)**	**11 868**	**(396 555)**	**(19 035)**	**104 549**	**104 549**
Résultat net							(3 618)	(3 618)	(3 618)
Autres éléments du résultat global					(7 895)	102		(7 792)	(7 792)
Résultat global de la période	0	0	0	0	(7 895)	102	(3 618)	(11 411)	(11 411)
Allocation du résultat de la période précédente						(19 035)	19 035	0	0
Actions propres				478		156		634	634
Émission d'actions ordinaires	4 454 794	4 455	27 196					31 651	31 651
Rémunération en actions						2 791		2 791	2 791
Au 31 décembre 2017	**29 459 337**	**29 460**	**510 942**	**(0)**	**3 973**	**(412 540)**	**(3 618)**	**128 215**	**128 215**
Première application du référentiel comptable IFRS 9						**(1 447)**		**(1 447)**	**(1 447)**
Au 1er janvier 2018 (1)	**29 459 337**	**29 460**	**510 942**	**(0)**	**3 973**	**(413 987)**	**(3 618)**	**126 768**	**126 768**
Résultat net							(18 391)	(18 391)	(18 391)
Autres éléments du résultat global					2 724	(6)		2 718	2 718
Résultat global de la période					2 724	(6)	(18 391)	(15 673)	(15 673)
Allocation du résultat de la période précédente						(3 618)	3 618		
Actions propres									
Émission d'actions ordinaires	259 582	259	(259)						
Rémunération en actions						2 557		2 557	2 557
Au 31 décembre 2018	**29 718 919**	**29 719**	**510 683**		**6 697**	**(415 055)**	**(18 391)**	**113 653**	**113 653**

(1) *Le Groupe a appliqué rétrospectivement IFRS9 le 1er Janvier 2018 et a estimé en conséquence une perte de crédit attendue sur son prêt sur VISUfarma. Le Groupe a déprécié la valeur de ce prêt de 1,4 million d'euros et retraité les lignes "Autres actifs financiers non-courants" et "déficit cumulé" au 31 décembre 2017 dans l'état consolidé de la situation financière (voir note 3).*

1. INFORMATIONS GENERALES

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Groupe Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie du Groupe est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de produits et candidats médicaments de la Société comprend deux programmes au stade de développement : NCX 4251, une nouvelle suspension brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone développée comme premier traitement topique ciblé du bord de la paupière chez les patients présentant des épisodes aigus de blépharite et NCX 470, une solution ophtalmique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération, basé sur le bimatoprost, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 a démarré au troisième trimestre 2018 une étude clinique de phase 2, multicentrique, de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de réponse de dose, dont les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2019. Pour NCX 4251, le dossier d'*Investigational New Drug* (IND) est effectif et Nicox prévoit d'annoncer l'initiation d'une étude clinique de phase 2, de première administration chez l'homme, randomisée, versus placebo dont les premiers résultats sont attendus au cours du quatrième trimestre 2019.

Nicox a également deux produits approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour leurs commercialisations aux Etats-Unis : VYZULTA® et ZERVIATE™. VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce produit développé en partenariat exclusif mondial avec Bausch + Lomb, filiale de Bausch Health Companies Inc., a été approuvé par la FDA américaine le 2 novembre 2017 et est commercialisé par Bausch + Lomb depuis décembre 2017.

ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24%, précédemment nommé AC-170, est indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Ce produit a été approuvé par la FDA américaine le 30 mai 2017 et les droits exclusifs de commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis ont été licenciés à Eyevance Pharmaceuticals LLC, société américaine, le 20 septembre 2017. Le lancement commercial de ZERVIATE aux Etats-Unis par Eyevance est prévu pour l'été 2019 à l'issue de la finalisation des activités de fabrication destinées à préparer le lancement commercial.

Le portefeuille de Nicox comprend aussi des nouveaux donneurs d'oxyde nitrique de future génération, au stade de recherche, comprenant des donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des donneurs de NO stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC) en partenariat avec Ironwood ciblant la réduction de la PIO.

Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2018 sont présentées à la note 27.

2. Principes Comptables

2.1 Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2018. Le référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne est disponible à l'adresse suivante : http://ec.europa.eu/internal_market/accounting/ias/index_fr.htm. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2017.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 5 mars 2019. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois.

2.2 Nouvelles normes, interprétations et amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2018 mais n'ont aucun impact sur les états financiers du Groupe :

- Amendements issus des améliorations annuelles des IFRS 2014-2016 ;
- Modifications d'IFRS 2 "Classement et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions";
- IAS 40 "Transferts d'immeubles de placement";
- Interprétation IFRIC 22 "Transactions en monnaie étrangère et contrepartie anticipée".

La norme IFRS 15 constitue le cadre de référence permettant de déterminer si des revenus sont à comptabiliser, pour quel montant et quand ils doivent l'être. Elle remplace les dispositions existantes sur la comptabilisation du revenu, notamment IAS 18 « Produits des activités ordinaires », IAS 11 « Contrats de construction » et IFRIC 13 « Programmes de fidélisation de la clientèle ». Cette norme homologuée par l'union européenne est d'application obligatoire à partir du 1er Janvier 2018 et pouvait être appliquée par anticipation au 1er janvier 2017. Le Groupe a fait le choix d'adopter cette norme par anticipation en 2017 en utilisant la méthode rétrospective modifiée.

Le groupe a appliqué IFRS 9, Instruments Financiers en date du 1er janvier 2018. Cf note 3.

2.3 Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1 **Textes IFRS applicables par anticipation**

- IFRS 16 « Contrats de locations » ;

La norme IFRS 16 remplace la norme IAS 17 Contrats de location, IFRIC 4 Déterminer si un accord contient un contrat de location, SIC-15, Avantages dans les contrats de location simple, et SIC-27, Évaluation de la substance de Transactions impliquant la forme juridique d'un contrat de location. La norme est applicable pour les exercices ouverts à compter du 1er janvier 2019. La norme IFRS 16 énonce les principes de comptabilisation, l'évaluation, la présentation et la communication des contrats de location et oblige les preneurs à comptabiliser tous les contrats de location comme des contrats de location -financement tels que définis par IAS 17. La norme comprend deux exemptions de reconnaissance pour les locataires - baux d'actifs de faible valeur et contrats à court terme (c'est-à-dire des baux d'une durée inférieure ou égale à 12 mois). À la date d'entrée en vigueur d'un contrat de location, le locataire comptabilise un passif au titre des paiements de la location et un actif représentant le droit d'utilisation de l'actif sous-jacent pendant la durée du contrat de location. Les locataires doivent séparer la comptabilisation des intérêts sur le passif du contrat de location et la charge d'amortissement sur l'actif du droit d'utilisation. La majorité des contrats de location conclus par Nicox sont des contrats de location simple dans lesquels Nicox est preneur. Les actifs loués sont principalement des immeubles de bureau, des véhicules de tourisme et du matériel informatique. L'impact sur le bilan lié à la première application d'IFRS 16 est évalué à moins d'un million d'euros. à la date de première application et le Groupe n'a pas adopté la norme par anticipation.

2.3.2 **Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables**

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2018. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- Modifications d'IAS 28 "Intérêts à long terme dans des entités associées et des « Améliorations annuelles des IFRS Cycle 2014 – 2016 » ;
- Amendements à IFRS 2 « Classification et évaluation des transactions dont le paiement est fondé sur des actions" ;
- IFRS 14 « Comptes de report réglementaires » ;
- Modifications d'IFRS10 et IAS28 "Vente ou apports d'actifs entre un investisseur et une entreprise associée ou une coentreprise" ;
- Modification des références au cadre conceptuel dans les normes ;
- Amendements issus des améliorations annuelles des IFRS 2015-2017 ;
- IFRIC 23 : Incertitude relative aux traitements des impôts sur le résultat ;
- Modifications d'IFRS 3 "Définition d'une entreprise".

3. CHANGEMENTS DE METHODE COMPTABLE

En août 2016, le Groupe a cédé ses activités commerciales européennes et internationales à VISUfarma. Au titre de cette cession, le Groupe a perçu des actions ordinaires et un prêt sous forme d'obligations portant intérêts. Par la suite, le Groupe a amendé le contrat de cession en septembre 2017 et a perçu des paiements additionnels en actions et sous forme de prêts portants intérêts. Au total, le Groupe a reçu un montant de titres émis d'une valeur nominale de 1 € par action pour un total de 68 250 €, reflétant la part minoritaire de 15,07 % dans VISUfarma et un prêt sous forme d'obligations portant intérêts de 10 % annuels pour une valeur nominale de 13 581 750 €. Conformément aux termes de l'accord, le prêt et les intérêts (lesquels, cumulés, représentaient 3 299 000 € au 31décembre 2018 et 1 749 000 € au 31 décembre 2017) seront payés à Nicox au plus tôt le 1er janvier 2026 ou dans le cas de la vente de VISUfarma, mais sont subordonnés aux créances détenues par d'autres actionnaires de VISUfarma. Les actions ordinaires ont été classées comme actifs financiers disponibles à la vente et le prêt a été classé comme actif financier au coût amorti selon la norme IAS 39.

IFRS 9, Instruments financiers remplace, à compter du 1er janvier 2018, les normes actuellement en vigueur en matière de présentation, de reconnaissance et d'évaluation des instruments financiers (IAS 32 et IAS 39).

IFRS 9 modifie les principales catégories comptables utilisées pour la classification des actifs financiers. Les actifs financiers détenus par Nicox qui étaient classés sous la catégorie ''actifs financiers disponibles à la vente'' selon la norme IAS 39 sont reclassés au 1er janvier 2018 dans la catégorie "juste valeur par le biais du compte de résultat" (FVPL), et le prêt sous forme d'obligation portant intérêts, classé en instrument financier au coût amorti selon IAS 39 restent dans cette catégorie sous IFRS 9.

Conformément à IFRS 9, les titres de participation non consolidés et non mis en équivalence sont évalués à la juste valeur par le biais du résultat net. Cela n'a pas d'impact matériel dans les comptes du Groupe.

Selon le référentiel IFRS 9, le prêt sous forme d'obligations doit être évalué sur une classification fondée sur deux critères : la gestion des actifs selon le modèle économique du Groupe et les critères SPPI (les flux de trésorerie contractuels doivent uniquement représenter les paiements du principal et des intérêts sur le principal restant dû).

Nicox considère que la créance satisfait aux critères SPPI. Cet actif financier auparavant classé comme actif financier au coût amorti continue d'être évalué au coût amorti.

IFRS 9 introduit un modèle de dépréciation basée sur les pertes de crédit attendues, alors que IAS 39 se fondait sur les pertes subies. Ce nouveau modèle sur les pertes attendues (ECL) conduit à un enregistrement anticipé de la dépréciation par rapport à IAS 39. Ceci s'applique aux actifs financiers comptabilisés au coût amorti, aux créances comptabilisées à la juste valeur en autres éléments du résultat, aux engagements hors bilan et aux garanties financières auparavant régies par la norme IAS 37, et aux actifs mesurés conformément au référentiel IFRS 15.

L'application de cette norme a eu un impact sur la façon dont la société apprécie le risque de crédit relatif au prêt obligataire vis-à-vis de VISUfarma. L'application rétrospective du nouveau modèle de dépréciation a conduit à l'enregistrement d'un montant en capitaux propres à la date de transition (non reclassable ultérieurement au résultat). La Société a révisé les principes directeurs d'évaluation de la détérioration du risque de crédit, et de mesure des pertes attendues à échéance d'un an. Par la suite, la provision pour perte de crédit attendue sur les actifs financiers est réévaluée en fonction de l'évolution du risque de crédit au cours de chaque exercice.

Concernant le prêt, le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement. Le Groupe s'est appuyé sur un modèle de risques de marché et a considéré que l'évaluation du risque de crédit de VISUfarma à la date d'émission serait associée à un rating CCC/C conduisant à l'enregistrement d'une perte de crédit attendue (ECL) de 9,44 % du principal et des intérêts sur le prêt. L'état consolidé de la situation financière au 31 décembre 2017 a été retraité, avec pour effet une augmentation du déficit cumulé et une diminution de la valeur des actifs financiers d'un montant de 1 447 000 €.

De plus, Nicox considère, sur la base de la performance actuelle de VISUfarma, des projections financières de VISUfarma et de la capacité de financement de la société, qu'il n'existe pas de détérioration du risque de crédit depuis l'application initiale du modèle de dépréciation.

La valeur des actifs concernés, y compris les créances et les intérêts cumulés, pourraient être impactés à l'avenir par l'évaluation que fera la Société des variations de probabilité de défaut de paiement par le tiers concerné et des variations d'évaluation du risque de crédit.

Le tableau ci-dessous résume l'impact net d'impôt, de la transition vers IFRS9 sur le solde d'ouverture.

État de la situation financière		**Au 31 décembre 2017 avant retraitement en milliers d'euros**	**Impact de l'adoption de la norme IFRS 9 en milliers d'euros**	**Au 31 décembre 2017 retraité en milliers d'euros**
Actifs financiers non-courants sous IAS39	Actifs financiers non-courants sous IFRS 9			
Actifs financiers disponibles à la vente	*Juste valeur par le biais du résultat net*	68		68
Actifs financiers au coût amorti	*Actifs financiers au coût amorti*	15 331	(1 447)	13 884
Déficit cumulé		(416 159)	(1 447)	(417 606)

4. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés à l'exception de la norme IFRS 9 sur les instruments financiers cf note 3.

4.1 Principes de consolidation

4.1.1 Filiales

Les filiales sont des entités contrôlées par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Avec une participation de 100%, le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

4.1.2 Perte de contrôle

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat global / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

4.1.3 Transactions éliminées lors de la consolidation

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupe sont éliminés.

4.2 Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill*.

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

4.3 Activités destinées à être cédées et activités abandonnées

Une activité abandonnée est une composante dont l'entité s'est séparée ou qui est classée comme détenue en vue de la vente, et qui :

- représente une ligne d'activité ou une zone géographique principale et distincte ;
- fait partie d'un plan unique et coordonné visant à céder une ligne d'activité principale ou une zone géographique principale et distincte, ou
- est une filiale acquise exclusivement à des fins de revente.

Le classement comme activité destinée à être cédée a lieu à la date de cession ou à une date antérieure lorsque l'activité satisfait aux critères pour être classée comme détenue en vue de la vente.

Lorsqu'une activité est classée en activité destinée à être cédée, l'état du résultat net comparatif est retraité comme si l'activité avait satisfait aux critères d'une activité destinée à être cédée à compter de l'ouverture de la période comparative.

4.4 Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Les actions non consolidées et non cotées sur un marché actif sont évaluées à la juste valeur par le biais du résultat net.

Les actifs représentatifs d'un droit de créance sont évalués au coût amorti.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

4.5 Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

4.5.1 **Transactions en devise étrangère**

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

4.5.2 **Conversion en euros**

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

4.6 Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, et est généralement comptabilisé en résultat net. Les actifs loués et retraités au titre d'IAS 17 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations. Les actifs faisant l'objet d'un contrat de location sont amortis sur la durée la plus courte entre la durée du contrat et la durée d'utilité estimée, sauf si le Groupe a l'assurance raisonnable d'en obtenir la propriété à la fin du contrat de location.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Véhicules de fonction	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

4.7 Immobilisations incorporelles

4.7.1 Recherche et développement

4.7.1.1 Activités de recherche et développement générées en interne

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement.*

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

4.7.1.2 Activités de recherche et développement acquises séparément

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe sont payées au travers de compléments de prix conditionnés et à ce titre, ne sont pas capitalisées car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

4.7.2 Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. Au 31 décembre 2018, aucun actif acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprise n'est amorti car les actifs ne sont pas achevés.

4.7.3 **Activités de Recherche et Développement acquises séparément**

Les paiements relatifs aux activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés dans le poste "Activités de recherche et développement acquises séparément", à condition qu'ils correspondent à la définition d'un actif incorporel : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) supposée générer des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparés ou découlant de droits contractuels ou légaux). Conformément aux dispositions d'IAS 38.25, la première condition de capitalisation (la probabilité que l'entité obtienne des avantages économiques futurs de l'actif) est considérée comme remplie pour les activités de recherche et de développement acquises séparément. Considérant que le montant des paiements est vérifiable, la deuxième condition de capitalisation (ce coût peut être mesuré avec précision) a également été remplie. Par conséquent, le paiement du montant initial et les paiements échelonnés à des tiers pour des produits pharmaceutiques qui n'ont pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont capitalisés en immobilisations incorporelles et sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée de vie utile, à compter de la date à laquelle cette autorisation est obtenue.

Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe devaient être rémunérées au moyen d'une contrepartie éventuelle et, de ce fait, n'ont pas été capitalisées, car elles ne pouvaient pas être évaluées de manière fiable au moment de l'acquisition.

4.7.4 **Autres immobilisations incorporelles**

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée. Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

4.8 Tests de dépréciation

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et

développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe aux actifs non courants correspondants (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

4.9 Autres actifs financiers

Les créances clients et autres créances sont comptabilisées au coût amorti, qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement ne nécessitent un ajustement significatif de l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Une provision pour moins-value sur les créances clients est comptabilisée si leur valeur recouvrable est inférieure à leur valeur comptable.

4.10 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

4.11 Subventions publiques à recevoir

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

4.12 Rémunération en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (membres du Conseil d'administration) qui

entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du Conseil d'administration font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

4.13 Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)

Si le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

4.14 Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs potentiels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs potentiels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres ; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de

passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

4.15 Engagements de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

4.16 Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.
Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.

Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étapes basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence.

Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

4.17 Contrats de location

Les contrats de location qui transfèrent au Groupe la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué sont classés comme des contrats de location-financement. À ce titre, ils sont comptabilisés comme tels à l'actif du bilan dès la date de prise d'effet du contrat ; une dette financière est comptabilisée en contrepartie. La valeur de l'actif est déterminée à sa juste valeur ou, si celle-ci est plus faible, à la valeur actualisée des paiements minimaux à effectuer par le Groupe au titre du contrat. Les sommes versées au titre des loyers sont ventilées entre charge financière et amortissement de la dette de manière à obtenir un taux d'intérêt périodique constant sur le solde restant dû au passif. Les intérêts financiers supportés au titre de l'emprunt sont comptabilisés directement en charge financière.

Les contrats de location qui ne transfèrent pas la quasi-totalité des risques et des avantages inhérents à la propriété de l'actif loué au Groupe sont classés comme des contrats de location simple. Les sommes versées au titre des loyers sont enregistrées dans l'état du résultat net sur une base linéaire jusqu'à échéance du contrat de location.

4.18 Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à un regroupement d'entreprises ou à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal ;

- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

4.19 Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 29.

5. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

5.1 Juste valeur des actifs financiers

Au 31 décembre 2018, les actifs financiers détenus par le Groupe incluent :

- La participation minoritaire du Groupe de 15,07 % dans la société Iris TopCo valorisée à 68 250 € (voir note 3)
- Le prêt sous forme d'obligations portant intérêt qui s'élève à 16 881 000 € hors perte de crédit attendue de 8,99 % (voir note 3 et notre 5.1.1)
- Des comptes à terme valorisés à 10 240 000 € au 31 décembre 2018 ont été classés au coût amorti et comptabilisé dans l'état consolidé de la situation financière au poste de *Trésorerie et équivalents de trésorerie* (voir note16)

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument qui comporte les niveaux suivants. Cette hiérarchie de la juste valeur comprend les niveaux suivants :

- niveau 1: utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;
- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ;
- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

	Principe de valorisation	**Niveau de la juste valeur**
Actifs financiers (titre de participation dans Iris TopCo)	Juste valeur	3
Prêts et créances	Coût amorti	n/a
Passif lié à des regroupements d'entreprises (compléments de prix)	Juste valeur	3

5.1.1 Risque de pertes attendues sur le prêt à VISUfarma

La Société a révisé au 31 décembre 2018 son évaluation de l'évolution du risque de crédit eu égard au prêt de VISUfarma et mesuré les pertes de crédit attendues à échéance d'un an. Ce prêt sera remboursé au plus tôt lors de la première des deux échéances suivantes (i) le 1er janvier 2026 (ii) la vente de la société. Ce prêt est subordonné au paiement des prêts détenus par tous les autres actionnaires de VISUfarma B.V. et est à un horizon de temps moyen ou long terme. Conformément à IFRS9 le Groupe évalue à chaque clôture le risque de défaut de VISUfarma B.V et a déprécié le prêt obligataire en conséquence soit une dépréciation de 1,5 million au 31 décembre 2018 ramenant la valeur du prêt à un montant net de 15,4 millions.

Comme mentionné en section 3, le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement.

Le Groupe s'est appuyé sur un modèle de risques de marché ainsi que sur une évaluation de la performance de l'entreprise et sa capacité de financement, et a considéré que l'évaluation du risque de crédit de VISUfarma restait identique à l'évaluation effectuée au 1er janvier 2018 soit un rating CCC/C conduisant à l'enregistrement d'une perte de crédit attendue (ECL) de 8,99 % au 31 décembre 2018 du principal et des intérêts sur le prêt

contre 9.44% au 1er janvier 2018 ce qui s'est traduit par une charge financière complémentaire de (€70 000) dans l'état consolidé du résultat net.

Compte tenu du fait que VISUfarma B.V. est une jeune société, le Groupe suit la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait une dépréciation additionnelle reflétant un risque de défaut potentiellement très significatif.

5.2 Engagements dans le cadre de l'accord avec Eyevance pharmaceutical LLC

Le 20 septembre 2017, le Groupe a signé un accord de licence avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE™ aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, à effet du 20 septembre 2017, Eyevance a effectué un paiement initial de 6 millions de dollars à Nicox. Nicox apporte un soutien à Eyevance dans les activités de fabrication liées à la préparation du lancement et est également responsable, à ses frais, de la finalisation des activités d'augmentation d'échelle requises pour la fabrication des unités commerciales et des unités échantillon nécessaires au lancement. Les 6 millions de dollars payés par Eyevance ont été comptabilisés en produits différés au moment du paiement.

Le Groupe considère que les activités de fabrication doivent être achevées avant qu'Eyevance ne puisse utiliser la licence et en tirer les bénéfices. Le Groupe a alloué en totalité le paiement initial au remboursement des frais engagés dans les activités de fabrication et d'augmentation d'échelle. Ce montant est classé dans la ligne ''frais de recherche et développement'' au sein de l'état consolidé du résultat net, du fait que les coûts sont engagés par Nicox pour finaliser les actions décrites ci-dessus. Le solde du produit constaté d'avance sera reconnu sur la ligne « chiffre d'affaires des collaborations » de l'état consolidé du résultat net après achèvement des activités de fabrication, c'est-à-dire lorsqu'Eyevance aura le droit d'utilisation et de perception des bénéfices sur la licence. Pour la période se terminant au 31 décembre 2018, les frais de recherche et développement pour ZERVIATE™ s'élèvent à 3 030 000 € et sont compensées par la reprise du produit différé (voir note 7).

Le Groupe demeure éligible à recevoir jusqu'à 40,5 millions de dollars additionnels en futurs paiements d'étape, dont 3 millions de dollars sous condition de l'approbation de certaines dispositions réglementaires et de l'atteinte de certains objectifs de court terme liés à la fabrication. Ces éléments étant conditionnels, aucun montant n'a été reconnu du fait des incertitudes significatives liées à l'atteinte des objectifs.

Le paiement par Eyevance des 37,5 millions de dollars restants est lié 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. Ceci sera effectif lorsque les ventes prévues seront réalisées et le seuil atteint.

Par ailleurs le Groupe était engagé à compenser Eyevance pour certains coûts de fabrication si certains objectifs n'étaient pas atteints au plus tard le 30 septembre 2018 et à ce titre a reconnu une dette en contrepartie d'une charge constatée d'avance de 627 000 dollars au profit d'Eyevance au 31 décembre 2018.

5.3 Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2018 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. La performance des objectifs 2018 a été évaluée en

janvier 2019 à hauteur de 90%, en ligne avec l'estimation retenu par le Groupe pour le besoin de l'arrêté des comptes au 31 décembre 2018.

Les administrateurs du Groupe bénéficient également d'instruments de rémunération sous la forme de bons de souscription d'actions, soumis à des objectifs spécifiques. Au cours du 1er semestre 2018, une attribution reposant sur un objectif unique a été effectuée au profit d'administrateurs du Groupe. Cet objectif a été considéré comme atteint en septembre 2018 par le Conseil d'administration.

5.4 Dettes financières relatives aux regroupements d'entreprises

Dans le cadre de l'acquisition de la société Nicox Ophthalmics Inc (précédemment Aciex Therapeutics Inc.), le Groupe était engagé à payer des compléments de prix potentiels payables en actions Nicox sur la base d'objectifs réglementaires.

A ce titre, le Groupe a émis en Juin 2017, 597 897 actions valorisées à une juste valeur de € 7 142 000 au profit des anciens actionnaires de Aciex suite à l'approbation par la FDA (Food and Drug Administration américaine) de la demande d'homologation pour le produit ZERVIATE avant le 31 décembre 2017. Cette émission d'actions s'est traduite par une charge complémentaire de € 984 000 en *variation de la juste valeur des contreparties éventuelles* dans les états financiers consolidés au 31 décembre 2017. Le Groupe reste engagé à verser des compléments de prix additionnels payables en actions pour un montant maximum de 20 millions de dollars mais estime le règlement de ces compléments de prix improbable du fait de l'impossibilité de réaliser les conditions pour l'exécution du règlement en l'état actuel du degré d'avancement du développement des produits concernés

5.5 Reconnaissance du chiffre d'affaire.

En Décembre 2018, le Groupe a signé un accord avec la Société Ocumension Therapeutics (cf note 23.1.5) et a considéré que cet accord correspondait à une licence leur donnant un droit d'usage pour lequel le Groupe a reçu un premier paiement non remboursable d'un montant de 3 millions d'euros. Conformément à IFRS 15, le Groupe a évalué les obligations de performance associées à ce premier paiement et a conclu qu'il n'y avait pas d'autre obligation de performance que la signature de l'accord. Ainsi le Groupe a reconnu intégralement ce montant en chiffre d'affaires en 2018, considérant qu'Ocumension Therapeutics était en capacité d'utiliser et de tirer profit de la licence.

6. PRINCIPAUX ELEMENTS RELATIFS AUX ACTIVITES ABANDONNEES

Le Groupe a vendu l'intégralité de son secteur opérationnel « Activités commerciales » en 2016 à une société crée par le fond d'investissements privé GHO Capital. Cette décision a fait suite à une réorientation stratégique du Groupe consistant à recentrer ses activités sur ses domaines de compétences clés, à savoir les activités de recherche et développement. Le Groupe se consacre depuis lors au développement de produits ophtalmiques.

Dans le contexte de « la cession des activités commerciales », le Groupe avait contractualisé un certain nombre d'engagements, notamment de dépenses futures, de frais à reverser ou de produits à recevoir en fonction de la survenance d'événements futurs. Les 6 septembre et 31 octobre 2017 respectivement, Nicox et VISUfarma B.V. sont convenus que Nicox ne serait plus responsable de la réalisation, du développement et de l'approbation réglementaire de NCX4240 et AZASITE en Europe. Aucun paiement n'est dû et ne sera dû dans le futur au bénéfice d'aucune des parties en ce qui concerne les produits NCX4240 et AZSITE. En conséquence des décisions et accords ci-dessus décrits, le Groupe a enregistré un produit de € 3 507 000 sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du résultat net au 31 décembre 2017. Par ailleurs, dans le cadre de l'accord signé le 6 septembre, Nicox a versé à VISUfarma B.V. une somme en numéraire de € 479 000. Cette somme a été enregistrée sur la ligne « *Résultat net des activités abandonnées* » de l'état consolidé du net.

6.1 Résultat des activités abandonnées en 2017

	Exercice 2017
Produit exceptionnel résultant de modification de conditions de paiement d'étape	1 650
Produit exceptionnel résultant d'autres dispositions amendées	3 507
Charges exceptionnelles résultant d'autres dispositions amendées	(479)
Résultat des activités opérationnelles avant impôt	**4 678**

Le Groupe a considéré que les éléments présentés ci-avant constituent conformément à IFRS 5 des ajustements réalisés au cours de l'exercice 2017 de montants présentés précédemment en activités abandonnées, et qui sont directement liés à la sortie d'une activité abandonnée au cours de l'exercice précédent, devant donc être classés séparément en activités abandonnées.

7. PRODUITS ET CHARGES

7.1 Information sectorielle

Suite à la cession des activités commerciales en 2016, et conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – *Secteurs opérationnels*, le découpage sectoriel ne comprend plus qu'un seul secteur depuis 2016, qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe désormais focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2018 et 2017, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

7.2 Chiffre d'affaires des collaborations

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Paiement d'étape et redevance de concession de licence	4,717	15 080
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**4,717**	**15 080**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2018 provient (i) de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine qui a donné lieu à un premier paiement non remboursable et reconnu intégralement en Chiffre d'affaires conformément à IFRS15 soit 64% du chiffre d'affaires de l'exercice, (ii) de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis licencié auprès de Baush + Lomb soit 36% du chiffre d'affaires de l'exercice.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2017 provenait exclusivement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Baush + Lomb pour le produit VYZULTA. Celui-ci était constitué d'un paiement d'étape conditionné à l'approbation de VYZULTA reconnu conformément à IFRS 15, et des premières redevances sur vente suite au lancement commercial du produit aux Etats-Unis à la fin de l'année 2017.

7.3 Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme

d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA.

7.4 Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2018 et 2017, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à € 16 331 000 et € 9 750 000 et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	3 779	2 795
Dépenses externes	12 439	6 804
*ZERVIATE (AC170) **	*0*	*292*
NCX4251	*3 446*	*1 822*
NCX470	*7 388*	*3 155*
Autres frais non alloués par projets	*1 605*	*1 534*
Autres dépenses	113	151
Total des frais de R&D	**16 331**	**9 750**

** Inclus la reprise du produit constaté d'avance d'EYEVANCE Pharmaceuticals LLC cf note 20*

7.5 Frais administratifs

Les frais généraux et administratifs en 2018 et 2017 s'élèvent respectivement à € 9 506 000 et € 9 869 000. Les frais généraux et administratifs incluent notamment les dépenses de personnel administratif et financier, les rétributions des mandataires sociaux, les dépenses de communication et de développement d'affaires. Les frais généraux et administratifs incluent également en 2018 et 2017 respectivement € 1 749 000 et € 2 205 000 de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des administrateurs du Groupe.

7.6 Autres produits

Les autres produits en 2018 et 2017 s'élèvent respectivement à € 1 786 000 et € 987 000 et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	840	556
Gains latents sur actifs et passifs en devise	884	295
Divers	62	136
Total	**1 786**	**987**

7.7 Autres charges

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Accord transactionnel	(264)	
Perte de change latente	(310)	(746)
Reprise provision pour avoir à recevoir	-	(163)
Reprise produits à recevoir devenus sans objet	-	(129)
Autres	(70)	(169)
Total	**(644)**	**(1 207)**

7.8 Charges par nature

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

7.8.1 Frais de personnel

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(4 052)	(3 121)
Charges sociales	(1 281)	(1 109)
Retraites	6	(41)
Charges liées aux paiements en actions	(2 557)	(2 791)
Total des frais de personnel	**(7 884)**	**(7 062)**

7.8.2 Résultat financier

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Gain de change	737	-
Autres produits (1)	1 724	1 314
Total des produits financiers	**2 461**	**1 314**
Intérêts financiers versés au titre des contrats de location-financement	-	(3)
Perte de change		(1 891)
Autres charges	(71)	(15)
Total des charges financières	**(71)**	**(1 908)**
Résultat financier	**2 390**	**(594)**

(1) Principalement composés des intérêts capitalisés sur les obligations émises par VISUfarma B.V. (cf note 5.1)

8. IMPOT SUR LE RESULTAT

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(113)	(35)
(Charge) produit d'impôts différés	-	10 850
Autres	-	-
Total (charge) produit d'impôt	**(113)**	**10 815**

8.1 Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt des activités poursuivies	(18 278)	(19 112)
Taux d'impôt applicable à la Société	34,43%	34,43%
Impôt (déficit reportable) théorique applicable	6 293	6 580
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	295	496
Des paiements en action	(881)	(961)
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(5 846)	(6 181)
Des changements de taux sur les bases d'impôts différés	-	10 850
Des autres différences	26	31
(Charge) / produit d'impôt effectif	(113)	10 815
Taux d'impôt effectif	0,62%	-56,59%

9. RESULTAT PAR ACTION

9.1 Résultat de base par action

Le résultat de base par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation au cours de l'exercice.

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(18 391)	(3 618)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	29 602 237	26 954 493
Résultat de base par action	**(0,62)**	**(0,13)**

9.2 Résultat de base par action des activités poursuivies

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	en milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités poursuivies	(18 391)	(8 296)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	29 602 237	26 954 493
Résultat de base par action	**(0,62)**	**(0,31)**

Le résultat dilué par action est calculé en divisant le résultat net de la période attribuable aux porteurs d'actions ordinaires par le nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation ajusté des effets de toutes les actions ordinaires potentielles dilutives. Au 31 décembre 2018 et 2017, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

9.3 Résultat de base par action des activités abandonnées

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	en milliers d'euros (à l'exception des données par action)	
Perte pour l'exercice attribuable aux actionnaires de la Société dérivant des activités abandonnées	-	4 678
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	-	26 954 493
Résultat de base par action	**-**	**0,17**

10. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

10.1 Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 188	1 200
Équipement informatique	422	470
Matériel de transport	166	208
Mobilier	392	242
Agencement et installations	245	234
Valeur brute	**2 413**	**2 353**
Équipement de laboratoire	(1 209)	(1 184)
Équipement informatique	(399)	(437)
Matériel de transport	(78)	(158)
Mobilier	(235)	(232)
Agencement et installations	(223)	(184)
Amortissement cumulé	**(2 144)**	**(2 195)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**269**	**158**

10.2 Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**2 323**	**(2 119)**	**204**
Acquisitions	77	(122)	(44)
Cessions ou mises au rebut	(45)	45	(0)
Effet de la variation des taux de change	(2)	1	(1)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**2 353**	**(2 195)**	**158**
Acquisitions	228	(121)	107
Cessions ou mises au rebut	(174)	55	(119)
Effet de la variation des taux de change	6	(1)	5
Reprises	-	118	118
Valeur au 31 décembre 2018	**2 413**	**(2 144)**	**269**

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2018 est de € 162 000 (€ 208 000 en 2017) pour une valeur nette de € 84 000 (€ 50 000 en 2017).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(11)	(12)
Frais administratifs et commerciaux	(97)	(110)
Total des dotations aux amortissements	**(108)**	**(122)**

11. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

11.1 Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	73 355	70 124
Logiciels	394	354
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**73 799**	**70 528**
Brevets, droits, licences	(2 001)	(2 000)
Logiciels	(356)	(338)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(45)	(35)
Amortissement cumulé	**(2 402)**	**(2 373)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**71 397**	**68 155**

Au 31 décembre 2018, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 73.4 m€ et se décompose de la façon suivante (i) ZERVIATE pour 42.6 m€ équivalents à 48.7 m$; (ii) et à NCX4251 pour 28.8 m€ équivalents à 33 m$. Le solde de 2.0 m€ concerne des brevets dont la valeur est intégralement dépréciée. La propriété intellectuelle associée à ZERVIATE et NXC4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ces deux produits seront achevées, elle sera amortie sur la valeur d'utilité estimée que sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.

