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 04/07/2022 sous le numéro de dépôt B2022/002948

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2021

Comptes Sociaux

Certific' conforme Ministères Réunis

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2021 [12mois]	Net exercice 2020 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	50 000		
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 819 315	2 818 181	1 134	3 212
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 927 593**	**2 926 459**	**1 134**	**3 212**
Autres immobilisations incorporelles	2.2	727 989	717 588	10 401	39 353
Immobilisations corporelles	**2.2**	**727 989**	**717 588**	**10 401**	**39 353**
Participations	2.3	55 631 552	40 200 037	15 431 515	55 631 553
Autres immobilisations financières	2.3	1 373 526		1 373 526	1 461 491
Immobilisations financières	**2.3**	**57 005 078**	**40 200 037**	**16 805 041**	**57 093 044**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**60 660 660**	**43 844 084**	**16 816 576**	**57 135 609**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	1 058 855		1 058 855	1 696 818
Autres créances	2.4	32 607 211	0	23 748 760	24 750 158
Disponibilités	2.5	41 231 739		41 231 739	46 798 038
Charges constatées d'avance	2.6	2 730 742		2 730 742	2 349 055
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**77 628 547**	**0**	**77 628 547**	**75 594 070**
Ecarts de conversion actif	2.10	0		0	2 242 524
TOTAL COMPTES DE RÉGULARISATION		**0**		**0**	**2 242 524**

PASSIF	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Capital social	2.7	43 138 185	37 030 335
Primes d'émission	2.7	527 545 675	519 940 192
Report à nouveau	2.7	(455 731 717)	(443 643 501)
Résultat de l'exercice	2.7	(50 337 492)	(12 088 216)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**	**64 614 651**	**101 238 810**
Provisions pour risques	2.8	3 030	2 242 524
Provisions pour charges	2.8	660 703	754 184
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8	**663 733**	**2 996 708**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2.9	18 957 822	18 957 822
Emprunts et dettes financières divers	2.9	3 943 511	3 924 972
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	3 190 399	1 388 016
Dettes fiscales & sociales	2.9	1 086 390	1 290 407
Produits constatés d'avance	2.11	1 970 354	5 173 529
TOTAL DES DETTES		**29 148 476**	**30 734 746**
Ecart de conversion Passif	2.10	**18 263**	**1 939**
TOTAL DU PASSIF		**94 445 123**	**134 972 203**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Production vendue de services – refacturation diverses	2.14	215 093	288 765
Redevances pour concessions de brevet	2.14	6 504 239	14 299 990
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**	**6 719 332**	**544 237**
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13	149 963	12 794
Autres produits de gestion courantes	2.14	335	4
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		**6 869 630**	**14 601 553**
Autres achats et charges externes	2.12	(14 573 643)	(11 686 215)
Impôts, taxes et versements assimilés		(100 687)	(74 522)
Salaires et traitements		(2 091 591)	(2 219 207)
Charges sociales		(1 044 282)	(1 170 468)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(31 029)	(32 737)
Dotations aux provisions pour risques & charges		(44 690)	(204 839)
Autres charges	2.15	(1 652 304)	(1 816 055)
CHARGES D'EXPLOITATION		**(19 538 226)**	**(17 204 043)**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(12 668 596)**	**(2 602 490)**
Autres intérêts et produits assimilés	2.16	489 670	1 386 717
Produit sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	73 324	109 060
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.16	2 242 524	7 733 801
Différences positives de change	2.16	1 073 509	387 729
Produits sur cessions du prêt obligataire et de la participation minoritaire		0	5 000 000
PRODUITS FINANCIERS		**3 879 027**	**14 617 307**
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.8	(40 203 069)	(2 242 524)
Intérêts et charges assimilées	2.16	(1 515 894)	(1 668 416)
Différences négatives de change	2.16	(90 186)	(1 270 323)
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	2.16	(48 121)	(19 573 035)
Charges sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	(406 977)	(80 482)
CHARGES FINANCIERES		**(42 264 247)**	**(24 834 780)**
RESULTAT FINANCIER		**(38 385 220)**	**(10 217 473)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		**(51 053 816)**	**(12 819 963)**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Exercice 2021 (12 mois)	Exercice 2020 (12 mois)
PRODUITS EXCEPTIONNELS		**0**	**0**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		0	(3 926)
CHARGES EXCEPTIONNELLES		**0**	**(3 926)**
RESULTAT EXCEPTIONNEL		**0**	**(3 926)**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)	2.21	(716 324)	(735 673)
TOTAL DES PRODUITS		10 748 657	29 218 860
TOTAL DES CHARGES		(61 086 148)	(41 307 076)
PERTE		**(50 337 492)**	**(12 088 216)**

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

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

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

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali (financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est). Ces études visent la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023..

- NCX 1728, un candidat médicament en développement préclinique sélectionné parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, en cours d'étude pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO.

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

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2021 le 27 avril 2022.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

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

- Continuité de l'exploitation,

- Indépendance des exercices,

- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

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

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation. Les comptes arrêtés au 31 décembre 2021 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2.1 Immobilisations incorporelles

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

Frais de recherche et développement

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

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

Frais d'établissement

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

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2020.

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

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

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes : Agencements et installations divers 10 ans

Matériel informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

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

1.2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que d'actions propres.

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

Les immobilisations financières comprennent les actions propres et des espèces détenues dans une perspective de régulation de cours et d'amélioration de la liquidité des transactions. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Chevreux et conformément à l'Assemblée Générale du 16 Juin 2020. Le Conseil d'Administration a décidé, dans sa séance du 16 Juillet 2020, d'utiliser l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 20 Juin 2020 en vue de l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la société, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Kepler-Cheveux. Elles sont valorisées au cout d'achat. Une provision pour dépréciation est constatée sur les actions propres lorsque le cours moyen du dernier mois de l'exercice est inférieur au prix d'achat.

1.2.4 Créances

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

1.2.5 Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à

couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

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

Au 31 décembre 2021, la Société n'a pas encore reçu le remboursement de son crédit d'impôt recherche 2020 d'un montant de 735 673€.

1.2.6 Trésorerie et équivalents de trésorerie

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

1.2.7 Conversion des éléments en devises

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

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

1.2.8 Provisions

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

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

1.2.9 Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de

la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Au 31 Décembre 2021 la Société a appliqué l'interprétation IFRIC IC de mai 2021 sur le principe de l'attribution des droits d'indemnité de retraite aux années d'ancienneté, à l'obligation de présence au moment du départ à la retraite et à un plafonnement des droits après un certain nombre d'années d'ancienneté. Ce changement de méthode comptable a amené la Société à comptabiliser au 1er janvier 2021 une dimiuition de 23 914€.

Les engagements de retraite à prestations définies s'élèvent au 31 décembre 2021 à 660 703€ contre 754 184€ au 31 décembre 2020.

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	
	2021	**2020**
Taux d'actualisation [1]	0.88%	0.25%
Augmentations futures des salaires	2%	2%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

(1) Source E Corp AA supérieur a 10 ans

1.2.10 Evénements postérieurs à la clôture

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

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

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

1.2.11 Eléments du compte de résultat

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

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

- Charges d'exploitation

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

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

1.2.12 – Emprunt

- L'emprunt Kréos est comptabilisé au passif pour sa valeur totale, prime de remboursement incluse.

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

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	**31.12.20**	**Acquisitions**	**Cessions et mises au rebut**	**Autres**	**31.12.21**
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 819 315	-	-	-	2 819 315
Total des immobilisations incorporelles	**2 927 593**	**-**	**-**	**-**	**2 927 593**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	**31.12.20**	**Dotations**	**Cessions et mises au rebut**	**31.12.21**
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	234 863	2 078	-	236 941
Provision pour dépréciation des brevets	2 581 240	-	-	2 581 240
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 924 381**	**2 078**	**-**	**2 926 459**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	31.12.20	Acquisitions	Cessions et mises au rebut	Autres	31.12.21
Installations générales, agencements	224 517	-	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	503 472	-	-	-	503 472
Total des immobilisations corporelles	**727 989**	**-**	**-**	**-**	**727 989**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	31.12.20	Dotations	Cessions et mises au rebut	31.12.21
Amortissements Installations générales, agencements	220 665	3 788	-	224 453
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	467 971	25 164	-	493 135
Total amortissement des immobilisations corporelles	**688 636**	**28 952**	**-**	**717 588**

2.3 Immobilisations financières & dépréciations

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, des dépôts concernant le prêt Kreos, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et d'actions auto-détenues.

Immobilisations financières en Euros	31.12.20	Augmentations	Diminutions	31.12.21
Dépôts & cautionnements	665 418	14 161	-	679 579
Titres de participations	55 631 553	-	-	55 631 553
Autres immobilisations financières (1)	796 073	11 977 850	12 079	693 947
			9769769769	

Sous total des immobilisations financières	**57 093 044**	**11 992 011**	**12 079 976**	**57 005 079**

(1) Le solde de 693 947€ correspond au contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Cheveux (partie des actions propres et des espèces)

Dépréciations financières en Euros	**31.12.20**	**Dépréciations**	**Annulation dépréciations**	**31.12.21**
Dépréciation des titres de participation. Nicox Ophthalmics	-	40 200 037	-	40 200 037
Total des dépréciations financières	**-**	**40 200 037**	**-**	**40 200 037**

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

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

Créances (montants en Euros)	**Total**	**A moins d'un an**	**A plus d'un an**
Avances et acomptes	66 233	66 233	-
Créances clients	1 058 855	1 058 855	-
Autres créances	19 723	19 723	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	143 566	143 566	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et Taxe sur salaires[1]	1 463 688	1 463 688	-
Créances sur filiale[2]	30 755 170	10 044	30 745 126
Charges constatées d'avance	2 730 742	2 730 742	-
Total créances	**36 237 977**	**5 492 851**	**30 745 126**

(1)Comprend entre autres le CIR 2021 pour 716 324€ et le CIR 2020 pour 735 673€

(2)Correspond en totalité au compte courant de la filiale americaine, Nicox Ophthalmics, Inc au 31/12/21

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 41 231 739 € au 31 décembre 2021 dont 10 000 603€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti

Au 31 décembre 2021, les intérêts courus à recevoir s'élèvent à 603€.

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 2021
Assurances	3 685
Frais de développement	2 609 295
Honoraires Consultants	110 454
Divers	8 309
Total charges constatées d'avance	**2 730 742**

2.7 Capitaux propres

2.7.1 Généralités

Au 31 décembre 2021 le capital social est composé de 43 138 185€ actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Par ailleurs, la Société détient au 31 décembre 2021, 211 967 actions propres au coût historique de 2.555€, soit une valeur totale de 541 576€.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	43 138 185	37 030 335

Au cours de l'année 2021, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 107 850€ et par une émission de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles.

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

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	**Montant**			

Au 31 décembre 2020	**37 030 335**	**37 030 335**	**519 940 192**	**(455 731 717)**	**101 238 810**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	6 000 000	6 000 000	7 713 333	-	13 713 333
Émission d'actions Gratuites	107 850	107 850	-107 850	-	-
Résultat de l'exercice	-	-	-	(50 337 492)	(50 337 492)
Au 31 Décembre 2021	**43 138 185**	**43 138 185**	**527 545 675**	**(506 069 209)**	**64 614 651**

2.7.2 Options de souscription d'actions

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

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.
Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonné à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas. 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 28 avril 2021.

Le 28 Avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Options en ciculation au 31.12.2021

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

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)**
Options en circulation en début de période (1)	**930 300**	**770 300**	**4.74**
Attribuées pendant la période	382 850	382 850	3.52
Annulées	(271 600)	(111 600)	5.93
En circulation à la fin de la période (1)	**1 041 550**	**1 041 550**	**4.17**

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

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois au 31 décembre 2021 (4 ans et 3 mois au 31 décembre 2020)

2.7.3 Bons de souscription d'actions

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

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

ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	**Plan n°8**	**Plan n°9**
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 Mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons		(2)	
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)	(1)	-
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	144 000	144 000	60 000

(1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas

(2) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018

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

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
En circulation en début de période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

Attribués pendant la période	-	-	-
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	-	-	-
Exerçables à la fin de la période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

2.7.4 Actions gratuites

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%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de 1€. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles,

d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 28 avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/05/2017					
15/01/2018	139 200	15/01/2020	-	139 200	-
20/02/2018	100 000	20/02/2020	-	100 000	-
16/05/2018	21 600	16/05/2020	-	21 600	-
	260 800		-	**260 800**	-
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018					
5/12/2018	21 400	5/12/2020	12 000	9 400	-
12/2/2019	83 650	12/2/2021	10 000	73 650	-
19/04/2019	8 000	19/04/2021	-	8 000	-
24/05/2019	1 400	24/05/2021	-	1 400	-
11/7/2019	12 000	11/7/2021	-	12 000	-
16/09/2019	12 800	16/09/2021	-	12 800	-
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	-	84 950
5/3/2020	8 000	5/3/2022	8 000	-	-
5/8/2020	24 000	5/8/2022	-	-	24 000
15/10/2020	54 000	15/10/2022	8 000	-	46 000
14/01/2021	83 150	14/01/2023	6 500	-	76 650
	408 150		**59 300**	**117 250**	**231 600**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 28/04/2021					

5/5/2021	13 800	5/5/2023	-	-	13 800
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	-	-
	16 200		**2 400**	-	**13 800**
TOTAL	**685 150**		**61 700**	**378 050**	**245 400**

2.8 Provisions pour risques et charges

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

Provisions inscrites au bilan en Euros	**31.12.20**	**Dotations**	**Reprises sur Provisions**	**31.12.21**
Provision pour pertes de change-comptes en devises (1)	**2 242 524**	**3 030**	**2 239 494**	**3 030**
Provision pour indemnité fin de carrière	**754 184**	**44 690**	**93 481**	**660 703**
Total des provisions pour risques et charges	**2 996 708**	**47 720**	**2 332 975**	**663 733**

(1) Ce montant correspond à la réévaluation des fournisseurs en USD au taux de clôture du 31/12/2021

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Kreos

Le 23 janvier 2019, la Société a conclu un accord de prêt avec Kreos Capital, ou Kreos, qui prévoyait un emprunt total pouvant atteindre 20 millions d'euros pour permettre à la Société de poursuive ses principaux programmes cliniques. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 novembre 2019, la deuxième sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont toutes deux étés appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. La Société est tenue d'effectuer des paiements d'intérêts de 9.2% sur le montant de chaque tranche de prêt pendant un an, puis de rembourser les intérêts et le principal en 36 mensualités égales, la dernière mensualité étant prépayée au moment de l'émission de chaque tranche. De plus, la Société a versé des frais de transaction de 1,25 % de la valeur nominale des obligations à émettre, toutes tranches confondues, et s'est engagé à verser un paiement final de 2 % de la valeur nominale des obligations effectivement souscrites pour chaque tranche à la date d'échéance ou plus tôt, en cas de résiliation.