La valeur brute des immobilisations incorporelles à durée de vie indéfinie est nulle.

11.2 Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**80 077**	**(2 423)**	**77 654**
Acquisitions	9	(49)	(40)
Cessions ou mises au rebut	(170)	100	(70)

Effet de la variation des taux de change	(9 389)	-	(9 389)
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2017	**70 528**	**(2 373)**	**68 155**
Acquisitions	40	(29)	11
Cessions ou mises au rebut	-	-	-
Effet de la variation des taux de change	3 231	-	3 231
Reprises	-	-	-
Valeur au 31 décembre 2018	**73 799**	**(2 402)**	**71 397**

Les dotations aux amortissements des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(10)	(10)
Frais administratifs et commerciaux	(18)	(29)
Autres charges	-	(11)
Total dotations aux amortissements	**(28)**	**(49)**

12. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2018 correspond exclusivement au *goodwill* du Groupe.

	Valeur brute	**Amortissements et dépréciations**	**Valeur nette**
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2016	**27 546**	**-**	**27 546**
Effet de la variation des taux de change	(3 335)	-	(3 335)
Valeur au 31 décembre 2017	**24 211**	**-**	**24 211**
Effet de la variation des taux de change	1 148	-	1 148
Valeur au 31 décembre 2018	**25 359**	**-**	**25 359**

12.1 Test de dépréciation des goodwill

La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2018		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
	En milliers d'euros		
Goodwill	25 359	-	25 359
Immobilisations incorporelles	73 799	(2 402)	71 397
Total	**99 158**	**(2 402)**	**96 756**

Une comparaison entre la valeur d'utilité et la valeur nette au bilan est effectuée et fait l'objet d'analyses de sensibilité en fonction des principaux paramètres incluant :

-l'évolution du taux d'actualisation ;
-l'évolution du pourcentage de succès des projets en cours de développement ;
-l'évolution du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe.

Aucune dépréciation de l'écart d'acquisition testé ne serait à constater en cas d'évolution raisonnablement possible des hypothèses utilisées en 2018.

A ce titre, les variations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :
-une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
-une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de – 20 points en deçà des taux de base utilisés, ou ;
-une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de – 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2018 et 2017.

13. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1 er Janvier 2018	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2018
Crédit d'Impôt Recherche	939	840	541	1 238
Autres subventions publiques	9	9	9	9
Total	**948**	**849**	**550**	**1 247**

	Au 1 er Janvier 2017	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2017

Crédit d'Impôt Recherche	383	556	0	939
Autres subventions publiques	13	9	13	9
Total	**396**	**565**	**13**	**948**

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

14. AUTRES ACTIFS COURANTS

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA.

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	661	444
Autres créances	30	78
Total	**691**	**523**

15. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	38	38
Titres et prêts	15 435	13 352
Total des actifs financiers non courants	**15 473**	**13 990**

Les actifs financiers correspondent au 31 décembre 2018 (i) aux actions et obligations portant intérêt, reçues en rémunération d'une partie des actifs cédés le 9 août 2016 à VISUfarma augmentée d'un complément de prix versé le 7 septembre 2017, le tout pour la somme de € 16 881 000 intérêts inclus soit € 15 366 000 après dépréciation pour perte de crédit attendue, (ii) à la participation de Nicox SA dans IRIS TopCo, maison mère de VISUfarma pour € 68 000 €, (ii) à des dépôts et cautionnements versés dans le cadre de l'exécution de contrats de location pour € 38 000.

Les données comparatives ont été retraitées tel que décrit en note 3.

16. TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Liquidités	11 766	26 380
Equivalents de trésorerie	10 293	15 014
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**22 059**	**41 394**

17. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2018, le capital social du Groupe est composé de 29 718 920 actions ordinaires de valeur nominale de € 1, entièrement libérées.

	Capital	Prime d'émission	Nombre d'actions	Valeur nominale
	En milliers d'euros			
Au 1er janvier 2017	**25 005**	**483 745**	**25 004 543**	**1**
Emission d'actions ordinaires	4 455	27 197	4 454 795	1
Au 31 décembre 2017	**29 460**	**510 942**	**29 459 338**	**1**
Emission d'actions ordinaires	259	(259)	259 582	1
Au 31 décembre 2018	**29 719**	**510 683**	**29 718 920**	**1**

Les 60 987 actions propres détenues au 31 décembre 2016 ont toutes été cédées au cours du 1er semestre 2017 pour un montant de € 634 000, générant un produit de cession de € 156 000 enregistré dans les capitaux propres.

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

17.1 Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 18.1).

Au cours de l'exercice, aucune option de souscription d'actions n'a été exercée ; aucune option de souscription d'actions n'a été octroyée et 168 000 options donnant droit à 33 600 actions ont été annulées. Le nombre total des options de souscription d'actions en circulation attribuées par le Conseil d'administration à divers salariés et mandataires sociaux du Groupe s'élève à 787 700 options de souscription d'actions donnant droit de souscrire 157 540 actions.

17.2 Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, à plusieurs reprises, au bénéfice de certains administrateurs et consultants, des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 18.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2018	**484 000**
Attribués au cours de l'exercice	144 000
Annulées ou devenues caduques pendant l'exercice	-
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2018	**628 000**

17.3 Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, au cours du premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 18.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	**Nombre d'actions à émettre**
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2017	**1 250 910**	**455 582**
Attribuées au cours de la période	282 200	282 200
Annulées au cours de la période	-	-
Livrées au cours de la période	(684 510)	(259 582)
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2018	**848 600**	**478 200**

18. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2018 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

Le Groupe a procédé à une attribution de bons de souscriptions d'actions en Mai 2018 dépendant de certains objectifs stratégiques non divulgués.

L'évaluation de l'atteinte des objectifs en 2018 ayant entrainé en 2018 l'attribution définitives d'options de souscription d'actions, d'actions gratuites et de bons de souscription d'actions est décrite en décrite en note 5.3.

18.1 Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une

durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	360 600	72 120			
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**460 600**	**92 120**			
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 944			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	35 000	7 000			
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	20 120	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**763 044**	**152 609**	**587 700**	**587 700**	**117 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 223 644**	**244 729**	**787 700**	**787 700**	**157 540**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	**955 700**	**191 140**	**11,83**
Attribuées pendant la période			
Annulées	**(168 000)**	**(33 600)**	**11,31**
En circulation à la fin de la période	787 700	157 540	11,95

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 1 ans et 4 mois au 31 décembre 2018 (2017 : 2 ans et 2 mois).

Conformément à la norme IFRS 2, les options de souscription d'action ont fait l'objet d'une valorisation. L'impact de la valorisation des options de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (59 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € (78 000)).

18.2 Bons de souscription d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018

et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 Mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[1]	40 000[1]	144 000	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(3)	(4)	(5)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,19[6]	1,73[6]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2017	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2014, que les objectifs société aient été atteints pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation à fin Juin 2016 de certains objectifs stratégiques non divulgué, ce qui a été le cas. Ces objectifs liés aux objectifs stratégiques du Groupe ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques du Groupe, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

Conformément à la norme IFRS 2, les bons de souscription d'actions ont fait l'objet d'une valorisation, les bénéficiaires de ces bons de souscription d'actions entrant dans la catégorie « employés et assimilés » telle que définie par la norme.

L'impact de la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe s'élève à € (388 800) au 31 décembre 2018 (2017 : € (618 000)).

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	**484 000**	212 000	10,28
Attribuées pendant la période	144 000	144 000	8,8803
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	-	-	-
Exerçables à la fin de la période	**628 000**	**356 000**	**9,96**

18.3 Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. Il n'a été attribué aucune action en vertu de cette autorisation en 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie(1)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions Acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015(2)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :					-	-	-	-
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015		105 480	106 700	0	0
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016		38 300	207 670	0	0
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016		60 800	146 700	0	0
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017		5 400	207 000	0	0
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017		76 520	125 170	0	0
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018		56 780	245 940	0	0
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017		0	2320	0	0
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018		3 600	34 920	0	0
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018		4 800	16 800	0	0
		1 444 900			**351 680**	**1 093 220**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :					-	-	-	-
30/01/2015	A	285 502	30/01/2018		52 002	233 500	0	0
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019		168 504	0	458 000	91 600
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019		0	0	5 000	1 000
		917 006			**220 506**	**233 500**	**463 000**	**92 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :					-	-	-	-
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017		36 000	1 450 000	0	0
14/04/2016	C	35 000	14/04/2018		8 700	26 300	0	0
21/09/2016	C	125 850	21/09/2018		2 400	123 450	0	0
06/12/2016	C	3 600	06/12/2018		0	3 600	0	0
06/02/2017	C	102 600	06/02/2019		4 000	0	98 600	98 600
		1 753 050			**51 100**	**1 603 350**	**98 600**	**98 600**

Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017 :				-	-	-	-
07/09/2017	C	4 800	07/09/2019	0	0	4 800	4 800
15/01/2018	C	139 200	15/01/2020	0	0	139 200	139 200
20/02/2018	C	100 000	20/02/2020	0	0	100 000	100 000
16/05/2018	C	21 600	16/05/2020	0	0	21 600	21 600
05/12/2018	C	21 400	05/12/2020	0	0	21 400	21 400
		287 000				**287 000**	**287 000**
TOTAL		**4 401 956**		**623 286**	**2 930 070**	**848 600**	**478 200**

(1) S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(2) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à € (2 110 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € (2 095 000)).

19. PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2017	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2017
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	456	-	(102)	41	-	395
Autres provisions	40	6	-	-	-	46
Total des provisions	**496**	**6**	**(102)**	**41**	**0**	**441**
Provisions non courantes	*456*	*6*	*(102)*	*41*	*0*	*401*
Provisions courantes	*40*	*0*	*0*	*0*	*0*	*40*

* Voir ci-dessous

	Au 1er janvier 2018	Dotation	Profits et pertes actuariels	Montant utilisé au cours de l'exercice	Variation de périmètre	Au 31 décembre 2018
			En milliers d'euros			
Engagements de retraite *	395	41	5	-	-	441
Autres provisions	46	30	-	-	-	76
Total des provisions	**441**	**71**	**5**	**-**	**-**	**517**
Provisions non courantes	*401*	*41*	*5*	*-*	*(6)*	*441*
Provisions courantes	*40*	*30*	*-*	*-*	*6*	*76*

* Voir ci-dessous

Engagements de retraite

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

L'impact sur le résultat global au titre du régime de retraite s'élève à € (46 000) au 31 décembre 2018 (2017 : € 61 000). La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2018 s'élève à € 441 000 (2017 : € 395 000).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
Taux des cotisations de sécurité sociale	**45,20%**	**45,20%**
Augmentations de salaires	2,5%	2,5%
Taux d'actualisation [1]	**1,75%**	**1,5%**
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	**Cadre : 65 ans** **Non cadres : 63 ans**	**Cadres : 65 ans** **Non cadres : 63 ans**

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation correspond au taux IBOXX Corporates AA.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2017	**456**
Coûts des services rendus au cours de la période	35
Frais financiers	**6**
Gains et pertes actuariels	(102)
Au 31 décembre 2017	**394**
Coûts des services rendus au cours de la période	**35**
Frais financiers	6
Gains et pertes actuariels	**6**
Au 31 décembre 2018	**441**

20. PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à € 1 256 000 au 31 décembre 2018 (2017 : € 4 184 000) et correspondent exclusivement (comme en 2017) aux produits différés reçus d'EYEVANCE Pharmaceutical LLC (cf note 5.2).

21. PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2018, les passifs d'impôts différés s'élèvent à € 16 373 000 (2017 : € 15 631 000). Ces derniers correspondent aux impôts différés calculés sur la base des ajustements de valeur réalisés dans le cadre de l'exercice d'allocation du prix d'acquisition Nicox Ophthalmics Inc. En 2018, la variation observée sur ces passifs d'impôts différés est la résultante de l'écart de conversion pour un montant de € 742 000. En 2017 la variation était (i) de $ 2 927 000 au titre de l'écart de conversion euros dollars et (ii) de $ 12 253 000 équivalent à € 10 850 000 au titre de la réduction du taux d'impôt fédéral américain de 35% à 21% suite à la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017. La réduction du taux fédéral américain a généré un produit d'impôt de $ 12 253 000 équivalents à € 10 850 000 en 2017.

Il n'y a pas d'actifs d'impôts différés reconnus au bilan au 31 décembre 2018 et 2017.

Le Groupe dispose de déficits. Aucun actif d'impôts différés relatif à ces déficits n'a été constaté dans la mesure où le Groupe n'est à ce jour pas assuré de pouvoir récupérer le crédit d'impôt correspondant dans un avenir prévisible.

Pertes reportables en milliers d'euros	**Au 31 décembre**	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	

Maison mère	451 327	440 362
Filiale américaine	15 733	14 061
Total pertes reportables du Groupe	**469 341**	**454 423**

22. AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2018	2017
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	349	308
Provisions relatives aux frais de personnel	1 741	1 255
Autres	335	238
Total autres passifs courants	**2 425**	**1 801**

23. ENGAGEMENTS HORS BILAN

Le Groupe bénéficie d'un certain nombre d'engagements de ses partenaires sur le paiement éventuel de redevances conditionnelles à la réalisation d'événements futurs. Les accords les plus significatifs sont décrits dans les paragraphes ci-dessous :

23.1 Accords de licence

23.1.1 Bausch + Lomb (Valeant)

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de latanoprostene bunod (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a recu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

23.1.2 Pfizer

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

23.1.3 Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

23.1.4 Ora

Nicox Ophthlamics Inc. a signé le 29 janvier 2016 un accord de licence avec Ora Inc., leader mondial de la recherche clinique et du développement de produits ophtalmiques. Cet accord donne à Ora l'exclusivité mondiale des droits sur le développement et la commercialisation du NCX4280 du Groupe, un candidat-médicament innovant contre le gonflement palpébral matinal. Selon les termes du contrat de licence exclusif, Ora prendra en charge toutes les activités de développement et financera ce programme au travers de sa branche d'investissement. Ora entend ainsi poursuivre le développement clinique du NCX4280 avant d'octroyer une sous-licence de commercialisation à un tiers. En cas d'approbation du NCX4280 par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, le Groupe recevrait un paiement d'étape de 10 millions de dollars, et un pourcentage sur l'ensemble des revenus que pourrait percevoir Ora dans le cadre d'un accord de sous-licence.

23.1.5 Ocumension

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque Le Groupe initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

23.1.6 Eyevance Pharmaceutical

Voir note 5.2

23.2 Compléments de prix éventuels à recevoir

En novembre 2014, Nicox Inc., la filiale américaine du Groupe spécialisée dans les tests de diagnostic, a été acquise par Valeant Pharmaceuticals International Inc. Selon les termes de cet accord, Valeant a acquis Nicox Inc. pour un montant de 10 millions $ en numéraire, auquel viennent s'ajouter des paiements supplémentaires en numéraire pouvant aller jusqu'à un total de 10 millions $, conditionnés à la réalisation par Valeant d'objectifs de ventes pour les produits concernés par l'acquisition. Comme au 31 décembre 2017 compte tenu des incertitudes à cette date concernant les futurs objectifs de ventes de Valeant, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

L'accord avec VISUfarma B.V. prévoit un complément de prix à recevoir pour un montant maximum de € 5 millions d'euros dont € 1.6 million a été versé sous forme de prêt obligataire en 2017. Le complément de prix restant à verser est indexé sur des objectifs commerciaux.

Au 31 décembre 2018, le Groupe a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

23.3 Autres engagements à verser

À la connaissance du Groupe, les engagements inclus dans le tableau ci-dessous représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs du Groupe.

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	413	157	256	-
Engagements dans la Recherche et Développement	6 444	6 380	64	-
Total	**6 857**	**6 537**	**320**	**-**

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1 Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le groupe sont libellées en dollars. Au cours de l'exercice 2018, environ 39.2 % des dépenses opérationnelles (51.5 % en 2017) ont été réalisées en dollars américains.

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 10 388 000 au 31 décembre 2018 (soit 47% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être

impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2 Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

25.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2018, le Groupe ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

25.4 Risque de liquidité

Au 31 décembre 2018, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2018, le Groupe détenait € 22.1 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2017 : € 41.4 millions).

Le Groupe a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, le Groupe a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020 (cf note 29).

25.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

Concernant le prêt obligataire avec VISUfarma , voir note 3 et 5.1.1

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés exclusivement de comptes à terme.