Dans le cadre de cet accord de prêt, Kreos a reçu 308 848 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 308 848 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros par action sur une période de cinq ans. Il s'agit d'un financement obligataire de premier rang garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de la Société, notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc., ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 000€.

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

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Emprunt et dettes financières	18 957 822	-	18 957 822	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	3 943 511	-	3 943 511	-
Fournisseurs & comptes rattachés	2 900 523	2 900 523		-
Dettes fiscales et sociales : Dettes envers le personnel	501 241	501 241		-
Organismes sociaux	322 356	322 356		-
-Etat : Impôts et taxes à payer	132 077	132 077		-
Total des dettes	**26 757 530**	**3 856 197**	**22 901 333**	-

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » inclues dans la ligne Fournisseurs & comptes rattachés est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Frais de développement	450 135
Frais généraux, divers	222 064
Honoraires consultants	198 815
Honoraires juridiques, comptables…	161 629
Total Fournisseurs factures non parvenues	**1 032 643**

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	63 018
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	501 241
Charges sociales provisionnées	221 622
Charges sociales à payer	37 716
Etat & autres charges à payer	132 077
Total des charges fiscales et sociales à payer	**955 674**

2.10 Ecarts de conversion

L'écart de conversion passif d'un montant de 18 263€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2021, la Société a constaté pour 1 970 354€ de produits constatés d'avance qui correspondent aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470 (voir note 2.17)

2.12 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 8 844 210 € au 31 Décembre 2021 contre 6 619 320 € au 31 Décembre 2020.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charge

Les reprises de provisions et transfert de charges s'élèvent à 149 963€ et correspondent essentiellement à la reprise de provision de l'indemnité de fin de carrière suite au départ en retraite d'une salariée.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de breve

Au 31 décembre 2021 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

Chiffre d'affaires et autres produits	
Refacturation aux filiales de la Société	215 093
Royalties perçues sur les ventes de Vyzulta (1)	3 504 239
Revenus Ocumension- NCX470 (2)	3 000 000
Total	**6 719 332**

(1)Correspond essentiellement aux redevances perçues sur les ventes de Vyzulta aux Etats-Unis licencié auprès de Baush & Lomb

(2)Correspond aux revenus reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'etude NCX470 (voir note 2.17)

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à Pfizer pour 1 352 289€ et des jetons de présence versés à nos cinq Administrateurs pour 300 000€.

Les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.16 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2021, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

□ Charges financières

Charges financières	Montants en Euros
Intérêts et charges assimilés (1)	1 515 894
Différences négatives de change	90 186
Charges nettes sur cession de VMP (2)	406 977
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	48 121
Dotations financières aux amortissements et provisions(3)	40 203 069
Total des charges financières	**42 264 247**

(1) Correspond aux intérêts constatés au 31/12/21 sur l'emprunt Kreos

(2) Correspond à la perte sur le placement des actions propres (Contrat Kepler)

(3) Correspond à la dépréciation du compte de titre de participation de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics, suite à la dépréciation de l'actif ZERVIATE et du NCX4251

□ Produits financiers

Produits financiers	Montants en Euros
Produits sur cession VMP	73 324
Autres intérêts et produits assimilés (1)	489 740
Différences positives de change	1 073 439
Reprises sur provisions (2)	2 242 524
Total des produits financiers	3 879 027

(1)Les autres interêts et produits assimiles incluent la refacturation d'interêts sur comptes courants à la filiale americaine pour un montant de 461 938 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme

(2)Les reprises de provisions s'élèvent à 2 380 695€ et correspondent principalement à la reprise de provision pour depréciation du compte courant Nicox Ophthalmics .

2.17 Autres engagements financiers

2.17.1 Engagements donnésA 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 ciaprès :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	D'un an à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	155 774	56 645	99 129	-
Contrats de location véhicules	25 212	14 881	10 332	-
Engagements dans la Recherche et le développement	20 038 232	13 801 712	6 236 520	-
Accords de licences	13 243 864	-	13 243 864	-
Engagements de dettes financières	17 658 485	-	17 658 485	-
Total	**51 121 567**	**13 873 238**	**37 248 329**	-

2.17.2 Accords de licences

2.17.2.1 Ocumension

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

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

Au cours du quatrième trimestre 2021 la Société a reconnu 3 millions d'euros en chiffre d'affaires, l'incertitude quant à un possible remboursement de cette somme ayant été levée. Les produits constatés d'avance résiduels s'élèvent au 31 décembre 2021 à 1.5 million d'euros. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève à 3 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2021.

2.17.2.2 Bausch & Lomb

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

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

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

2.17.2.3 Pfizer

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

2.17.2.4 Fera Pharmaceutical

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

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

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

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation,* ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19

En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

2.17.2.5 Passifs éventuels

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

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze 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 1464 417€ 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 douze 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 1 222 395€ 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 2021.

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 2021, la Société devrait verser une indemnité d'un montant de 1 436 000 €.

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

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022. Le Société considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre. Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société (voir section 18.7 « procédures judiciaires et d'arbitrage » du présent document d'enregistrement universel)

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

2.18 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2021 pour les Administrateurs (comme en 2020) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2021	2020
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	773	778
Avantages postérieurs à l'emploi	93	92
Total	**866**	**870**

Au 31 décembre 2021, 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		61 500	61 500	
Options de souscription d'actions	6.05	60 000	60 000	12/02/27
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22
Bons de souscription d'actions	8.88	144 000	144 000	24/05/23
Option de souscription d'actions	4.79	03 500	203 500	27/01/28
Option de souscription d'actions	3.52	180 000	180 000	14/01/29

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

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

	Ernst & Young Audit				Approbans			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	164 000	161 000	90.48%	69.73%	26 000	26 000	100,00%	57.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	6.62%					
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	5 250	57 900	2.90%	25.08%		19 000		42.22%
Sous-total	181 250	230 900	100.00%	100.00%	26 000	45 000	100.00%	100,00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								

Sous-total	-							
TOTAL	**181 250**	**230 900**	**100.00%**	**100.00%**	**26 000**	**45 000**		

2.20 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 15 personnes.

Sur les 15 personnes salariées de la Société :

- 15 sont en CDI
- 11 travaillent dans les services Administration & Corporate et 4 dans les autres services

2.21 Impôts et situation fiscale latente

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

- Produit de CIR afférent à l'année 2021 : 716 324€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 497 366€

En février 2019, la Société a été avisée d'un contrôle fiscal portant sur les exercices 2016, 2017 et étendu à 2018 sur certains éléments fiscaux. En date du 17 septembre 2020, la Société a reçu une proposition de rectification portant sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 485 millions disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 millions de retenue à la source. La Société a contesté le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24 805 986€. Au 31 décembre 2021, la contestation par l'administration ne s'élève plus qu'à 24.8 millions d'euros.

2.22 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2021

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 2 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.
Capital Social	100 000	9
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	**(3 571 932.36)**	**26 866 042**
Quote-part de capital détenue	100%	100%
Valeur comptable des titres détenus brute	**1 009 760**	**54 621 792**
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	**30 745 126**
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	**30 745 126**
Cautions et avals donnés par la Société	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2021	**1 629 926**	**1 142 766**
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2021)	**156 399**	**(4 050 593)**
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-

2.23 Relations avec les parties liées

Conformément à l'article R.225-30 du Code de commerce, nous vous informons qu'il n'existe pas de convention soumise à l'article L.225-38 et suivants du Code de commerce conclue antérieurement au 1er janvier 2021 qui se soit poursuivie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Nous vous rappelons qu'aucun accord relevant des articles L.225-38 et suivants du Code de commerce n'a été conclu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

2.24 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2021. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute et Nicox Ophthalmics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.25 Evènements postérieurs à la clôture

2.26 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2021	31-12-2020	31-12-2019	31-12-2018	31-12-2017
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338
Nombre d'actions ordinaires	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338
Nombre d'action à créer par droit de souscription	8 053 798	1 394 800	1 175 620	1 263 740	858 722
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	6 719 332	14 588 755	4 051 734	5 299 962	15 352 442
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	87 519 259	-18 077 590	-14 478 826	-10 788 757	-5 825 286
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	716 324	-735 673	-864 066	-840 078	-555 929
Participation des salariés	0	0	0	0	0
Dotations aux amortissements & provisions	37 898 091	-5 253 701	7 415 812	204 359	1 518 827
Résultat net	-50 337 492	-12 088 165	-21 030 573	-10 152 856	-6 788184
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-2.03	-0,49	-0.67	-0.36	-0.18
Résultat net	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23
Résultat net dilué	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	15	15	17	16	17
Masse salariale	2 091 591	2 219 207	2 252 066	2 189 774	2 030 263
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales, etc.]	952 285	1 170 468	1 018 879	1 131 999	1 269 931

2.27 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

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

2.27.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2021, environ 26.60% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (56.72% en 2020).

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits mondiaux de Vyzulta concédés à B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change à l'exception du compte courant sur la filiale Nicox Ophthalmics.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 13 038 759€ au 31 décembre 2021 soit 31.62 % de la trésorerie disponible et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses libellées en $ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

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

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

2.27.2 Risque de taux d'intérêt

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

2.27.3 Risque de march

Au 31 décembre 2021, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.27.4 Risque de liquidité

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

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2021, la Société détenait €41.2 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€46.8 millions au 31 décembre 2020).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, la Société a signé en Janvier 2019 un accord avec Kreos Capital portant sur un emprunt obligataire d'un montant de €20 millions d'euros en partie souscrit en 2019 et a procédé en décembre 2021 à une augmentation de Capital d'un montant brut de 15 millions d'euros qui lui permettent d'étendre ses capacités de financement au-delà de 12 mois.

L'emprunt Kréos a été restructuré durant l'année 2021 et ce à deux reprises :

Une première fois en février 2021.La restructuration a porté sur une prologation de 18 mois de la période de non remboursement du capital et de la durée de l'emprunt. De plus 30% du montant restant dû a été converti en actions et 100 000 BSA ont été émises. Puis en novembre 2021,

Une deuxième fois en novembre 2021, préalablement à la signature de cet avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le

latanoprost et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000€, représenté par 3 300 000 obligations de 1€ de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1€ de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67€, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 € restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339
156,44 euros à Kreos

2.27.5 Risque de crédit

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

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

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 100% de comptes à terme.

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2021

Comptes Consolidés

Certific' conforme

	Notes	2021	2020
Chiffre d'affaires des collaborations	**5.2**	**8 583**	**14 423**
Paiement de redevances	**5.3**	(1 350)	(1 516)
Chiffre d'affaires net	**5.4**	**7 233**	**12 907**
Frais de recherche et développement	**5.5**	(17 910)	(12 728)
Frais administratifs	**5.6**	(7 000)	(6 677)
Autres produits	**5.7**	843	1 083
Autres charges	**5.8**	(211)	(93)
Résultat opérationnel avant amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles		**(17 045)**	**(5 508)**
Amortissement des immobilisations incorporelles	**9.1**	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles	**4.6**	(27 760)	-
Résultat opérationnel		**(46 010)**	**(6 760)**
Produits financiers	**5.9.2**	3 456	1 168
Charges financières	**5.9.2**	(4 851)	(12 478)
Résultat financier net	**5.9.2**	**(1 395)**	**(11 310)**
Résultat avant impôt		**(47 405)**	**(18 070)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**6 / 21**	3 644	(28)
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Résultat par action	**7**	**(1.17)**	**(0.54)**
Résultat de base et résultat dilué par action (en euros)	**7**	(1,17)	(0.54)

	Notes	2021	2020
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Activité à l'étranger - écart de conversion		2 994	(4 853)
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		**2 994**	**(4 853)**
Gains et pertes actuariels	**18**	2	(186)
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**2**	**(186)**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		**2 996**	**(5 039)**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		**(40 765)**	**(23 137)**

ACTIF	Notes	2021	2020
Actifs non courants			
Goodwill	**10**	25 637	23 663
Immobilisations incorporelles	**9**	39 974	64 848
Immobilisations corporelles	**8**	1 023	1 166
Autres actifs financiers non courants	**13**	237	68
Total actifs non courants		**66 871**	**89 745**
Actifs courants			
Clients		1 086	1 723
Subventions publiques à recevoir	**11**	1 452	736
Autres actifs courants	**12**	377	237
Charges constatées d'avance	**12**	2 853	2 630
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**14**	41 970	47 195
Total des actifs courants		**47 738**	**52 521**
TOTAL ACTIF		**114 609**	**142 266**
PASSIFS			
Capitaux propres			
Capital social	**15**	43 138	37 030
Prime d'émission		536 200	528 595
Réserve de conversion		5 953	2 959
Actions propres		(847)	(605)
Déficit cumulé		(508 892)	(467 144)
Total des capitaux propres		**75 552**	**100 835**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	**20**	21 160	13 429
Impôts différés	**21**	9 236	11 868
Provisions	**17 ; 18**	661	730
Total passifs non courants		**31 057**	**26 027**
Passifs courants			
Passifs financiers courants	**20**	346	5 646
Dettes fournisseurs		3 649	2 421
Produits différés	19	1 970	5 174
Autres passifs courants	22	2 035	2 163
Total passifs courants		**8 000**	**15 404**
TOTAL PASSIF		**114 609**	**142 266**

	Notes	2021	2020
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation	**8.8 ; 9.8**	29 421	1 743
Coût amorti d'obligations non convertibles		-	627
Charges liées aux paiements en actions	**16**	1 463	1 314
Provisions	**17 ; 18**	(67)	6
Impôts différés	**6 ; 21**	(3 679)	-
Intérêts	**4.1**	189	-
Profit sur cession d'actif		(8)	-
Pertes sur cession / dépréciation du prêt obligataire		2 784	5 984
Différences de change sans effet sur la trésorerie		(2 276)	2 290
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(15 934)**	**(6 134)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		274	(1 799)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	**11**	(716)	128
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		1 098	(2 761)
Augmentation / (Diminution) des produits constatés d'avance		(3 203)	5 174
Variation du besoin en fonds de roulement		**(2 547)**	**742**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(18 481)**	**(5 392)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières	**4.1**	(167)	4 969
Acquisition d'immobilisations incorporelles	**9**	-	-
Acquisition d'immobilisations corporelles	**8**	(8)	(20)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**(175)**	**4 949**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	**15**	13 713	13 954
Actions propres		91	(633)
Augmentation/(diminution) des emprunts nets de frais d'émission	**20**	-	6 643
Remboursement des dettes en location financement		(395)	(380)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**13 409**	**19 584**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**(5 246)**	**19 141**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**14**	**47 195**	**28 102**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		21	(48)
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**14**	**41 970**	**47 195**