25.6 Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti. Seules les modifications des ajustements éventuels de prix d'acquisition provenant d'événements postérieurs à la date d'acquisition et entrant dans le champ d'application de la norme IFRS 9 – *Instruments financiers : comptabilisation et évaluation* sont évaluées à la juste valeur à chaque date de clôture, tout changement de juste valeur en résultant étant constaté en résultat.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Un Engagement du Conseil d'administration du 15 juin 2011 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions renouvelant un précédent engagement en les mêmes termes du 3 avril 2008 (qui avait été approuvée par l'Assemblée générale ordinaire du 28 mai 2008) prévoyait qu'en cas de révocation de ses fonctions de Président Directeur Général, sauf cas de révocation pour faute grave, il pourrait recevoir une

indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de sa révocation, de l'un au moins des critères de performance suivants :

- qu'au moins un accord de collaboration ou de licence soit en cours ;
- qu'au moins un composé soit en phase active de développement clinique par la Société.

Dans le cas où ni l'un, ni l'autre de ces critères ne serait réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation. Cet engagement, notifié aux Commissaires aux comptes le 21 juin 2011, a été approuvé par l'assemblée générale ordinaire du 6 juin 2012. Cet engagement a été remplacé par l'engagement du 8 juin 2017 présenté ci-dessous.

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2018, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 382 000.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes au 31 décembre 2018 et 6 personnes au 31 décembre 2017), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2018 et 5 personnes au 31 décembre 2017) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(2 302)	(1 730)
Avantages postérieurs à l'emploi	(175)	(163)
Autres avantages à long terme	**(19)**	31
Paiements en actions	(1 879)	(2 263)
Total	**(4 375)**	**(4 125)**

Il est précisé que les dispositions relatives d'une part à la rupture du contrat de travail de certains salariés du Groupe, en cas de changement de contrôle du Groupe ou en cas de rupture de leur contrat de travail à l'initiative du Groupe, et d'autre part à la révocation de son Président-Directeur Général (décrites au paragraphe ci-dessus) s'appliquent aux membres du Comité de direction (quatre salariés et un mandataire social). Les montants que le Groupe serait susceptible de verser aux bénéficiaires salariés dans les deux cas prévus sont mentionnés à la note 26.1 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux,* sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2018.

Au 31 décembre 2018, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euros (1)	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites (1)	Nombre d'actions à émettre (1)	Date d'expiration
Actions gratuites	-	266 000	266 000	-
Options de souscription d'actions	9,35	200 000	40 000	29/01/2021
Bons de souscription d'actions	10,95	140 000	28 000	29/10/2019
Bons de souscription d'actions	8,65	200 000	40 000	13/10/2020
Bons de souscription d'actions	11,8841	144 000	144 000	07/06/2022
Bons de souscription d'actions	8,8803	144 000	144 000	24/05/2023

(1) En tenant compte du regroupement par 5 actions intervenu le 3 décembre 2015

26.1 Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 2 760 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe, chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 129 000 sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2018.

27. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2017	% intérêt 31/12 2018
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-

Nicox S.r.l.	1999		Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	15 TW Alexander Drive – Durham – NC 27709 – Durham – Etats-Unis	Intégration globale	100 %	100 %
Nicox Science Ireland Limited	2014	-	Riverside One, Sir John Rogerson's Quay Dublin 2 Irlande	Intégration globale	100 %	100 %

28. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2018 et 2017 se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	125 000	145 000	25.11%	33.97%	18 735	36 657	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	372 863	281 859	74.89%	66.03%				
Sous-total	***497 863***	***426 859***	***100 %***	***100 %***	***18 735***	***36 657***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 225	6 255	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-			-	-	-	-
Sous total	***6 225***	***6 255***	***100.00%***	***100.00%***	-	-	-	-
TOTAL	**504 088**	**433 114**			**18 735**	**36 657**		

29. EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

En janvier 2019 Nicox a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de Nicox. Il s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang a un taux d'intérêt de 9,25%, garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox SA notamment des brevets relatifs au produit Vyzulta, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics Inc ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 K€.
Dans le contexte de ce financement, Kreos recevra 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société.

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES ERNST & YOUNG Audit

Nicox
Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

- **Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

- **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Observation

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur la note 3 « Changement de méthode comptable » de l'annexe aux comptes consolidés concernant l'adoption au 1er janvier 2018 de la norme IFRS 9 relative aux instruments financiers.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

- **Valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du goodwill**

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2018, la valeur nette comptable du *goodwill* et des immobilisations incorporelles du groupe s'élève respectivement à M€ 25,4 et M€ 71,4, soit un total de M€ 96,8 au regard d'un total de bilan de M€ 138,6. Les tests de dépréciation portant sur les immobilisations incorporelles et le *goodwill* sont réalisés au minimum une fois par an, lors du dernier trimestre et dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés par votre groupe. Ils reposent sur des valeurs recouvrables correspondant au montant le plus élevé entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité, déterminée à partir de l'actualisation des flux de trésorerie futurs établis selon les plans stratégiques à moyen terme et extrapolés au-delà. Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des immobilisations incorporelles et du *goodwill* constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes consolidés et parce que la détermination de la valeur d'utilité nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations, comme indiqué en note 4.8 de l'annexe aux comptes consolidés.	Nos diligences ont principalement consisté à : • prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ; • examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables, et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ; • Examiner la permanence des principes et méthodes comptables, la méthodologie retenue, ainsi que les taux d'actualisation utilisés par la direction. • Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

- **Evaluation de la perte de crédit attendue associée au prêt envers la société VISUfarma B.V.**

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2018, votre groupe détient un prêt obligataire envers la société VISUfarma B.V. d'un montant de M€ 15,4, tel que mentionné dans les notes 3 et 5.1.1 de l'annexe aux comptes consolidés. Comme mentionné dans ces notes, IFRS 9 introduit un modèle de dépréciation basée sur les pertes de crédit attendues. Le Groupe a opté pour une approche basée sur la probabilité de défaut de paiement du tiers concerné et sur l'évaluation des variations du risque de crédit, les deux aspects requérant un important jugement. Nous avons considéré que l'évaluation de la perte de crédit attendue associée au prêt envers la société VISUfarma B.V. constituait un point clé de l'audit	Nos diligences ont consisté à : • mener une procédure de demande de confirmation auprès de VISUfarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ; • nous entretenir avec la direction de la société VISUfarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction ; • prendre connaissance des comptes consolidés du groupe detenant visufuarma B.V. pour l'exercice

compte tenu de son importance dans les comptes consolidés de votre groupe et du degré de jugement nécessaire pour estimer la performance à venir de l'entreprise VISUfarma B.V. et sa capacité de financement, sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

2017 ainsi que du rapport d'audit sur ces comptes, signé le 27 septembre 2018 ;

- obtenir de la part de la direction de votre société un rapport interne présentant les principales hypothèses sous tendant l'évaluation du prêt obligataire au regard des dispositions introduites par IFRS 9 au 1er janvier 2018 ;

- Apprécier, en incluant des experts en évaluation du risque de crédit dans notre équipe d'audit, la méthodologie retenue dans la détermination de la perte de crédit attendue au 1er janvier 2018 et au 31 décembre 2018;

- Apprécier les hypothèses retenues par la société en matère d'évolution du risque de crédit associé à VISUfarma B.V. dont notamment la performance sur l'exercice 2018, les projections financières et de la capacité de financemennt du sous-jacent ;

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations données dans le rapport sur la gestion du groupe.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

- **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2018, le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingtième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière. Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

- **Objectif et démarche d'audit**

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

- **Rapport au comité d'audit**

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à

sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.
Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 5 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
Jean-Pierre Giraud

ERNST & YOUNG Audit
Nicolas Pfeuty

20.4 Etats financiers annuels au 31 décembre 2018 et Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

SOMMAIRE DES COMPTES ANNUELS

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité
1.2. Principes comptables
1.2.1 - Immobilisations incorporelles
1.2.2 - Immobilisations corporelles
1.2.3 - Immobilisations financières
1.2.4 - Créances
1.2.5 - Crédit d'impôt recherche
1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie
1.2.7 - Conversion des éléments en devises
1.2.8 - Provisions
1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel
1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture
1.2.11 - Eléments du compte de résultat

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements
2.2 Immobilisations corporelles et amortissements
2.3 Immobilisations financières
2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice
2.5 Disponibilités
2.6 Charges constatées d'avance
2.7 Capitaux propres
2.7.1 - Généralités
2.7.2 - Options de souscription d'actions
2.7.3 - Bons de souscription d'actions
2.7.4 - Actions gratuites
2.8 Provisions pour risques et charges
2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice
2.10 Ecarts de conversion
2.11 Produits constatés d'avance
2.12 Autres charges et charges externes
2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges
2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet
2.15 Autres charges
2.16 Produits exceptionnels
2.17 Charges et produits financiers
2.18 Autres engagements financiers
2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux
2.20 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau
2.21 Effectif
2.22 Impôts et situation fiscale latente
2.23 Filiales et participation
2.24 Relations avec les parties liées
2.25 Comptes consolidés
2.26 Evènements postérieurs à la clôture
2.27 Tableau des résultats des 5 derniers exercices
2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers
2.28.1 Risque de change
2.28.2 Risque de taux d'intérêt
2.28.3 Risque de marché
2.28.4 Risque de liquidité
2.28.5 Risque de crédit

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2018 [12mois]	Net exercice 2017 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	45 425	4 575	14 575
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 231 186	2 225 162	6 024	14 383
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 339 464**	**2 328 865**	**10 599**	**28 958**
Immobilisations corporelles	**2.2**	**687 222**	**660 229**	**26 994**	**67 086**
Participations	2.3	55 699 803		55 699 803	55 699 803
Autres immobilisations financières	2.3	16 912 172		16 912 172	15 361 972
Immobilisations financières	**2.3**	**72 611 975**		**72 611 975**	**71 061 774**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**75 638 661**	**2 989 093**	**72 649 568**	**71 157 818**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	605 779		605 779	44 487
Autres créances	2.4	30 554 317	885 315	29 669 002	21 091 969
Disponibilités	2.5	21 276 143		21 276 143	37 374 920
Charges constatées d'avance	2.4 & 2.6	505 792		505 792	687 054
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**52 942 031**	**885 315**	**52 056 716**	**59 198 430**
Ecarts de conversion actif	2.4& 2.10	498 760		498 760	1 223 066
TOTAL DES COMPTES DE REGULARISATION		**498 760**		**498 760**	**1 223 066**
TOTAL DE L'ACTIF		**129 079 452**	**3 874 408**	**125 205 043**	**131 579 314**

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

PASSIF	Notes			Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Capital social	2.7			29 718 920	29 459 338
Primes d'émission	2.7			502 027 405	502 286 988
Réserves Réglementées				0	0
Report à nouveau	2.7			(412 460 071)	(405 671 887)
Résultat de l'exercice	2.7			(10 152 856)	(6 788 184)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**			**109 133 398**	**119 286 254**
Provisions pour risques	2.8			574 760	1 269 066
Provisions pour charges	2.8			441 380	394 764
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8			**1 016 140**	**1 663 830**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES				-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit					
Emprunts et dettes financières divers	2.9			11 188 014	8 424 664
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9			2 574 870	1 017 258
Dettes fiscales & sociales	2.9			1 288 336	1 187 309
Produits constatés d'avance	2.11			0	0
TOTAL DES DETTES				**15 051 220**	**10 629 230**
Ecart de conversion Passif	2.10			**4 285**	**0**
TOTAL DU PASSIF				**125 205 043**	**131 579 314**

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Export	Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Ventes de marchandises				
Production vendue (services)	2.14		582 466	15 352 442
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**		**582 466**	**15 352 442**
Subvention d'exploitation				
Redevances pour concessions de brevet	2.14		4 717 496	
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13		853 608	665 644
Autres produits - redevances pour concessions de brevet	2.14		50 767	346 992
PRODUITS D'EXPLOITATION			**6 204 337**	**16 365 078**
Autres achats et charges externes	2.12		(14 945 131)	(11 127 105)
Impôts, taxes et versements assimilés			(85 419)	(120 126)
Salaires et traitements			(2 189 774)	(2 030 263)
Charges sociales			(1 122 567)	(1 260 689)
Dotations aux amortissements sur immobilisations			(70 282)	(106 991)
Dotations aux provisions sur immobilisations			0	0
Dotations aux provisions sur créances			(885 315)	(827 854)
Dotations aux provisions pour risques & charges			(76 616)	(6 000)
Autres charges	2.15		(1 129 470	(13 576 043)
CHARGES D'EXPLOITATION			**(20 504 548)**	**(29 055 070)**
RESULTAT D'EXPLOITATION			**(14 300 211)**	**(12 689 992)**
Produits financiers de participations				
Autres intérêts et produits assimilés	2.17		1 996 039	1 535 728
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.13		1 223 066	0
Différences positives de change	2.17		883 369	2 557
Produits nets sur cessions valeurs mobilières de placement	2.17		0	185 170
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.17		(498 760)	(1 223 066)
Intérêts et charges assimilées	2.17		(34 619)	(37 220)
Différences négatives de change	2.17		(306 672)	(377 806)
Charges nettes sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.17		0	(37 307)
RESULTAT FINANCIER			**3 262 423**	**48 055**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			**(11 037 788)**	**(12 641 937)**

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Export	Exercice 2018 [12 mois]	Exercice 2017 [12 mois]
Produits exceptionnels sur opérations de Gestion	2.16		44 880	
Produits exceptionnels sur opérations en Capital	2.16		0	1 650 000
Reprises sur provision et transfert de charges	2.16		0	4 274 008
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion	2.16		0	(485 493)
Charges exceptionnelles sur opérations en Capital	2.16		0	(140 691)
RESULTAT EXCEPTIONNEL			**44 880**	**5 297 824**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)			(840 078)	(555 929)
TOTAL DES PRODUITS			10 351 692	24 012 540
TOTAL DES CHARGES			(20 504 548)	(30 800 724)
PERTE			**(10 152 856)**	**(6 788 184)**

Nicox S.A.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

1. Nature de l'activité et principes comptables

1.1 Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Le Société est une société internationale spécialisée en ophtalmologie utilisant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. La stratégie de la Société est de maximiser le potentiel de sa technologie et de ses produits au travers de développements internes et de collaborations avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

Le portefeuille de produits et candidats médicaments de la Société comprend NCX 470, une solution ophtalmique d'un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) de seconde génération, basé sur le bimatoprost, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. NCX 470 a démarré au troisième trimestre 2018 une étude clinique de phase 2, multicentrique, de 28 jours, en double insu et groupes parallèles, de réponse de dose, dont les premiers résultats sont attendus au quatrième trimestre 2019.

Nicox a également un produit approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour une commercialisation aux Etats-Unis. VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% est indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Ce produit développé en partenariat exclusif mondial avec Bausch + Lomb, filiale de Bausch Health Companies Inc., a été approuvé par la FDA américaine le 2 novembre 2017 et est commercialisé par Bausch + Lomb depuis décembre 2017.

Le portefeuille de Nicox comprend aussi des nouveaux donneurs d'oxyde nitrique de future génération, au stade de recherche, comprenant des donneurs de NO inhibiteurs de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) et des donneurs de NO stimulateurs de la guanylate cyclase soluble (sGC) en partenariat avec Ironwood ciblant la réduction de la PIO.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2018, le 05 mars 2019.

1.2 Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables

N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,
- Indépendance des exercices,
- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre,

et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.
Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation et dispose d'une trésorerie suffisante à un horizon de douze mois. En outre, la Société a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020. Les comptes arrêtés au 31 décembre 2018 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

Les principales méthodes comptables utilisées sont les suivantes :

1.2.1 - Immobilisations incorporelles

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes ». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développés exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 2010.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2018.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 - Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Agencements et installations divers	10 ans
Matériel informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 - Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que de deux créances sous forme d'obligations détenues auprès de la société VisuFarma.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres après prise en compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Au 31 décembre 2018, Nicox détient un prêt obligataire d'un montant de 16,9 millions d'euros suite à la transaction avec VISUfarma relative au transfert des activités commerciales européennes (cf. note 2.3).

Ce prêt sera remboursé au plus tôt des deux échéances suivantes (i) entre le 1er janvier 2026, (ii) en cas de vente de la société mais est subordonné aux créances détenues par d'autres actionnaires de VISUfarma. Ce prêt est à un horizon de temps moyen terme. A ce titre, la direction effectue des diligences permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture.Nicox suit notamment la capacité de la société à atteindre les objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires en exerçant son jugement sur la performance de l'entreprise et sa capacité de financement, élément sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.

La non-réalisation des objectifs fixés dans le cadre du plan d'affaires ou la survenance d'un événement remettant en question sa capacité de financement entrainerait la réalisation d'un test de dépréciation permettant de s'assurer de la valeur du prêt obligataire.

1.2.4 - Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non recouvrement.

1.2.5 - Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivant celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés.

1.2.6 – Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurant dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un faible risque de changement de valeur.

1.2.7 - Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. En vertu du principe de prudence conformément aux règles comptables, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 - Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque

la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

1.2.9 - Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Certains avantages sont également fournis par des régimes à cotisations définies dont les cotisations sont inscrites en charges lorsqu'elles sont encourues.