	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 2020	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 265)**	**(18 922)**	**109 297**	**109 297**
Incidence de l'application de la décision IFRIC sur IAS19 (1)						12		12	12
Au 1er janvier 2020 après changement de méthode comptable	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 253)**	**(18 922)**	**109 309**	**109 309**
Résultat net							(18 098)	(18 098)	(18 098)
Autres éléments du résultat global					(4 853)	(186)		(5 039)	(5 039)
Résultat global de la période					**(4 853)**	**(186)**	**(18 098)**	**(23 137)**	**(23 137)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 922)	18 922		
Émission d'actions ordinaires	3 529 565	3 530	10 424					13 954	13 954
Paiements en actions	270 200	270	(270)			1 314		1 314	1 314
Bons de souscription d'actions sur contrat de prêt				(605)				(605)	(605)
Au 31 décembre 2020	**37 030 335**	**37 031**	**528 595**	**(605)**	**2 959**	**(449 047)**	**(18 098)**	**100 835**	**100 835**
Résultat net							(43 761)	(43 761)	(43 761)
Autres éléments du résultat global					2 994	2		2 996	2 996
Résultat global de la période					**2 994**	**2**	**(43 761)**	**(40 765)**	**(40 765)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 098)	18 098		
Émission d'actions ordinaires	6 000 000	6 000	7 712					13 712	13 712
Paiements en actions	107 850	107	(107)			1 463		1 463	1 463
Actions propres				(242)				(242)	(242)
Composante de capitaux propres sur obligations convertibles en actions [2]						549		549	549
Au 31 décembre 2021	**43 138 185**	**43 138**	**536 200**	**(847)**	**5 953**	**(465 131)**	**(43 761)**	**75 552**	**75 552**

(1) Inclut les impacts des décisions définitives de l'IFRIC d'avril 2021 sur l'attribution des avantages aux périodes de service, comme décrit dans la note 18

(2) Net d'impôt différé

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

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

1.1 Résumé des principales activités de la Société

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

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali (Denali est financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est). Ces études visent la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

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

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

  Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2021 sont présentées à la note 28.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2021. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2020.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 27 avril 2022. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation. Le Groupe estime actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et assurer ainsi une continuité d'exploitation pendant les douze prochains mois.

2.2. Nouvelles normes, interprétations et amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2021 mais n'ont aucun impact significatif sur les états financiers du Groupe :

- Modifications d'IAS 1 et IAS 8 – Définition du terme « significatif »;
- Modification des références au cadre conceptuel dans les normes;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 1;
- Modifications d'IFRS 3 – Définition d'une entreprise ;
- Modification temporaire d'IFRS 16 – Compensation de loyers dans le cadre de Covid-19 ;
- IFRIC Update:
  - 2019-11: Durée de location et durée d'utilité des améliorations locatives
  - 2020-01: Définition d'un contrat de location – Droits à décider
  - 2020-03: Hyperinflation - Présentation des écarts de change, Différences de change cumulées avant hyperinflation, Présentation des montants comparatifs à compter d'un traitement en hyperinflation, Coûts de formation pour la réalisation d'un contrat

L'IFRS IC a publié dans son update d'avril 2021 une décision définitive clarifiant la façon dont sont calculés les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies comportant une obligation de présence au moment du départ en retraite, un plafonnement des droits à partir d'un certain nombre d'années d'ancienneté et dépendant de l'ancienneté du salarié à la date de départ en retraite.

Selon cette décision, l'IFRS IC a considéré que l'engagement devait être constitué uniquement sur les années de services précédant le départ en retraite au titre desquels le salarié génère un droit à l'avantage. L'application de cette décision a conduit à un changement de méthode comptable dont les effets sont reflétés de manière rétrospective conformément à la norme IAS 8. En conséquence, les exercices publiés ont été

ajustés avec prise en compte de l'impact à compter du 1er janvier 2020 correspondant à la date d'ouverture de l'exercice présenté en comparatif. L'ajustement à cette date a été effectué en contrepartie des capitaux propres. Les coûts des services, y compris passés, la charge d'intérêt et les écarts actuariels ont été ajustés. Les impacts de cette décision sont présentés dans la note sur les provisions pour retraites et autres avantages postérieurs à l'emploi (note 18.)

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

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

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2020. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- IFRS 17 – Contrats d'assurance ;
- Modifications d'IAS 1 - Classement des passifs en tant que courants ou non courants ;
- Modifications d'IAS 16 – Revenus pré-utilisation d'un actif corporel ;
- Modifications d'IFRS 4 – Report de l'application IFRS 9 ;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2;
- Modifications d'IAS 37, Contrats déficitaires
- Améliorations annuelles - 2018-2020.

3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés.

3.1. Principes de consolidation

3.1.1. *Filiales*

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

3.1.2. *Perte de contrôle*

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

3.1.3. *Transactions éliminées lors de la consolidation*

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

3.2. Regroupements d'entreprises

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.4. Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

3.4.1. *Transactions en devise étrangère*

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

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

3.4.2. *Conversion en euros*

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

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

3.5. Immobilisations corporelles

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

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

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée. Les actifs loués et retraités au titre d'IFRS 16 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations.

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

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

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

3.6. Immobilisations incorporelles

3.6.1. *Recherche et développement*

3.6.1.1 *Activités de recherche et développement générées en interne*

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six

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

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

3.6.1.2 *Activités de recherche et développement acquises séparément*

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

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

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

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

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. En juin 2019, suite à l'achèvement de l'actif, le Groupe a commencé à amortir ZERVIATE pour les droits portant sur le territoire américain.

3.6.3. *Activités de Recherche et Développement acquises séparément*

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

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

3.6.4. *Autres immobilisations incorporelles*

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

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée.

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

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

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

3.7. Tests de dépréciation

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

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

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe à l'actif net correspondant (y compris le goodwill).

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

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 9 et 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

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

3.8. Autres actifs financiers

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

3.8.1. Trésorerie et équivalents de trésorerie

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

3.8.2. Subventions publiques à recevoir

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

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

3.9. Rémunération en actions

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

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

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

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

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

Le Groupe a mis en œuvre un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 dont l'objectif est l'animation de la liquidité de l'action Nicox par un prestataire d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité. Lorsque le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

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

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

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

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

3.12. Engagements de retraite

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

3.13. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.

Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

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

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

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

3.14. Contrats de location

Un locataire comptabilise un actif associé au droit d'utilisation et un passif financier qui représente la dette de location. : Le droit d'utilisation n'est pas comptabilisé sur une ligne séparée mais dans la ligne correspondante de l'actif sous-jacent. Le droit d'utilisation est amorti sur la durée prévue de la location et le passif locatif, initialement comptabilisé à la valeur actuelle des loyers sur la durée prévue de la location, est dénoué au taux d'intérêt implicite du contrat de location si celui-ci peut être aisément établi, ou au taux d'emprunt marginal dans le cas contraire.

Dans l'état du résultat, l'amortissement du droit d'utilisation est inclus dans la marge opérationnelle avant amortissement des immobilisations incorporelles et une charge financière correspondant à l'intérêt sur la dette de location est comptabilisée en frais financiers.

Dans l'état des flux de trésorerie, les intérêts débiteurs versés sont affectés aux flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation et le remboursement de la dette de location est affecté aux flux de trésorerie liés aux activités de financement.

3.15. Impôt sur le résultat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.16. Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres dettes financières, sont comptabilisés à l'origine à leur juste valeur diminuée des coûts de transactions directement attribuables puis au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

Concernant la dette Kreos, la restructuration de la dette étant évaluée comme étant substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette a été considérée comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de la restructuration. La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat en frais administratifs.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur. (cf note 20).

3.17. Événements postérieurs à la clôture Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 30.

4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

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

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des

hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

4.1. Juste valeur des instruments financiers

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

- niveau 1: utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;
- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ; et
- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

Le tableau ci-dessous présente les notes requises par IFRS 7 relatif aux principes de valorisation des instruments financiers.

Nature de l'instrument financier	Principe de valorisation	Niveau de la juste valeur	Modèle de valorisation
Titres de créances négociables, billets de trésorerie, dépôts à vue et dépôts à terme	Coût amorti	n/a	S'agissant d'instruments de durée inférieure à 3 mois, le coût amorti constitue une approximation acceptable de la juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés
Dettes financières	Coût amorti	n/a	La juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés est déterminée par actualisation des flux futurs résiduels sur la base des données de marché observables à cette date.
Dettes locatives	Coût amorti	n/a	La dette au titre des loyers futurs est actualisée à l'aide du taux marginal d'emprunt.

4.2. Accords de licence concédés

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et pouvait recevoir des paiements additionnels d'un montant de 14.5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et des paiements pouvant atteindre 16,25 millions d'euros conditionnés à des objectifs commerciaux, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

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

Le Groupe a considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles obligations de performance dans le cadre de la signature de cet amendement et que 1 million d'euros pouvait être reconnu immédiatement en chiffre d'affaires. Les 14 millions d'euros résiduels (reconnus initialement en produits constatées d'avance) ne sont comptabilisés en chiffre d'affaires que dans la seule mesure où il devient hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Sur les 14 millions d'euros, reconnus initialement en produits constatés d'avance, les produits résiduels s'élèvent au 31 décembre 2021 à 1.5 millions d'euros et seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative aux potentielles clauses de remboursement ne donne pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève en 2021 à 3.0 millions d'euros contre 10.5 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2020.

Le Groupe a considéré que l'étude conjointe de phase 3 (l'étude Denali) entrait dans le champ de la norme IFRS 11 partenariats et que les dépenses afférentes à cette étude seraient constatées au sein de l'état consolidé du résultat net au fur et à mesure qu'elles sont encourues.

Le Groupe a également amendé en Juillet 2021 l'accord de concession de licence sur ZERVIATE avec Ocumension lui concédant les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. En conséquence, Ocumension a effectué un paiement immédiat à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Ces deux millions de dollars ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires sur l'exercice 2021.

Les autres accords de licence n'ayant pas nécessité d'estimations et de jugement comptable déterminant sur l'exercice 2020 sont décrits en note 23.1

4.3. Emprunt souscrit auprès de Kreos

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2019, la Société a émis deux tranches d'emprunts non convertibles avec des BSA attachés à la première tranche. La Société a également émis une tranche d'emprunt non convertible en 2020. En 2021, l'emprunt a été restructuré une première fois en février avec une extension de 18 mois de la période de non remboursement du capital et un prolongement de 18 mois de la durée de l'emprunt, 30% du montant restant dû converti en actions et l'émission de 100 000 BSA.

Il a fait l'objet d'un nouvel avenant en date du 30 novembre 2021. Préalablement à la signature de cet avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition

relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000 euros, représenté par 3 300 000 obligations de 1 euro de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1 euro de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67 euros, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 euros restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos.

Suite à sa restructuration, l'empreunt est désormais composé des trois dettes suivantes :

- Obligations convertibles pour un montant nominal de 3 300 milliers d'euros,
- Obligations non convertibles pour un montant nominal de 11 870 milliers d'euros
- Obligations non convertibles avec prime de remboursement pour un montant nominal de 1 787 milliers d'euros

La restructuration de la dette étant considéré comme substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette Kreos pour un montant nominal total de 16 958 000 euros a été considéré comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de restructuration.

La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat, pour un montant de 2 962 000 euros. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat, pour un montant de 355 000 euros.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour un montant de 635 000 euros (avant impôt différé). La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur pour un montant total de 3 268 000 euros.

Postérieurement à la comptabilisation initiale, les obligations comptabilisées en dettes sont évaluées au coût amorti. La valeur comptable de ces obligations comptabilisées en dettes s'élève à 18 520 000 euros au 31 décembre 2021.

4.4 Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de

paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. La performance des objectifs 2021 a été évaluée en décembre 2021 par le conseil d'administration à 70 %, ce qui est en ligne avec la charge comptabilisée.

4.5 Covid-19

Le Groupe surveille attentivement les effets de la pandémie sur ses activités et informe le marché en cas d'impact, notamment sur ses programmes en développement, sur ses besoins en financement ou sur ses revenus. Le Groupe n'a pas identifié de perte de valeur susceptible de conduire à une dépréciation de ces actifs incorporels y compris son Goodwill en raison de la pandémie. Cette hypothèse a été appréhendée dans le cadre des tests de perte de valeur qui se sont conclus par une dépréciation de €12,1millions de la valeur comptable de ZERVIATE et par une dépréciationn de €15,1 millions de la valeur comptable de NCX4251 Ces dépréciations n'ont pas de lien avec la andémie En ce qui concerne sa trésorerie, au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois (sans intérêt sur cette période). La maturité initiale a été étendue de 12 mois supplémentaires suivie d'une période de remboursement de 5 ans à la demande du Groupe. Par ailleurs le Groupe a réalisé en décembre 2021 une levée de fonds de 15 millions d'euros bruts et a restructuré sa dette avec Kreos (cf note 4.2) ce qui lui a permis de sécuriser son horizon de trésorerie au moins jusqu'au dernier trimestre 2023. La pandémie de COVID-19, ainsi que toute autre contexte sanitaire comparable, peut avoir un fort impact sur la progression des programmes de développement du Groupe dans les délais prévus. Cela pourrait avoir un effet négatif significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que sur son développement et ses perspectives.