Les hypothèses utilisées pour calculer ces engagements sont précisées dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2018	2017
Taux d'actualisation (1)	1.75 %	1.50%
Augmentations futures des salaires	2.50%	2,50%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

(1) Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

1.2.10 - Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont éventuellement ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes.

1.2.11 - Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société proviennent de royalties perçues sur les ventes de deux candidats médicament et d'un accord de licence exclusif sur le marché chinois pour le développement et la commercialisation d'un autre candidat médicament.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	31.12.17	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.18
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 229 506	1 680	-	-	2 231 186
Autres immobilisations incorporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations incorporelles	**2 337 784**	**1 680**	**-**	**-**	**2 339 464**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	31.12.17	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.18
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	35 425	10 000	-	45 425
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	215 123	10 039	-	225 162
Provision pour dépréciation des brevets	2 000 000	-	-	2 000 000
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 308 826**	**20 039**	**-**	**2 328 865**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.17	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.18
Installations générales, agencements	224 517	-	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	506 163	10 151	53 609	-	462 705
Autres immobilisations corporelles en cours	-	-	-	-	-
Total des immobilisations corporelles	**730 680**	**10 151**	**53 609**	**-**	**687 222**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.17	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.18
Amortissements Installations générales, agencements	176 587	35 886	-	212 473
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	487 007	14 358	53 609	447 756

Total amortissement des immobilisations corporelles	**663 594**	**50 244**	**53 609**	**660 229**

2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et de deux créances obligataires sur la Société VISUfarma dans le contexte du transfert des activités commerciales.

Immobilisations financières en Euros	31.12.17	Augmentations	Diminutions	31.12.18
Dépôts & cautionnements	30 763	416	-	31 179
Autres participations acquisitions	55 699 803	-	-	55 699 803
Autres titres immobilisés	-			-
Autres immobilisations financières	15 331 209	1 549 785		(1) 16 880 994
Total des immobilisations financières	**71 061 775**	**1 550 201**		**72 611 976**

(1) dont €3 299 244 d'intérêts courus non échus sur le prêt obligataire concédé à VISUfarma

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	Total	A moins d'un an	A plus d'un an
Créances diverses	22 548	22 548	-
Créances clients	605 779	605 779	-
Sécurité sociale et autres organismes sociaux	-	-	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	383 945	383 945	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et CICE (1)	1 276 928	1 276 928	-
Créances sur filiale (2)	28 870 896	-	28 870 896
Charges Constatées D'avance	505 792	505 792	-
Différence de conversion actif	498 760	498 760	-
Total créances	**32 164 648**	**3 293 752**	**28 870 896**

(1) Comprend le CIR 2017 (555 929€), le CIR 2018 (681 917€) et le CICE 2018 (9 432€).

(2) Correspond aux comptes courant des filiales au 31/12/18, Nicox Research Institute (7 484 582€), Nicox Science Ireland (885 315€) et Nicox Ophthalmics (20 501 000€).

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 21 276 143 € au 31 décembre 2018 dont 10 240 175€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti. L'échéance de ces placements est de six mois et la sensibilité au risque est nulle.

Au 31 décembre 2018, les intérêts courus s'élèvent à 53 089 €.

2.6 Charges constatées d'avance

Les charges constatées d'avance se répartissent selon le tableau suivant :

Charges constatées d'avance en Euros	Au 31 décembre 2018
Assurances	38 469
Déplacements, billets d'avions	24 881
Loyers	41 558
Honoraires Consultants	63 051
Frais de développement	330 757
Charges Diverses	7 076
Total charges constatées d'avance	**505 792**

2.7 Capitaux propres

2.7.1 - Généralités

Au 31 Décembre 2018 le capital social est composé de 29 718 920 actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Nicox ne détient pas de part de ce capital en propre.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2018	**2017**
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	29 718 920	29 459 338

Au cours de l'année 2018, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 259 582€.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	(3) Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	**Montant**			
Au 31 décembre 2017	**29 459 338**	**29 459 338**	**502 286 987**	**(412 460 071)**	**119 286 255**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	0	0	(259 582)	-	(259 582)
Émission d'actions Gratuites	259 582	259 582	-	-	259 582

Résultat de l'exercice	-	-	-	(10 152 856)	(10 152 856)
Au 31 Décembre 2018	**29 718 920**	**29 718 920**	**502 027 405**	**(422 612 927)**	**109 133 398**

2.7.2 - Options de souscription d'actions

Le 27 juillet 2012, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 300 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins et sur une période d'au moins deux années civiles, des objectifs annuels tels que fixés par le Conseil d'administration de la Société pour les années civiles concernées. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 22 octobre 2014.

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, 1 000 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Il n'a pas été attribué d'options au cours de l'exercice 2018.

COMPTES SOCIAUX - 31 DECEMBRE 2018

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribuées	Nombre d'actions tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Prix de souscription par option en euros tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Nombre d'options annulées ou expirées	Nombre d'options annulées ou expirées tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenus le 3 décembre 2015	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options(1) en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 17 juin 2009 :											
22/03/2012	360 600	72 120	22/03/2015	22/03/2018	2,25	11,25	360 600	72 120			
02/04/2012	100 000	20 000	02/04/2015	02/04/2018	2,91	14,55	100 000	20 000			
Sous total	**460 600**	**92 120**					**460 600**	**92 120**			
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :											
13/09/2012	104 720	20 944	13/09/2016	13/09/2018	2,62	13,1	104 720	20 944			
24/10/2012	60 000	12 000	24/10/2016	24/10/2018	2,52	12,6	60 000	12 000			
19/12/2012	35 000	7 000	19/12/2016	19/12/2018	2,31	11,55	35 000	7 000			
19/02/2013	148 200	29 640	20/02/2017	20/02/2019	3,36	16,8	100 600	20 120	47 600	47 600	9 520
09/04/2013	30 000	6 000	09/04/2017	09/04/2019	3,01	15,05	30 000	6 000			
20/08/2013	110 200	22 040	20/08/2017	20/08/2019	2,48	12,4	75 000	15 000	35 200	35 200	7 040
11/11/2013	235 600	47 120	11/11/2017	11/11/2019	2,56	12,8	183 200	36 640	52 400	52 400	10 480
06/03/2014	440 917	88 183	06/03/2018	06/03/2020	2,6	13	153 517	30 703	287 400	287 400	57 480
22/05/2014	132 104	26 421	22/05/2018	22/05/2020	2,35	11,75	9 004	1 801	123 100	123 100	24 620
30/07/2014	54 003	10 801	30/07/2018	30/07/2020	2,15	10,75	12 003	2 401	42 000	42 000	8 400
Sous total	**1 350 744**	**270 149**					**763 044**	**152 609**	**587 700**	**587 700**	**117 540**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :											
30/01/2015	200 000	40 000	30/01/2019	30/01/2021	1,87	9,35			200 000	200 000	40 000
Sous total	**200 000**	**40 000**							**200 000**	**200 000**	**40 000**
Total	**2 011 344**						**1 223 644**	**244 729**	**787 700**	**787 700**	**157 540**

(1) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options [1]	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période	955 700	191 140	11.83
Attribuées pendant la période			
Annulées	168 000	33 600	11,28
En circulation à la fin de la période	787 700	157 540	11.95

(2) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 1 an et 4 mois au 31 décembre 2018 (2017 : 2 ans et 2 mois).

2.7.3 - Bons de souscription d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 28 000 par émission à titre gratuit de 140 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 28 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons doivent être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance consistant en la réalisation, à hauteur de 70 % au moins sur une période d'une année civile, des objectifs annuels de la Société tels que fixés par le Conseil d'administration.

Le 3 juin 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 40 000 par émission à titre gratuit de 200 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un maximum de 40 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 (en tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015) au bénéfice de cinq membres du Conseil d'administration. Ces bons devront être émis dans un délai maximum d'un an à compter de la date de l'assemblée et exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons est soumis à des conditions de performance qui seront fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.
Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les bons de souscription d'actions (BSA) en circulation :

	Plan n°5	Plan n°6	Plan n°7	Plan n°8
Date d'assemblée	Octobre 2014	Juin 2015	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	30 octobre 2014	13 octobre 2015	8 juin 2017	25 Mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	28 000[1]	40 000[1]	144 000	144 000
Point de départ d'exercice des bons	(3)	(4)	(5)	(5)
Date d'expiration	29 octobre 2019	12 octobre 2020	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	2,19[6]	1,73[6]	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(2)	(3)	(4)	(5)
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2018	-	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	140 000	200 000	144 000	144 000

(1) Les chiffres correspondant à un nombre d'actions tiennent compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015. Le nombre de bons de souscription d'action correspond au nombre de droits attribués par le Conseil d'administration, de sorte que 5 bons de souscription d'actions seront requis pour souscrire une action nouvelle.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté, à l'issue de l'année 2014, que les objectifs Société pour au moins 70%, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(3) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation à fin Juin 2016 de certains objectifs stratégiques non divulgué, ce qui a été le cas. Ces objectifs liés aux objectifs stratégiques de la Société ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(4) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(5) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés aux objectifs stratégiques de la Société, ne sont pas divulgués en raison de leur confidentialité.

(6) Cinq bons doivent être exercés pour obtenir une action compte tenu du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre 2018		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
Bons de souscription d'actions en circulation en début de période	484 000	212 000	10.28
Attribués pendant la période	144 000	144 000	8.88
Annulées ou caduques pendant la période			
En circulation à la fin de la période			
Exerçables à la fin de la période	628 000	356 000	9,96

2.7.4 - Actions gratuites

Le 13 octobre 2015, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015) existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 13 octobre 2015 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation, de certains objectifs stratégiques non divulgués. En septembre 2016, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs stratégiques non divulgués avaient été intégralement remplis.

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux de la Société, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués de la Société avaient été remplis à hauteur de 80%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. L'acquisition des actions gratuites attribuées en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. Il n'a été attribué aucune action en vertu de cette autorisation en 2018.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2018, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Catégorie(1)	Actions attribuées	Date d'acquisition des actions	Date d'expiration	Nombre d'actions annulées ou expirées	Actions Acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015(2)
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 27 juillet 2012 :					-	-	-	-
13/09/2012	A	212 180	13/09/2015		105 480	106 700	0	0
13/09/2012	B	245 970	13/09/2016		38 300	207 670	0	0
19/02/2013	A	207 500	19/02/2016		60 800	146 700	0	0
19/02/2013	B	212 400	19/02/2017		5 400	207 000	0	0
06/03/2014	A	201 690	06/03/2017		76 520	125 170	0	0
06/03/2014	B	302 720	06/03/2018		56 780	245 940	0	0
22/05/2014	A	2 320	22/05/2017		0	2320	0	0
22/05/2014	B	38 520	22/05/2018		3 600	34 920	0	0
30/07/2014	B	21 600	30/07/2018		4 800	16 800	0	0
		1 444 900			**351 680**	**1 093 220**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 22 octobre 2014 :					-	-	-	-
30/01/2015	A	285 502	30/01/2018		52 002	233 500	0	0
30/01/2015	B	626 504	30/01/2019		168 504	0	458 000	91 600
08/05/2015	B	5 000	08/05/2019		0	0	5 000	1 000
		917 006			**220 506**	**233 500**	**463 000**	**92 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 13 octobre 2015 :					-	-	-	-
13/10/2015	C	1 486 000	13/10/2017		36 000	1 450 000	0	0
14/04/2016	C	35 000	14/04/2018		8 700	26 300	0	0
21/09/2016	C	125 850	21/09/2018		2 400	123 450	0	0
06/12/2016	C	3 600	06/12/2018		0	3 600	0	0

06/02/2017	C	102 600	06/02/2019	4 000	0	98 600	98 600
		1 753 050		**51 100**	**1 603 350**	**98 600**	**98 600**
Plan autorisé par l'Assemblée Générale du 30 mai 2017 :							
07/09/2017	C	4 800	07/09/2019	0	0	4 800	4 800
15/01/2018	C	139 200	15/01/2020	0	0	139 200	139 200
20/02/2018	C	100 000	20/02/2020	0	0	100 000	100 000
16/05/2018	C	21 600	16/05/2020	0	0	21 600	21 600
05/12/2018	C	21 400	05/12/2020	0	0	21 400	21 400
		287 000				**287 000**	**287 000**
TOTAL		**4 401 956**		**623 286**	**2 930 070**	**848 600**	**478 200**

(1) S'agissant des attributions antérieures au mois d'octobre 2015, le Conseil d'administration avait distingué deux catégories de bénéficiaires en fonction de leur pays de résidence afin de tenir compte de différences de régime fiscal et social. Les actions désignées sous la catégorie « A » sont soumises à une période d'acquisition fixée à trois ans, suivie d'une période de conservation de deux ans. Les actions désignées sous la catégorie « B » sont soumises à une période d'acquisition fixée à quatre ans, sans période de conservation. En octobre 2015, le Conseil d'administration a décidé de ne plus faire de distinction entre les bénéficiaires. Les actions désignées sous la catégorie « C » sont soumises à une période d'acquisition de deux ans, sans période de conservation.

(2) Regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.17	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.18
Provision pour dettes et créances (1)	1 269 066	30 000	724 305	574 761
Provisions pour Indemnité fin de carrière	394 764	46 616	-	441 380
Total des provisions pour risques et charges	**1 663 830**	**76 616**	**724 305**	**1 016 141**
Provisions sur comptes courants filiales (2)	827 854	57 460	-	885 315
Total des provisions inscrites au bilan	**2 491 684**	**134 077**	**724 305**	**1 901 455**

(1) Ce montant correspond principalement à la provision pour perte de change liée à l'écart de conversion actif sur le compte courant Nicox Ophthalmics en USD après sa conversion au taux de clôture du 31/12/2018

(2) Correspond à la provision pour dépréciation du compte courant Nicox Science Ireland à 100%.

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Fournisseurs & comptes rattachés	2 574 870	2 574 871	-	-
Dettes envers le personnel	544 736	544 736	-	-
Organismes sociaux	471 274	471 274	-	-
Etat : Impôts et taxes à payer	272 327	272 327	-	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	11 188 014	-	11 188 014	-
Total des dettes	**15 051 221**	**3 863 208**	**11 188 014**	**-**

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Honoraires consultants	155 135
Honoraires juridiques, comptables	111 997
Frais généraux	242 116
Frais de développement	1 310 191
Total Fournisseurs factures non parvenues	**1 819 438**

Le tableau, ci-dessous, présente les charges à payer pour les postes « personnel charges à payer », « organismes sociaux » et « Etat : Impôts et taxes à payer » :

Charges fiscales et sociales à payer	Montants en Euros
Personnel, autres charges	139 685
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	544 736
Charges sociales provisionnées	238 737
Charges sociales à payer	92 851
Etat & autres charges à payer	272 327
Total des charges fiscales et sociales à payer	**1 288 336**

2.10 Ecarts de conversion

Suite à la réévaluation au cours de clôture de dettes et créances en devises, la Société a comptabilisé au 31 décembre 2018 un écart de conversion passif de 4 285€.

L'écart de conversion actif d'un montant de 498 760€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Aucun produit constaté d'avance n'a été enregistré au 31 décembre 2018.

2.12 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 5 971 661 € au 31 Décembre 2018 contre 2 483 080 € au 31 Décembre 2017.

Au 31 décembre 2018, les frais de recherche et de développement correspondaient principalement à des dépenses liées aux activités de recherche de la filiale italienne.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charges

Les reprises de provisions et transferts de charges s'élèvent à 2 075 674€ et sont constitués de :

- la reprise de provision du compte courant Nicox Science Ireland pour 827 854€
- la reprise de provision du compte courant Nicox Ophthalmics Inc pour 1 223 066€
- et divers transferts de charges pour un montant de 25 754€.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de brevet

Chiffre d'affaires

Au 31 décembre 2018 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires en Euros	
Refacturation aux filiales de la Société	514 268
Paiement d'Ocumension Therapeutics –NCX470 en Chine (1)	3 000 000
Royalties perçues sur les ventes de Vyzulta	1 717 496
Autres produits annexes	68 199
Total	**5 299 962**

(1) Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice provient essentiellement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de NCX470 sur le marché chinois. Ce premier paiement de 3 000 000€ sera suivi de redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes sur le marché chinois.

Autres produits

Au 31 décembre 2018, les autres produits se décomposent comme suit :

Autres produits	Montants en Euros
Gains change sur opérations d'exploitation	7 582
Divers produits	43 185
Total	50 767

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées des redevances versées à Pfizer pour 690 310€ et des jetons de présence versés à nos six Administrateurs pour 400 000€.

Pour rappel, les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.16 Produits exceptionnels

Les produits exceptionnels s'élèvent à 44 880€ et correspondent à un remboursement Urssaf.

2.17 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2018, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

- **Charges financières**

Charges financières	**Montants en Euros**
Différences négatives de change (1)	306 672
Autres charges financières	34 619
Total des charges financières	**341 291**

(1) Réévaluations des comptes bancaires en USD

- **Produits financiers**

Produits financiers	Montants en Euros
Produit financier sur prêt (1)	1 549 785
Autres intérêts et produits assimilés (2)	446 254
Différences positives de change	883 369
Total des produits financiers	**2 879 408**

(1) Les produits financiers sur prêt correspondent aux intérêts du prêt obligataire sur VisuFarma.
(2) Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants aux filiales pour un montant de 266 104 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme pour 180 150 €.