4.6 Dépréciation d'actifs incorporels

Le marché américain des anti-allergiques évolue avec de nombreux produits concurrents passant de la prescription à l'OTC, et avec une présence importante de génériques sur ordonnance. L'impact de ces changements a amené Nicox à revoir son estimation des revenus futurs potentiels de ZERVIATE aux États-Unis, entraînant une perte de valeur pour le territoire américain de 12 682 000 € basée sur la valeur recouvrable qui se fonde sur la valeur d'utilité du ZERVIATE. Cette dépréciation a été comptabilisée au compte de résultat consolidé sur la ligne « Dépréciation d'immobilisations incorporelles ». La valeur nette comptable de ZERVIATE après dépréciation s'élève à 26 600 000 € et correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été concédés au partenaire Ocumension

En février 2022, Nicox a annoncé que le développement du NCX 4251 se ferait dans l'indication sécheresse oculaire et non dans l'indication blépharite comme précédemment envisagé (cf note 30). Cette décision a fait suite à des résultats *post hoc* encourageants de l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 et à une réunion positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. Par conséquent, Nicox a revu intégralement son plan de développement pour le NCX 4251, ce qui a entrainé une dépréciation de cet actif d'un montant de €15 078 000. Cette dépréciation résulte principalement d'une révision à la hausse des coûts de développement, des délais pour conduire les études et aboutir à une mise sur le marché et d'une révision du pourcentage de succès alloué aux prochains essais cliniques. La valeur nette comptable de NCX 4251 après dépréciation s'élève à €13 400 000 correspondant à la valeur d'utilité qui a été determinée pour cet actif. La dépréciation a été reconue dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Dépréciation des immobilisations incorporelles ».

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Information sectorielle

Conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – Secteurs opérationnels, le découpage sectoriel ne comprend qu'un seul secteur qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2021 et 2020, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis, les actifs corporels principalement localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

5.2. Chiffre d'affaires des collaborations

Le Chiffre d'affaires des collaborations se décompose comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Paiements d'étape	4 821	10 538
Redevances de concessions de licence	3 762	3 885
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**8 583**	**14 423**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2021 provient principalement des amendements aux accords de licence conclus avec le partenaire Ocumension pour les candidats médicament NCX 470 et ZERVIATE pour la Chine (cf note 4.2) soit 56.2% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Baush + Lomb et Eyevance soit 43.8% du chiffre d'affaires de l'exercice.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2020 provenait principalement de l'amendement à l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine (cf note 4.2) soit 73.0% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Baush + Lomb et Eyevance soit 27.0 % du chiffre d'affaires de l'exercice.

Pour plus d'information, voir également les notes 4.2 et 23.1.5 et 23.1.6

5.3. Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA. Ces paiements se sont élevés à 1 350 000 euros en 2021 contre 1 516 000 euros en 2020.

5.4. Chiffre d'affaires net des collaborations

Le chiffre d'affaires net des collaborations, qui se calcule en déduisant du chiffre d'affaires les paiements de redevances, s'élève à 7 233 000 euros en 2021, contre 12 907 000 euros en 2020.

5.5. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2021 et 2020, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à 17 910 000 euros et 12 728 000 euros et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	4 031	4 375
Dépenses externes	13 619	8 226
ZERVIATE (AC170)	100	(9)
NCX4251	3 918	673
*NCX470**	8 804	6 715
Autres frais non alloués par projets	797	847
Autres dépenses	260	127
Total des frais de R&D	**17 910**	**12 728**

* Déduction faite des frais refacturés à Ocumension relatifs à l'étude Denali (cf note 4.2)

L'augmentation des dépenses de développement sur l'exercice 2021 s'explique principalement par la concomitance des études cliniques Mont Blanc, Denali pour NCX 470 et Mississipi pour NCX 4251.

5.6 Frais administratifs

Les frais généraux et administratifs en 2021 et 2020 s'élèvent respectivement à 7 000 000 euros et 6 677 000 €. 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 2021 et 2020 respectivement 661 000 euros et 651 000 euros de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des consultants du Groupe.

5.7. Autres produits

Les autres produits en 2021 et 2020 s'élèvent respectivement à 843 000 euros et 1083 000 euros et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	716	737
Gains latents sur actifs et passifs en devise	53	218
Divers	74	128
Total	**843**	**1 083**

5.8. Autres charges

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Perte de change latente	(205)	(77)

Autres	(6)	(16)
Total	**(211)**	**(93)**

5.9. Charges par nature

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

5.9.1. Frais de personnel

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(4 211)	(4 694)
Charges sociales	(1 563)	(1 702)
Retraites	67	(6)
Charges liées aux paiements en actions	(1 453)	(1 314)
Total des frais de personnel	**(7 160)**	**(7 716)**

5.9.2. Résultat financier

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Gain de change	3 403	172
Intérêts capitalisés sur prêt obligataire (voir note 4.3)	-	-
Intérêts sur équivalents de trésorerie	-	891
Autres produits financiers	53	105
Total des produits financiers	**3 456**	**1 168**
Perte de change	-	(3 398)
Intérêts financiers versés sur emprunt	(2 023)	(2 205)
Perte sur le prêt obligataire et la participation minor (voir note 4.3)	(2 814)	(6 874)
Autres charges	(14)	(1)
Total des charges financières	**(4 851)**	**(12 478)**
Résultat financier	**(1 395)**	**(11 310)**

6. IMPOT SUR LE RESULTAT

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(35)	(28)
(Charge) produit d'impôts différés [1]	3 679	-
Total (charge) produit d'impôt	**3 644**	**(28)**

(1) Inclut principalement en 2021 3,5 millions d'euros relatif au retournement d'impôts différés passifs en lien avec la dépréciation du NCX4251 (cf note 21).

En février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère située en France Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en Septembre 2020 par une notification de redressement portant initialement sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484.6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 million d'euros de retenue à la source. L'administration a finalement abandonné un des chefs de redressement portant sur les déficits reportables ramenant la somme en litige à 24,8 millions d'euros. Le Groupe conteste fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En 2021 un recours hiérarchique a été sollicité par le Groupe. La dernière étape de ce recours hiérarchique est intervenue en octobre 2021. A l'issue de cette étape, l'administration a informé le Groupe qu'elle maintenait sa position sur les deux points de redressement contestés. Le Groupe envisage à ce stade une réclamation lors de la mise en recouvrement des sommes notifiées. Cette mise en recouvrement n'est pas intervenue à ce jour.

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

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt	(47 405)	(18 071)
Taux d'impôt applicable à la Société	26,50%	28,00%
Impôt / (déficit reportable)	12 562	5 060
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	4 919	(467)
Des paiements en action	(388)	(368)
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(3 832)	(4 264)
Des changements d'estimation sur les bases d'impôts différés	-	-
Des autres différences	221	11
(Charge) / produit d'impôt effectif	3 644	(28)
Taux d'impôt effectif	7.69%	0.15%

7. RESULTAT PAR ACTION

7.7. 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	
2021	**2020**
En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	

Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(43 761)	(18 098)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	37 486 570	33 717 626
Résultat de base par action	**(1,17)**	**(0,54)**

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 2021 et 2020, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

8.7. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 190	1 178
Équipement informatique	478	475
Matériel de transport	122	134
Mobilier	247	238
Agencement et installations	291	287
Constructions	1 427	1 498
Valeur brute	**3 755**	**3 810**
Équipement de laboratoire	(1 187)	(1 177)
Équipement informatique	(454)	(422)
Matériel de transport	(63)	(86)
Mobilier	(236)	(235)
Agencement et installations	(277)	(253)
Constructions	(515)	(471)
Amortissement cumulé	**(2 732)**	**(2 644)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**1 023**	**1 666**

8.8. Variation de l'exercice

	Valeur brute	**Amortissements et dépréciations**	**Valeur nette**
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**3 894**	**(2 224)**	**1 670**
Acquisitions / Amortissements	65	(474)	(409)
Cessions ou mises au rebut	(41)	30	(11)
Effet de la variation des taux de change	(108)	24	(84)
Valeur au 31 décembre 2020	**3 810**	**(2 644)**	**1 166**

Acquisitions / Amortissements	228	(433)	(205)
Cessions ou mises au rebut	(381)	380	(1)
Effet de la variation des taux de change	98	(35)	63
Valeur au 31 décembre 2021	**3 755**	**(2 732)**	**1 023**

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2021 est de 1 596 000 euros (1 669 000 euros en 2020) pour une valeur nette de 986 000 euros, (1 107 000 euros en 2020). La dotation aux amortissements enregistrée en 2021 est de 426 000 euros (379 000 euros en 2020).