2.18Autres engagements financiers

2.18.1 Engagement donnés

A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	De un à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	403 022	146 553	256 468	-
Contrats de location véhicules	58 325	20 097	38 229	-
Engagements dans la Recherche et Développement	5 528 237	5 464 485	64 252	-
Accords de licences	12 701 590	-	12 701 590	-
Engagements de dettes financières	17 467 249	-	17 467 249	-
Total	**35.361 810**	**5 631 135**	**30 527 788**	

Suite à la signature de l'accord sur le transfert des activités commerciales de certaines filiales de la Société à VISUfarma et Iris TopCo limited, Nicox SA bénéficie d'un engagement de compléments de prix à recevoir de la part de son partenaire pour un montant maximum de 5 millions d'euros dont 1.6 million ont été réglés en 2017. Le complément de prix restant est divisé en deux paiements d'étapes indexés sur des objectifs commerciaux. Au 31 décembre 2018, la Société a valorisé à zéro les éventuels compléments de prix à recevoir.

2.18.2 Accords de licences

Ocumension

En décembre 2018, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine

continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. La Société a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque la Société initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. La Société pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de LATANAPROSTENE BUNOD (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de VYZULTA a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre un an et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle la Société interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 2 648 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative la Société, chaque bénéficiaire de ces dispositions, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six mois et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, la Société devrait verser une indemnité d'un montant total de 1 266 000 € sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, la Société n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2018.

En juin 2017, la Société a pris un engagement vis à vis du PDG, lequel prévoit qu'en cas de révocation de ses fonctions, le PDG, sauf cas de révocation pour faute grave, aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois. Dans l'éventualité où ce mandataire social serait révoqué en 2018, la Société devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 382 000 €.

2.19 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2018 pour six Administrateurs (comme en 2017) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2018	2017
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	868	777
Avantages postérieurs à l'emploi	54	54
Total	**922**	**831**

Au 31 décembre 2018, les options de souscription d'actions, les bons de souscription d'actions et les actions gratuites en circulation attribués à des mandataires sociaux, se répartissent comme suit :

Nature des instruments de capitaux propres	**Prix d'exercice ou de souscription par bon en €**	**Nombre de BSA d'options ou d'actions gratuites**	**Nombre d'actions à émettre**	**Date d'expiration**
Actions gratuites	-	266 000	266 000-	-
Options de souscription d'actions	9.35	200 000	40 000	30/01/21
Bons de souscription d'actions	10.95	140 000	28 000	29/10/19
Bons de souscription d'actions	8.65	200 000	40 000	13/10/20
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22
Bons de souscription d'actions	8.88	144 000	144 000	24/05/23

2.20Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Novances			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018	2017	2018
Audit								
Commissariat aux comptes, certification, examen des comptes individuels et consolidés								
• Emetteur	125 000	145 000	25.11%	33.97%	18 735	36 657	100 %	100 %
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
• Emetteur	372 863	281 859	74.89%	66.03%				
Sous-total	***497 863***	***426 859***	***100 %***	***100 %***	***18 735***	***36 657***	***100 %***	***100 %***
Autres prestations rendues par les réseaux								
• Fiscal	6 225	6 255	100.00%	100.00%	-	-	-	-
• Autres (à préciser si > 10% des honoraires d'audit)	-	-			-	-	-	-
Sous total	***6 225***	***6 255***	***100.00%***	***100.00%***	-	-	-	-
TOTAL	**504 088**	**433 114**			**18 735**	**36 657**		

2.21 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 16 personnes

Sur les 16 personnes salariées de la Société :

- 16 sont en CDI
- 10 travaillent dans les services Administration & Corporate et 6 dans les autres services

2.22 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Produit de CIR afférent à l'année 2018 : 681 917€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 451 327 452€

2.23 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2018

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 4 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophthalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA
- Nicox Science Ireland Limited créée le 3 juillet 2014 et détenue à 100% par Nicox SA
- Iris TopCo limited crée le 9 juin 2016 et détenue à 15.07% par Nicox SA.

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.	Nicox Science Ireland	Iris TopCo
Capital Social	100 000	886	1	
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	(3 224 291)	(16 202 302)	-	
Quote-part de capital détenue	100%	100%	100%	15.07%
Valeur comptable des titres détenus brute	1 009 760	54 621 792	1	68 250
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	20 501 000	885 315	16 880 994
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	20 501 000	-	16 880 994
Cautions et avals donnés par la Société		-	-	
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2018	2 596 331	-	-	
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2018)	99 966	(5 666 199)	-	
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-	-	

2.24Relations avec les parties liées

Engagement du Conseil d'administration du 8 juin 2017 au bénéfice du Président Directeur Général portant sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions remplaçant un précédent engagement du 11 juin 2011.

Cet engagement prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

- Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe.

Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée.

Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation.

L'indemnité ne pourra être versée qu'une seule fois.

2.25 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2018. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute, Nicox Ophthalmics Inc et Nicox Science Ireland. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.26 Evènements postérieurs à la clôture

En janvier 2019 Nicox a annoncé avoir conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019 et la Société dispose d'une option discrétionnaire pour une deuxième tranche d'un montant maximum de 7 millions d'euros au 1er août 2019 et une troisième tranche d'un montant maximum de 5 millions d'euros au 1er novembre 2019. L'exercice des tranches additionnelles n'est soumis à aucune condition substantielle à la charge de Nicox. Il s'agit d'un financement non subordonné et de premier rang a un taux d'intérêt de 9,25%, garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de Nicox SA notamment des brevets relatifs au produit Vyzulta, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics Inc ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 K€.
Dans le contexte de ce financement, Kreos recevra 308 848 bons de souscription d'actions permettant de souscrire 308 848 actions Nicox représentant environ 1% du capital actuel de la Société.

En Février 2019, la société a reçu un « Avis de vérification de comptabilité » portant sur les exercices 2016, 2017 et étendu à 2018 sur certains éléments fiscaux.

2.27Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2018	31-12-2017	31-12-2016	31-12-2015	31-12-2014
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	29 718 920	29 459 338	25 004 543	22 869 669	19 848 330
-Nombre d'actions ordinaires	29 718 920	29 459 338	25 004 543	22 869 669	99 241 648
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	1 263 740	858 722	999 120	975 224	2 935 675
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	5 299 962	15 352 442	1 512 319	2 311 923	2 401 699
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	-10 788 757	-5 825 286	-43 449 146	-10 758 553	-23 973 478
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	-840 078	-555 929	-382 717	-727 153	671 652
Participation des salariés					
Dotations aux amortissements & provisions	204 359	1 518 827	-24 005 215	-1 799 084	-1 098 181
Résultat net	-10 152 856	-6 788184	-19 061 214	- 20 126 481	- 24 400 007
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-0.36	-0.18	-1.72	-0.44	-0.23
Résultat net	-0.34	-0.23	-0.76	-0.88	-0.25
Résultat net dilué	-0.34	-0.23	-0.76	-0.88	-0.24
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	16	17	21	24	25
Masse salariale	2 189 774	2 030 263	3 433 268	2 864 938	3 287 760
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, oeuvres sociales, etc.]	1 131 999	1 269 931	1 558 091	1 565 711	1 259 381

2.28 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les besoins de financement de la Société ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

2.28.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2018, environ 26% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (49.72% en 2017).

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés par B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 150 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à € 9 732 000 au 31 décembre 2018 soit 45.9% de la trésorerie disponible et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses libellées en $ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.28.2 Risque de taux d'intérêt

La Société n'est pas exposée aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

2.28.3 Risque de marché

Au 31 décembre 2018, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.28.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2018, la Société détenait € 21.3 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€37.4 millions au 31 décembre 2017).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, la Société a souscrit en Janvier 2019 un emprunt obligataire qui lui permet d'étendre ses capacités de financement au-delà de 2020 (cf. note 2.26).

2.28.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont uniquement composés de comptes à terme.

Concernant le prêt obligataire détenu sur Visufarma B.V., Cf note 1.2.3.

Nicox
Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
455, promenade des Anglais
Immeuble Horizon
06285 Nice Cedex 03
S.A.S. au capital de € 62.500
326 354 099 R.C.S. Nice

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-en-Provence - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles

Nicox

Exercice clos le 31 décembre 2018

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Nicox,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Nicox relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2018, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

- **Référentiel d'audit**

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

- **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance qui nous sont applicables, sur la période du 1er janvier 2018 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014 ou par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

En application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes annuels pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes annuels pris isolément.

- **Evaluation des titres de participation**

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2018, les titres de participation s'élèvent à M€ 55,7 au regard d'un total de bilan de M€ 125,2. Comme indiqué dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels, une provision pour dépréciation est constituée lorsque la valeur d'usage des titres de participation est inférieure au coût d'acquisition. Cette valeur d'usage est appréciée au cas par cas en tenant compte de la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et des perspectives de rentabilité. Nous avons considéré que l'évaluation des titres de participation constituait un point clé de l'audit en raison de leur importance dans les comptes annuels de votre société et parce que la détermination de la valeur d'usage nécessite l'utilisation d'hypothèses, estimations ou appréciations.	Nos diligences ont principalement consisté à : • prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie et taux d'actualisation, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et, lorsque cela a été possible, à des données tierces ; • examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ; • Examiner la permanence des principes et méthodes comptables, la méthodologie retenue, ainsi que les taux d'actualisation utilisés par la direction. Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes annuels.

➢ **Evaluation de la valeur recouvrable du prêt obligataire envers la société VISUfarma B.V.**

Risque identifié	Notre réponse
Au 31 décembre 2018, votre société détient un prêt obligataire envers la société VISUfarma B.V. d'un montant de M€ 16,9 tel que mentionné dans la note 1.2.3 « Immobilisations financières » de l'annexe aux comptes annuels. La direction effectue des travaux permettant l'identification d'éventuels indices de pertes de valeur de ce prêt à la date de clôture. Nous avons considéré que l'évaluation de la valeur recouvrable du prêt envers la société VISUfarma B.V. constituait un point clé de l'audit compte tenu de son importance significative dans les comptes de votre société et du degré de jugement nécessaire pour estimer la performance à venir de l'entreprise VISUfarma B.V. et sa capacité de financement sous-tendant la valorisation du prêt obligataire.	Nos diligences ont principalement consisté à : • mener une procédure de demande de confirmation auprès de VISUfarma B.V. et examiner la concordance du montant confirmé avec les comptes de votre société ; • nous entretenir avec la direction de la société VISUfarma B.V. afin d'analyser les hypothèses sous-tendant la continuité d'exploitation en les rapprochant des éléments prévisionnels mis à notre disposition par la direction de Nicox; • prendre connaissance des comptes consolidés du groupe detenant visufuarma B.V. pour l'exercice 2017 ainsi que du rapport d'audit sur ces comptes, signé le 27 septembre 2018 ; • obtenir de la part de la direction son évaluation de la valeur recouvrable du prêt envers la société VISUfarma B.V.. dont nous avons rapproché les principales hypothèses avec les comptes consolidés audités du groupe detenant visufuarma B.V. ; Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe des comptes annuels.

Vérifications spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires.

- **Informations données dans le rapport de gestion et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires**

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du conseil d'administration et dans les autres documents sur la situation financière et les comptes annuels adressés aux actionnaires.

Nous attestons de la sincérité et de la concordance avec les comptes annuels des informations relatives aux délais de paiement mentionnées à l'article D. 441-4 du Code de commerce.

- **Informations relatives au gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-3 et L. 225-37-4 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-3 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés aux mandataires sociaux ainsi que sur les engagements consentis en leur faveur, nous avons vérifié leur concordance avec les comptes ou avec les données ayant servi à l'établissement de ces comptes et, le cas échéant, avec les éléments recueillis par votre société auprès des sociétés contrôlant votre société ou contrôlées par elle. Sur la base de ces travaux, nous attestons l'exactitude et la sincérité de ces informations.

Concernant les informations relatives aux éléments que votre société a considéré susceptibles d'avoir une incidence en cas d'offre publique d'achat ou d'échange, fournies en application des dispositions de l'article L. 225-37-5 du Code de commerce, nous avons vérifié leur conformité avec les documents dont elles sont issues et qui nous ont été communiqués. Sur la base de ces travaux, nous n'avons pas d'observation à formuler sur ces informations.

- **Autres informations**

En application de la loi, nous nous sommes assurés que les diverses informations relatives à l'identité des détenteurs du capital ou des droits de vote vous ont été communiquées dans le rapport de gestion.

Informations résultant d'autres obligations légales et réglementaires

- **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox par votre assemblée générale du 18 juin 2014 pour le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2018, le cabinet NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES était dans la cinquième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingtième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes annuels

Il appartient à la direction d'établir des comptes annuels présentant une image fidèle conformément aux règles et principes comptables français ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes annuels ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes annuels, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes annuels ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels

➢ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes annuels. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes annuels comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes annuels ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes annuels au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes annuels et évalue si les comptes annuels reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle.

- **Rapport au comité d'audit**

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes annuels de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537-2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Nice et Paris-La Défense, le 5 mars 2019

Les Commissaires aux Comptes

NOVANCES - DAVID ET ASSOCIES
Jean-Pierre Giraud

ERNST & YOUNG Audit
Nicolas Pfeuty

20.5 Informations financières intermédiaires et autres

Sans objet.

20.6 Politique de distribution des dividendes

La Société n'a jamais distribué de dividendes. La Société, actuellement, ne prévoit pas de verser de dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

20.7 Procédures judiciaires et d'arbitrages

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

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

20.8 Changement significatif de la situation financière ou commerciale depuis le 1er janvier 2019

Les principaux événements marquants depuis le 1er janvier 2019 sont indiqués à la section 5.1 du Document de Référence.

21. INFORMATIONS COMPLEMENTAIRES

21.1 Capital social

21.1.1 Capital social statutaire et actions en circulation

Actions en circulation :
Nombre d'actions ordinaires au 5 mars 2019 : 29 909 120
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

Au 31 décembre 2018, les données étaient les suivantes :
Nombre d'actions ordinaires : 29 718 920
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

Capital statutaire (mis à jour au 12 février 2019): 29 909 120
€ 29 909 120 divisé en 29 909 120 actions
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

21.1.2 Actions non représentatives du capital

Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital.

21.1.3 Acquisition par la Société de ses propres actions

L'Assemblée générale ordinaire du 3 mai 2018 a autorisé le Conseil d'administration à procéder à un programme de rachat d'actions Nicox, conformément aux articles L. 225-209 et suivant du Code de commerce, dans les limites de 5% du capital social et d'un montant maximal de € 2 000 000.

L'assemblée a autorisé le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.

Les actions pourront être acquises dans le cadre de ce programme de rachat d'actions, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;

- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;

- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;

- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;

- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou

- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

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

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de € 10 millions. Dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat (hors frais) est fixé à € 25 par action. Le Conseil d'administration pourra toutefois ajuster le prix d'achat susmentionné en cas d'incorporation de primes, de réserves ou de bénéfices, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions, ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action.
Cette autorisation a été donnée pour une durée expirant à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2018, sans toutefois pouvoir excéder une durée maximum de 18 mois à compter du 3 mai 2018, date de l'Assemblée générale ayant accordé l'autorisation.

La Société n'a pas mis en œuvre un programme de rachat d'actions en 2018.

Ni la Société ni ses filiales ne détiennent d'actions propres.

21.1.4 Montant des valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription, avec mention des conditions et modalités de conversion, d'échange ou de souscription

Au 31 décembre 2018, il existe des options et des bons de souscription d'actions ainsi que des attributions d'actions gratuites en cours de période d'acquisition. Ils sont détaillés à la section 17.2 du Document de Référence.

21.1.5 Synthèse des instruments dilutifs

Au 1er mars 2019, le nombre total d'actions ordinaires susceptibles d'être créées par exercice intégral de l'ensemble des droits donnant accès au capital de la Société s'élève à 1 361 588 actions nouvelles.

Le tableau suivant présente la synthèse des instruments dilutifs de Nicox :

Nature d'instruments dilutifs	Nombre d'instruments	Actions nouvelles potentielles
Actions gratuites	375 650	371 650 (1)
Stocks options	919 250	325 090
Bons de souscription d'actions	936 848	664 848
Bons d'attribution d'actions B et C (2)	(3)	(3)
Total	**2 231 748**	**1 361 588**

(1) Déduction faite de 239.200 actions nouvelles livrées à leurs bénéficiaires depuis le 1er janvier 2019 conformément aux termes du plan concerné, dont 239.200 actions au bénéfice du Président Directeur Général.

(2) Bons attribués aux anciens actionnaires d'Aciex Therapeutics, Inc., dont 350 000 bons de catégorie B et 50 000 bons de catégorie C, le Groupe considérant comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement de ces bons.

(3) Les actions à provenir de l'émission de bons d'attribution d'actions nouvelles en complément de rémunération de l'acquisition de la société Aciex Therapeutics, Inc. ne sont pas incluses car Nicox considère comme improbable la réalisation de la condition pour le paiement de ce complément de rémunération.

21.1.6 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

L'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018 a délégué au Conseil d'administration sa compétence et/ou ses pouvoirs, dans les conditions suivantes :

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2018
Délégation de compétence pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n° 1).	12 500 000 (1)	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public (résolution n° 2).	8 700 000 (1)	26 mois	Valeur minimale 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 5 %.	-
Délégation de compétence pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres	8 700 000 (1)	26 mois	Valeur minimale égale à la moyenne pondérée des cours de l'action de la Société sur le	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2018
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 placement privé (résolution n° 3).			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 5 %.	
Autorisation pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10 % du capital social par an (résolution n° 4).	n/a	26 mois	Valeur minimale 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 10 %.	-
Autorisation pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième et huitième résolutions (résolution n° 5).	15 % de l'émission initiale	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 6).	12 500 000 (1)	26 mois	n/a	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2018
Délégation de pouvoirs pour augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (résolution n° 7).	10 % du capital social à la date de l'émission (1)	26 mois	n/a	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 8) (2).	8 700 000 (1)	18 mois	Valeur minimale égale au cours de clôture de l'action de la Société sur le marché réglementé d'Euronext à Paris de la dernière séance de bourse précédant la fixation du prix d'émission, ce cours pouvant le cas échéant être corrigé pour tenir compte des différences de date de jouissance et être éventuellement diminué d'une décote maximum de15 %	(4)
Délégation de compétence pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 9).	60 000 (1)	26 mois	Le Conseil d'administration est autorisé, s'il le juge opportun, à réduire ou supprimer les décotes susmentionnées, dans les limites légales et réglementaires.	-
Délégation de pouvoirs pour émettre des bons de souscription au profit de personnes nommément désignées, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 10) (3).	300 000	18 mois	n/a	144 000 (Conseil d'administration du 25 mai 2018)
Autorisation pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant	1 000 000	38 mois	n/a	21 400

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018	Modalités de détermination du prix planché fixées	Utilisation de la délégation au cours de l'année 2018
de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).				
Autorisation pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 12).	1 000 000	38 mois	n/a	-

(1)Dans la limite du plafond nominal global de € 12 500 000.

(2)La catégorie de bénéficiaires est la suivante : (i) toute société ou fonds gestionnaire d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique et/ou (ii) tout établissement de crédit ou tout prestataire de services d'investissement habilité s'engageant à les acquérir pour les revendre aux personnes visées au (i).

(3)La suppression du droit préférentiel de souscription l'est au profit de Monsieur Jean-François Labbé, Madame Birgit Norinder, Monsieur Les Kaplan, Monsieur Luzi Von Bidder, Madame Adrienne Graves et Madame Lauren Silvernail.

(4) Le 24 janvier 2019, émission de 308,848 bons de souscription d'actions au bénéfice de Kreos capital dans le cadre d'un emprunt obligataire

21.1.7 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option

Non applicable.

21.1.8 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques

Le tableau ci-dessus ne fait état que de l'évolution statutaire du capital social telle que constatée par le Conseil d'administration. Il peut exister un différentiel avec le capital réel en fonction notamment des exercices d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'action et d'émission d'actions à la suite de la livraison d'actions gratuites.

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
10/03/2015 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	15 000 000	3 000 000	-	22 848 329,60	114 241 648	0,20
15/09/2015 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	106 700	21 340 (1)	21 340	-	22 869 669, 60	114 348 348	0,20
03/12/2015 (AGE 13/10/2015)	Regroupement par 5 des actions	-	-	-	-	22 869 669	22 869 669	1
14/04/2016 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	146 700	29 340(1)	29 340	-	22 889 009	22 889 009	1
27/7/2016 (AGE 3/06/2015)	Augmentation de capital réservée à une catégorie d'investisseurs	-	2 064 000	2 064 000	-	24 963 009	24 963 009	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
21/09/2016 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	207 670	41 534(1)	41 534	-	25 004 543	25 004 543	1
09/03/2017 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	332 170	66 434(1)	66 434	-	25 070 977	25 070 977	1
06/06/2017 (AGE 22/10/14)	Emission de bons d'attribution d'actions – Bons A-1 (acquisition d'Aciex)	5 322 008	597 897(1)	597 897	-	25 668 874	25 668 874	1
08/06/2017 (AGE 27/7/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	2 320	464(1)	464	-	25 669 338	25 669 338	1
14/08/2017 (AGE 30/5/2017)	Placement privé réservé à une catégorie d'investisseurs	-	3 500 000	3 500 000	22 750 000	29 169 338	29 169 338	1
15/12/2017 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 450 000	290 000(1)	290 000	-	29 459 338	29 459 338	1
20/02/2018 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital suite à la	233 500	46 700(1)	46 700	-	29 506 038	29 506 038	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
	livraison d'actions gratuites							
16/03/2018 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	245 940	49 188(1)	49 188		29 555 226	29 555 226	1
16/05/2018 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	131 500	26 300	26 300		29 581 526	29 581 526	1
25/05/2018 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	34 920	6 984	6 984		29 588 510	29 588 510	1
04/09/2018 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	16 800	3 360	3 360		29 591 870	29 591 870	1
27/09/2018 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	123 450	123 450	123 450		29 715 320	29 715 320	1
23/01/2019 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	3 600	3 600	3 600		29 718 920	29 718 920	1

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/de fusion	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
12/02/2019 (AGE 22/10/2014 et AGE du 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	190 200	190 200	190 200		29 909 120	29 909 120	1

(1) Chiffre tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

21.2 Actes constitutifs et statuts

21.2.1 Objet social

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet en France et à l'étranger :

- La recherche, le développement, l'expérimentation, la mise au point, la mise sur le marché, l'exploitation, la fabrication, et la distribution en gros, notamment à l'exportation et à l'importation, de dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, par tous moyens, directement ou indirectement.
- La protection par tous moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre ainsi que tous droits d'exploitation ou statut de ses candidats ou produits acquis, licenciés ou développés en propre.
- L'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous droits de propriété intellectuelle ainsi que de tout savoir-faire dans le domaine des dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques et la commercialisation, directement ou indirectement, de tous dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques,
- La création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation et l'exploitation de tous établissements ; et
- Plus généralement, la participation à toute entreprise ou société créée ou à créer ainsi que la réalisation de toutes opérations juridiques, économiques, financières, industrielles, civiles et commerciales, mobilières ou immobilières, se rattachant directement ou indirectement, en tout ou en partie, à l'objet ci-dessus ou à tout autre objet similaire ou connexe.

21.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration

Voir le Chapitre 16 – Fonctionnement des organes d'administration et de direction

21.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante

Toutes les actions sont de même catégorie et bénéficient statutairement des mêmes droits.
Les engagements de conservation de titres par le Président Directeur Général sont décrits dans le Chapitre 15.

21.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire, dans le cadre de la règlementation applicable. Les statuts ne prévoient pas de dispositions spécifiques.

21.2.5 Assemblées générales

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblées générales dans les conditions définies par la loi. Toute assemblée générale régulièrement constituée représente l'universalité des actionnaires.

Les délibérations des assemblées générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

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

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

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

L'inscription des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité devra être constatée par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Une attestation sera également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer physiquement aux assemblées et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute Assemblée générale, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Conseil d'administration mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par voie électronique.

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité fixées par les dispositions légales et réglementaires applicables. Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'Assemblée, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

21.2.6 Disposition des statuts, d'une charte où d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer où d'empêcher un changement de contrôle

Le Conseil d'administration est délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières par décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 24 mai 2018. Ces délégations sont présentées à la section 21.1.6.

21.2.7 Franchissement de seuils statutaires

Aux termes de l'article 10.2 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233 7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, le quatrième jour de bourse

suivant le jour du franchissement du seuil, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.
Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément 2% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 sixième alinéa du Code de commerce.

En cas de régularisation, les droits de vote correspondants ne peuvent être exercés jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi ou la réglementation en vigueur.

21.2.8 Modifications du capital social

Toute modification du capital social ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

21.2.9 Autres renseignements de caractère général

Registre du commerce et des sociétés, code APE

Nicox S.A. est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse sous le numéro 403 942 642.

Le code APE de Nicox S.A. est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche développement en biotechnologies.

Exercice social

L'exercice social commence le 1er janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

Le compte de résultat qui récapitule les produits et charges de l'exercice fait apparaître par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve atteint le dixième du capital social ; il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue au-dessous de ce dixième.
Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des prélèvements effectués pour la dotation de la réserve légale et augmenté du report bénéficiaire.

Ce bénéfice est réparti entre tous les actionnaires proportionnellement au nombre d'actions appartenant à chacun d'eux.

Les dividendes sont prélevés par priorité sur les bénéfices de l'exercice. L'assemblée générale peut, en outre, décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserve sur lesquels les prélèvements sont effectués.
L'Assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende ou des acomptes sur dividende mis en distribution, une option entre le paiement en numéraire ou en actions des dividendes ou acomptes sur dividendes.

Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français. La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut recourir à tout moment auprès d'Euroclear France à la procédure des titres au porteur identifiables.

Conditions de modification des statuts
En vertu de l'article L225-96 du Code de commerce, seule l'Assemblée générale extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

21.3 Marché des titres de la Société

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Euronext Paris compartiment B.
(Source : Euronext Paris)

	Cours de l'action (en €)			Volume des transactions
Mois	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	en nombre de titres
Février 2018	8,700	10,340	9,351	148 696
Mars 2018	8,980	9,720	9,233	95 663
Avril 2018	8,805	9,380	9,011	73 763
Mai 2018	8,310	9,340	8,822	85 440
Juin 2018	7,660	8,550	8,257	51 918
Juillet 2018	7,870	8,420	8,108	39 445
Août 2018	7,725	8,995	8,118	68 640
Septembre 2018	6,380	8,170	7,355	98 406
Octobre 2018	4,650	6,530	5,909	133 458
Novembre 2018	4,362	5,680	5,021	108 293
Décembre 2018	4,428	5,540	4,841	113 768
Janvier 2019	4,960	7,145	6,178	212 313

22. CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour le Groupe sont décrits à la section 6.2.

23. INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, DECLARATIONS D'EXPERTS ET DECLARATIONS D'INTERETS

Non applicable.

24. DOCUMENTS ACCESSIBLES AU PUBLIC

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et les informations financières historiques du Groupe pour les trois derniers exercices peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

L'ensemble des informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site internet de la Société (www.nicox.com). Les informations règlementées présentées dans le Document de Référence sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2017 ; le rapport sur les conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration et les procédures de Contrôle Interne et de gestion des risques ; et le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

24.1 Responsable de la communication financière

Dr. Gavin M. Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer & Head of Corporate Development
Nicox S.A.
Drakkar D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne - France
Tel : +33.(0)4.97.24.53.00
Télécopie : +33.(0)4.97.24.53.99
Site internet : www.nicox.com
Courriel: spencer@nicox.com

24.2 Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Information financière semestrielle 1er semestre 2019: **date indicative** septembre 2019
Résultats annuels 2019: **date indicative** mars 2020

25. INFORMATIONS SUR LES PARTICIPATIONS

Voir la note **27** des états financiers consolidés (périmètre de consolidation) et la note **2.23** des comptes sociaux (tableau des filiales et participations), figurant au Chapitre 20 du présent Document de Référence.

26. REFERENCES

1 - Hogger P., Rohdewald P. *Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor.* Steroids 59; 597-602, 1994.

2 - Johnson M. *The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate.* Allergy 1995; 50 {Suppl 23):11-14.

3 - Voir Vyzulta Prescribing information sur www.vyzulta.com

4 - Voir Zerviate prescribing information sur www.accessdata.fda.gov

5 - Zyrtec® is a trademark of UCB Pharma SA or GlaxoSmithKline

6 -https:www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo020346, accessed 22 Feb 2019

7 - *IQVIA Health Analytics 2017 reported sales and TRx (total prescriptions) and Global Ophhtalmic Pharmaceutical Market slide*

8 - *Estimation interne basée sur les données IQVIA Health Analytics.* 2017.

9 - Schuman J.S., Erickson K., Nathanson J.A. *Nitrovasodilator Effects on Intraocular Pressure and Outflow Facility in Monkeys.* Exp Eye Res.1994; 58:99-105.

10 - Nathanson J.A. *Nitrovasodilators as a New Class of Ocular Hypotensive Agents.* J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260:956-65.

11 - Diestelhorst M., Hinzpeter B., Krieglstein G.K. *The effect of isosorbid-mononitrate eye drops on the human intraocular pressure and aqueoes humour dynamics.* International Ophthalmology 1991, 15:252-262.

12 - Nathanson JA, McKee M. *Alterations of ocular nitric oxide synthase in human glaucoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36:1774–84.

13 - Garcia G.A., Ngai P, Mosaed S. et al. *Critical evaluation of latanoprostene bunod in the treatment of glaucoma.* Clin.Ophthal. 2016:10 2035–2050.

14 - Winkler N.S., Fautsch M.P. *Effects of prostaglandin analogues on aqueous humor outflow pathways.* J Ocul Pharmacol Ther. 2014; 30:102–109.

15 - Toris CB, Gabelt BT, Kaufman PL. *Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction.* Surv Ophthalmol. 2008;53(suppl 1);S107–120.

16 - Cavet M.E., Vittitow J.L., Impagnatiello F. et al. *Nitric oxide (NO): an emerging target for the treatment of glaucoma.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55:5005–5015.

17 - Krauss A.H., Impagnatiello F., Toris C.A. et al. *Ocular Hypotensive Activity of BOL-303259-X, a Nitric Oxide Donating Prostaglandin- F2 agonist, in Preclinical Models.* Exp Eye Res. 2011; 93: 250-255.

18 - Weinreb R.N., Ong T., Scassellati Sforzolini B. et al. *A randomized, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open-angle glaucoma: the VOYAGER study.* Br J Ophthalmol. 2015; 99(6):738-45.

19 - Cavet M.E., Vollmer T.R., Harrington K.L. et al. *Regulation of Endothelin-1–Induced Trabecular Meshwork Cell Contractility by Latanoprostene Bunod.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015; 56(6):4108-16.

20 - Impagnatiello F., Toris C.B., Batugo M. et al. *Intraocular Pressure-Lowering Activity of NCX 470, a Novel Nitric Oxide-Donating Bimatoprost in Preclinical Models.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015 Oct ;56(11):6558-64.

21 - Toris C.B. *Uveoscleral outflow - Current understanding and methods of measurement.* Glaucoma Today, sept-oct 2013.

22 - Nilsson S. F.E. *The uveoscleral outflow routes.* Eye, 1997; 11, 149-154.

23 - Kass M.A., Heuer, D.K., Higginbotham E.J. et al. *The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma.* Arch Ophthalmol. 2002; 120:701–713 ([discussion 829–30).

24 - Kass M.A., Gordon M.O., Gao F. et al. *Delaying treatment of ocular hypertension: the ocular hypertension treatment study.* Arch Ophthalmol. 2010; 128:276–287.

25 - Schmier J.K., Hulme-Lowe C.K., Covert D.W. *Adjunctive therapy patterns in glaucoma patients using prostaglandin analogs.* Clin.Ophthal. 2014:8 1097-1104.

26 - COLLABORATIVE NORMAL-TENSION GLAUCOMA STUDY GROUP. *The Effectiveness of Intraocular Pressure Reduction in the Treatment of Normal-Tension Glaucoma.* Am J Ophthalmol. 1998;126:498–505.

27 - The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): *7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration.* The AGIS Investigators. Am J Ophthalmol. 2000 Oct;130(4):429-440.

28 - Leske MC, Heijl A, Hussein M, et al., *Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial.* Arch Ophthalmol. 2003 Jan;121(1):48-56.

29 - Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. et al. *Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial.* Arch Ophthalmol. 2002; 120: 1268-1279.

30 - Garway-Heath D.F., Crabb D.P., Bunce C. et al. *Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial.* The Lancet. 2015; 385: 1295–304.

31 - Heijl A. *Glaucoma treatment: by the highest level of evidence.* Lancet. 2015 Apr 4;385(9975):1264-1266.

32 - EGS - *Glaucoma Guidelines* 4th Edition, e.g. P 17 -2014

33 - Tham Y.C., Hons B., Li X. et al. *Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis.* Ophthalmol. 2014 Nov;121(11):2081–2090

34 - *National Eye Institute National Institute of Health website: https: nei.nih.gov content 10-things-you-should-know-about-glaucoma*

35 - Vajaranant T.S., Wu S., Torres M. et al. *The changing face of primary open-angle glaucoma in the United States:demographic and geographic changes from 2011 to 2050.* Am J Ophthalmol. 2012 Aug;154(2):303–314.e3.

36 - Kern D., Dang S. *Blindness in Glaucoma Patients Has Dropped by Half.* AAO website extract, Feb 2014

37 - Impagnatiello F., Bastia E., Toris C.B. et al. *NCX 470, a nitric oxide (NO)-donating bimatoprost lowers intraocular pressure in rabbits, dogs and non-human primate models of glaucoma.* Abstract No. 5809. Presented at ARVO 2015.

38 - Lemp M.A., Nichols K.K. *Blepharitis in the United States 2009: a survey-based perspective on prevalence and treatment.* Ocul Surf. 2009 (2 Suppl):S1-S14.

39 - Weinreb RN, Sforzolini BS, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene bunod 0.024% versus timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO study. Ophthalmology. 2016 May;123(5):965-73.

40 - Weinreb, Robert N.,Vittitow, Jason L. *Long-term Efficacy and Safety of Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects with OAG and OHT: Pooled Analysis of APOLLO and LUNAR Studies.* Poster Presented at the 7th World Glaucoma Congress, June 28-July 1, 2017, Helsinki, Finland.

41 - Medeiros F.A., Martin K.R., Peace J. et al. *Comparison of Latanoprostene Bunod 0.024% and Timolol Maleate 0.5% in Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension, The LUNAR Study.* Am J Ophthalmol. 2016 Aug; 168:250-9.

42 - Weinreb, Robert N. et al. *Latanoprostene Bunod 0.024% in Subjects With Open-angle Glaucoma or Ocular Hypertension: Pooled Phase 3 Study Findings.* J Glaucoma 2018;27:7–15.

43 - Peace J.H., Vittitow J.L.*Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024% for IOP Lowering in Glaucoma: Responder Rates in Phase 3 Studies.* AAO 2016.

44 - Liu J.H..K, Slight J.R., Vittivow J. et al. *Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% Compared With Timolol 0.5% in Lowering Intraocular Pressure Over 24 Hours.* Am J Ophthalmol. 2016; 169:249–257.

45 - Liu J., Vittitow J., Sforzolini B. et al. *Effect of Latanoprostene Bunod Compared with Timolol Maleate on Ocular Perfusion Pressure in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension (CONSTELLATION).* "Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014; 55. - E-abstract 3549. Presented at AGS 2015.

46 - Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Efficacy of VESNEO (Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024%) Compared with Timolol Maleate Ophthalmic Solution 0.5% in Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension.* Abstract RF-T-02-07. Presented at WGC 2015.

47 - Tielsch J.M., Katz J., Sommer A. et al. *Hypertension, perfusion pressure, and primary open-angle glaucoma. A population-based assessment.* Arch Ophthalmol. 1995; 113(2):216–221.

48 - Leske M.C. *Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings.* Curr Opin Ophthalmol. 2009 Mar; 20(2):73–78.

49 - Schmidl D., Garhofer G., Schmetterer L. *The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow relevance for glaucoma.* Exp Eye Res. 2011 Aug; 93(2):141–155.

50 - Araie M., Scassellati Sforzolini B., Vittitow J. et al. *Evaluation of the Effect of Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution, 0.024% in Lowering Intraocular Pressure over 24h in Healthy Japanese Subjects.* Adv Ther. 2015; 32 : 1128-39.

51 - Kawase K., Vittitow J., Weinreb R et al. *Long-term Safety and Intraocular Pressure Lowering Efficacy of Latanoprostene Bunod 0.024% in Japanese Subjects with Open-Angle Glaucoma or Ocular Hypertension: the JUPITER Study.* Adv Ther (2016) 33:1612–1627.

52 - Meier EJ, Torkildsen GL, Gomes PJ, Jasek MC. *Phase III trials examining the efficacy of cetirizine ophthalmic solution 0.24% compared to vehicle for the treatment of allergic conjunctivitis in the conjunctival allergen challenge model.* Clinical Ophthalmology 2018:12 2617–2628.

53 - Rosario N., Bielory L. *Epidemiology of allergic conjunctivitis.* Current opinion in Allergic and Clinical Immunology, Oct 2011, 11(5):471-476

54 - *IQVIA Health Analytics and TRx (Total Prescriptions), not including OTC products for ocular allergy.2017.*

55 - Voir ZERVIATE prescribing information sur www.accessdata.fda.gov

NICOX SA

Société anonyme au capital de 29 910 120 euros

Siège social :

Drakkar D - 2405 Route des Dolines

06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis

R.C.S. GRASSE 403.942.642

Michele Garufi
Président Directeur
Certifié Général
Conforme

PROCES-VERBAL DE
L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE
DU 19 JUIN 2019

L'an deux mille dix-neuf,
Le dix-neuf juin à quatorze heures,

Les actionnaires de la société Nicox S.A. se sont réunis en Assemblée générale ordinaire dans les bureaux de BuroClub, Drakkar 2 bâtiment D – 2405 route des Dolines - 06560 Valbonne Sophia Antipolis, sur convocation du Conseil d'administration, suivant avis de réunion publié au BALO n°49 en date du 24 avril 2019 ; avis de convocation publié au BALO n°59 en date du 17 mai 2019 ; avis de convocation publié dans le journal d'annonces légales L'Avenir Côte d'Azur en date du 17 mai 2019 ; avis de convocation sur seconde convocation publié au BALO n°68 en date du 7 juin 2019 ; avis de convocation sur seconde convocation publié dans le journal d'annonces légales L'Avenir Côte d'Azur en date du 7 juin 2019 et lettres simples adressées à tous les actionnaires titulaires d'actions nominatives les 16 mai et 5 juin 2019.

Les sociétés NOVANCES DAVID & ASSOCIE et ERNST & YOUNG AUDIT, Commissaires aux comptes titulaires, régulièrement convoquées par lettres recommandées AR des 16 mai et 5 juin 2019 sont absentes et excusées.

Il est établi une feuille de présence signée par chacun des membres de l'Assemblée en entrant en séance, à laquelle sont annexés les pouvoirs donnés par les actionnaires représentés et les formulaires de vote par correspondance.

Monsieur Michele GARUFI préside l'assemblée en sa qualité de Président Directeur Général.

Monsieur Jean-Pierre AMRAM et Madame Irène LALANDE, actionnaires présents disposant du plus grand nombre de voix et acceptant cette fonction, sont appelés comme scrutateurs.

Le bureau ainsi constitué désigne comme secrétaire Madame Emmanuelle PIERRY.

Le Président constate, d'après la feuille de présence arrêtée et certifiée exacte par le Bureau, que les actionnaires présents, représentés ou votant par correspondance totalisent 3 706 491 actions sur les 29 910 120 actions ayant droit de vote à la clôture de la séance du 18 juin 2019, correspondant aux 29 910 120 actions composant le capital social, de sorte que l'assemblée est régulièrement constituée et peut valablement délibérer à titre ordinaire.

Puis, le Président dépose sur le bureau à la disposition des membres de l'assemblée :

- Un extrait du BALO n°49 du 24 avril 2019 contenant l'avis de réunion.
- Un extrait du BALO n° 59 du 17 mai 2019 contenant l'avis de convocation.
- Un extrait du BALO n° 68 du 7 juin 2019 contenant l'avis de convocation sur seconde convocation et l'avis rectificatif.
- Un exemplaire du journal d'annonces légales "L'avenir Côte d'Azur" en date du 17 mai 2019 contenant l'avis de convocation.
- Un exemplaire du journal d'annonces légales " L'avenir Côte d'Azur " en date du 7 juin 2019 contenant l'avis de convocation sur seconde convocation et l'avis rectificatif.
- Une copie des lettres de convocation adressée aux titulaires d'actions nominatives les 16 mai et 5 juin 2019.
- La copie et les récépissés postaux des lettres de convocation des Commissaires aux comptes des 16 mai et 5 juin 2019.
- La feuille de présence signée par les membres du bureau à laquelle sont annexés les pouvoirs donnés par les actionnaires représentés et les formulaires de vote par correspondance, avec les attestations de participation pour les actions au porteur.
- Les comptes annuels (bilan, compte de résultat et annexe) et les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018.
- Le Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2018 comprenant le rapport sur le gouvernement d'entreprise.
- La lettre de fin de travaux des Commissaires aux comptes concernant le Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2018.
- Le rapport du Conseil d'administration sur les résolutions soumises au vote de l'Assemblée ainsi que le texte des résolutions proposées au vote de l'Assemblée.
- Le rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise.
- Le rapport spécial du Conseil d'administration sur les options de souscription ou d'achat d'actions (article L.225-184 du Code de commerce).
- Le rapport spécial du Conseil d'administration sur les actions gratuites (article L.225-197-4 du Code de commerce).
- Le rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018.
- Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018.
- Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés de l'exercice clos le 31 décembre 2018.
- L'attestation des Commissaires aux comptes sur le montant global des rémunérations versées aux personnes les mieux rémunérées.

- Le rapport des Commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2018 - Période du 1er janvier au 30 juin 2018.

- Rapport complémentaire du Conseil d'administration sur l'émission de bons de souscription d'actions au bénéfice de Kreos.

- Rapport complémentaire du Conseil d'administration sur l'émission de bons de souscription d'actions le 25 mai 2018.

- Rapport des Commissaires aux comptes sur l'émission de bons de souscription d'actions au bénéfice de Kreos.

- Rapport des Commissaires aux comptes sur l'émission de bons de souscription d'actions le 25 mai 2018.

- Un exemplaire des autres documents et pièces envoyés aux actionnaires ou mis à leur disposition avant l'assemblée.

Le Président rappelle que les comptes annuels, les rapports du Conseil d'administration et des Commissaires aux comptes et, généralement, tous les documents et renseignements prévus par les dispositions légales relatives au droit de communication des actionnaires, leur ont été envoyés ou ont été tenus à leur disposition, au siège social et sur le site internet de la Société dans les délais légaux.

Il est alors donné lecture de l'ordre du jour qui est le suivant :

- Approbation des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018 (résolution n° 1).
- Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2018 (résolution n° 2).
- Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 (résolution n° 3).
- Rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions règlementées (résolution n° 4).
- Autorisation donnée au Conseil d'administration d'acquérir des actions de la Société (résolution n° 5)
- Approbation des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président-Directeur général à compter du 1er janvier 2019 (résolution n° 6).
- Approbation des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 (résolution n° 7).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (résolution n° 8).

Le Président ouvre la délibération par la présentation du Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2018 du Conseil d'administration, du rapport du Conseil d'administration sur les résolutions soumises au vote de l'Assemblée, du rapport du Conseil d'administration sur le gouvernement d'entreprise, du rapport du Conseil d'administration sur les options de souscription ou d'achat d'actions, du rapport spécial du Conseil d'administration sur les actions gratuites.

Puis il est procédé à une présentation des rapports établis par les Commissaires aux Comptes, à savoir :

- Le rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels.

- Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés.

- Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés de l'exercice clos le 31 décembre 2018.

- La lettre de fin de travaux des Commissaires aux comptes concernant le Document de Référence, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2018.

- L'attestation des Commissaires aux comptes sur le montant global des rémunérations versées aux personnes les mieux rémunérées.

- Rapport des Commissaires aux comptes sur l'information financière semestrielle 2018 Période du 1er janvier au 30 juin 2018.

- Rapport des Commissaires aux comptes sur l'émission de bons de souscription d'actions au bénéfice de Kreos.

- Rapport des Commissaires aux comptes sur l'émission de bons de souscription d'actions le 25 mai 2018.

Ces présentations terminées, le Président ouvre la discussion.

Diverses observations sont échangées et personne ne demandant plus la parole, le Président lit et met successivement aux voix les résolutions suivantes :

PREMIÈRE RÉSOLUTION – *Approbation des comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018*
L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation de la Société pendant l'exercice 2018 tel qu'inclus dans le "Document de référence, rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2018 et du rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels et la fourniture d'explications complémentaires, approuve les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018 tels qu'ils lui ont été présentés ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.
L'Assemblée générale constate que les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2018 ne font état ni de charges non déductibles des bénéfices assujettis à l'impôt sur les sociétés visées à l'article 39-4 du Code général des impôts, ni de frais généraux visés par l'article 39-5 du même Code.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 3 706 490 voix pour et 1 voix contre.

DEUXIÈME RÉSOLUTION – *Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2018*
L'Assemblée générale, sur proposition du Conseil d'administration, décide d'affecter au poste report à nouveau la perte de l'exercice clos le 31 décembre 2018 s'élevant à la somme de (€10 152 856,32).
Conformément aux dispositions légales, il est rappelé que la Société n'a procédé à aucune distribution de dividende au titre des trois exercices précédents.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 3 706 490 voix pour et 1 voix contre.

TROISIÈME RÉSOLUTION – *Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018*
L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation du Groupe pendant l'exercice 2018 tel qu'inclus dans le "Document de référence,

rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2018 et du rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés et la fourniture d'explications complémentaires, approuve les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2018 tels qu'ils lui ont été présentés ainsi que les opérations traduites dans ces comptes ou résumées dans ces rapports.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 3 706 490 voix pour et 1 voix contre.

QUATRIÈME RÉSOLUTION – *Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions règlementées*
L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions visées aux articles L. 225-38 et suivants du Code de commerce, prend acte dudit rapport qui ne fait état d'aucune convention nouvelle.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 3 042 190 voix pour et 664 301 voix contre.

CINQUIEME RÉSOLUTION - *Autorisation donnée au Conseil d'administration d'acquérir des actions de la Société*

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, autorise le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, à acheter, selon les conditions prévues par les articles L. 225-209 et suivants du Code de commerce, les articles 241-1 et suivants du Règlement Général de l'Autorité des marchés financiers et le Règlement (UE) n° 596/2014 du 16 avril 2014 sur les abus de marché ("Règlement MAR") et le Règlement Délégué (UE) n° 2016/1052 du 8 mars 2016 complétant le Règlement MAR., un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.
Les actions pourront être acquises, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;

- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;

- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;

- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une pratique de marché admise par l'Autorité des marchés financiers ;

- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou

- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être admise par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Conformément à l'article L.225-209 du Code de commerce, le nombre d'actions acquises par la Société en vue de leur conservation et de leur remise ultérieure à titre de paiement ou en échange

dans le cadre d'une opération de croissance externe ne peut excéder 5 % de son capital.
Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourront être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché (réglementé ou non), sur un système multilatéral de négociation (MTF), via un internalisateur systématique ou de gré à gré et, le cas échéant, notamment par voie d'acquisition ou de cession de blocs ou par recours à des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...), à tout moment en ce compris en période d'offre publique portant sur les titres de la Société dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme.
L'acquisition, la cession, le transfert ou l'échange de ces actions pourront intervenir à tout moment dans le respect des dispositions légales et réglementaires.
Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de € 10 millions.
Dans le cadre de ce programme, le prix maximum d'achat (hors frais) est fixé à € 25 par action.
Le Conseil d'administration pourra toutefois ajuster le prix d'achat susmentionné en cas d'incorporation de primes, de réserves ou de bénéfices, donnant lieu soit à l'élévation de la valeur nominale des actions, soit à la création et à l'attribution gratuite d'actions, ainsi qu'en cas de division de la valeur nominale de l'action ou de regroupement d'actions pour tenir compte de l'incidence de ces opérations sur la valeur de l'action.
La présente autorisation est donnée pour une durée de 18 mois à compter de la présente Assemblée générale.
Le Conseil d'administration pourra décider et mettre en œuvre la présente autorisation, en préciser, si nécessaire, les termes et les modalités, et, plus généralement, faire tout ce qui sera nécessaire pour parvenir à la bonne fin des opérations envisagées.
L'autorisation conférée au Conseil d'administration en vertu de la présente résolution prive d'effet l'autorisation accordée par l'Assemblée générale ordinaire du 24 mai 2018 dans sa sixième résolution.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 3 148 437 voix pour et 558 054 voix contre.

SIXIÈME RÉSOLUTION – *Approbation des principes et critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président-Directeur général à compter du 1er janvier 2019*
L'Assemblée générale, en application de l'article L. 225-37-2 du Code de commerce, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, approuve les principes et les critères de détermination, de répartition et d'attribution des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature attribuables au Président-Directeur général à compter du 1er janvier 2019, tels que présentés dans la section 15.1 du document de référence 2018 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 2 763 887 voix pour et 942 604 voix contre.

SEPTIEME RÉSOLUTION – *Approbation des éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018*
L'Assemblée générale, en application de l'article L. 225-100 du Code de commerce, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, approuve les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président-Directeur général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2018 tels que présentés dans la section 15.2.1.2 du document de référence 2018 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 2 763 888 voix pour et 942 603 voix contre.

HUITIEME RÉSOLUTION – *Pouvoirs à donner en vue des formalités*

L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au porteur d'un original, d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal des présentes en vue de l'accomplissement des formalités légales.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 3 706 491 voix pour et 0 voix contre.

Plus rien n'étant à l'ordre du jour et personne ne demandant plus la parole, la séance est levée à 15 heures.

De tout ce qui précède, il a été dressé le présent procès-verbal qui a été signé par les membres du bureau, après lecture.

LE PRESIDENT
Monsieur Michele GARUFI

LE SECRETAIRE
Madame Emmanuelle PIERRY

LES SCRUTATEURS
Monsieur Jean-Pierre AMRAM

Madame Irène LALANDE

POUVOIR

Je, soussigné, **Michele GARUFI,**
De nationalité italienne
Né le 3 février 1954 à Milan (Italie)

Président Directeur Général de la société **Nicox S.A.**
Immatriculée au RCS de Grasse sous le numéro B 403.942.642
Ayant son siège social : Drakkar D - 2405 Route des Dolines - 06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis

Donne pouvoir à :

Emmanuelle PIERRY
Née le 21 avril 1968 à Boulogne (92)
Demeurant 2405, route des Dolines – Drakkar D – 06560 Valbonne
Salariée de Nicox S.A.

Et/Ou

Irène LALANDE
Née le 29 mars 1962 à Rouen
Demeurant 2405, route des Dolines – Drakkar D – 06560 Valbonne
Salariée de Nicox S.A.

Et/Ou

Aurély ALOY épouse RIZZO
Née le 9 novembre 1984 à Cannes (06)
Demeurant 2405, route des Dolines – Drakkar D – 06560 Valbonne
Salariée de Nicox S.A.

D'effectuer auprès de tous organismes toutes les formalités requises par les délibérations de l'Assemblée Générale de Nicox SA du 19 juin 2019.

Fait à Sophia Antipolis
Le : 19 juin 2019