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

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
Frais de recherche et développement	(26)	(30)
Frais administratifs et commerciaux	(407)	(444)
Total des dotations aux amortissements	**(433)**	**(474)**

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

9.7. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	74 136	68 581
Logiciels	357	357
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**74 543**	**68 988**
Brevets, droits, licences	(34 268)	(3 766)
Logiciels	(251)	(324)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(50)	(50)
Amortissement/dépréciation cumulé	**(34 569)**	**(4 140)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**39 974**	**64 848**

Au 31 décembre 2021, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 74.1 millions d'euros et se décompose de la façon suivante :

(i) ZERVIATE pour 43,0 millions d'euros équivalents à 48,7 millions de dollars (dont 16,4 millions d'euros équivalents à 18,6 millions de dollars correspondant à la valeur allouée au territoire américain) ; la valeur nette comptable de ZERVIATE allouée au territoire

américain a été intégralement dépréciée au 31 décembre 2021 (cf note 4.6) soit 12,7 millions d'euros.

(ii) (ii) et à NCX 4251 pour 29.1 millions d'euros équivalents à 33 millions de dollars. NCX 4251 a été déprécié pour un montant de 15.1 millions d'euros correspondants à 17.8 millions de dollars au 31 décembre 2021 (cf note 4.6). Le solde concerne des brevets d'une valeur brute de 2.0 millions intégralement dépréciée.

La valeur nette de ZERVIATE après dépréciation s'élève à 26.6 millions d'euros équivalents à 30.1 millions de dollars au 31 décembre 2021. La valeur nette de NCX 4251 après dépréciation s'élève à 13,4 millions d'euros équivalent à 15,2 millions de dollars au 31 décembre 2021. La valeur nette des immobilisations incorporelles non amorties s'éleve donc à 40,0 millions d'euros.

La propriété intellectuelle associée à NCX 4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ce produit seront achevées, elle sera amortie sur la durée d'utilité estimée qui sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.

Le Groupe réalise un test de dépréciation au titre des deux actifs non amortis reconnus au bilan tel que précédemment décrit (ZERVIATE et NCX 4251). Ces tests sont sensibles aux hypothèses spécifiques à la nature de l'actif. Au-delà du taux d'actualisation, les principales hypothèses utilisées en 2021 portent sur :

- Les prévisions à moyen et long terme notamment de taille et de taux de pénétration du marché, et
- La probabilité de succès des projets de recherche et développement en cours.

Les hypothèses utilisées pour la réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels sont revues au moins annuellement.

Les taux d'actualisation après impôts utilisés en 2021 sont compris entre 7% et 14%.

La valeur des immobilisations incorporelles du Groupe, telle que reprise dans les états financiers consolidés, dépend de la capacité du Groupe à conclure avec succès des partenariats ou accords de licence avec des tiers. Cela pourrait conduire à une perte de valeur si le Groupe ne parvient pas à conclure certains accords.

En décembre 2021, le résultat des tests d'impairement ont conduit la société à déprécier les deux actifs ZERVIATE et NCX 4251 (cf note 4.6).

9.8. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**75 203**	**(3 083)**	**72 120**
Acquisitions / Amortissements		(1 269)	(1 269)
Cessions ou mises au rebut	(69)	69	
Effet de la variation des taux de change	(6 146)	143	(6 003)
Reprises			
Valeur au 31 décembre 2020	**68 988**	**(4 140)**	**64 848**
Acquisitions / Amortissements/ dépréciations (1)		(28 980)	(28 980)

Cessions ou mises au rebut			
Effet de la variation des taux de change	5 555	(1 449)	4 106
Reprises			
Valeur au 31 décembre 2021	**74 543**	**(34 569)**	**39 974**

(1) Dépréciation de ZERVIATE et de NCX4251 (cf note 4.6)

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

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(1)	(1)
Frais administratifs et commerciaux	(14)	(16)
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles (1)	(27 760)	
Total dotations aux amortissements et provisions	**(28 980)**	**(1 269)**

(1) Déprécation de ZERVIATE et de NCX 4251 (cf note 4.6)

10. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2021 correspond exclusivement au *goodwill* du Groupe.

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**25 847**	**-**	**25 847**
Effet de la variation des taux de change	(2 184)		(2 184)
Valeur au 31 décembre 2020	**23 663**		**23 663**
Effet de la variation des taux de change	1 974		1 974
Valeur au 31 décembre 2021	**25 637**		**25 637**

10.7. Test de dépréciation des goodwill

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

	Au 31 décembre 2021		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Goodwill	25 637	-	25 637
Immobilisations incorporelles	74 543	(34 569)	39 974
Total	**100 180**	**(34 569)**	**65 611**

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 2021.

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

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

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2021 et 2020.

11. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1er Janvier 2021	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2021
Crédit d'Impôt Recherche	737	715		1 452
Autres subventions publiques	-			
Total	**737**	**715**		**1 452**

	Au 1 er Janvier 2020	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2020
Crédit d'Impôt Recherche	864	737	864	737
Autres subventions publiques	-	-	-	-
Total	**864**	**737**	**864**	**737**

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

12. AUTRES ACTIFS COURANTS ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA.

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	217	158
Autres créances	160	79
Total	**377**	**237**

13. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	237	68
Total des actifs financiers non courants	**237**	**68**

14. TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Liquidités	31 970	36 258
Equivalents de trésorerie (1)	10 000	10 937
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**41 970**	**47 195**

(1) Les Equivalents de trésorerie sont composés de Comptes à Terme. Au regard des critères d'IAS 7, ceux-ci ont été considérés comme répondant à la définition d'équivalent de trésorerie

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2021, le capital social du Groupe est composé de 43 138 185 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 2020	**33 231**	**518 441**	**33 230 570**	**1**
Emission d'actions ordinaires*	3 530	10 154	3 529 565	
Paiement en actions	270	(270)	270 200	
Au 31 décembre 2020	**37 031**	**528 595**	**37 030 335**	**1**
Emission d'actions ordinaires**	6 000	7 712	6 000 000	
Paiement en actions	107	(107)	107 850	
Au 31 décembre 2021	**43 138**	**536 200**	**43 138 185**	**1**

*Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 3 529 565 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 15.0 millions d'euros

** Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 15.0 millions d'euros

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

15.7. Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 16.1).

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

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**930 300**	**770 300**
Attribué au cours de la période	382 850	382 850
Annulées ou expirées au cours de la période	271 600	111 600
Exercées au cours de la période	-	-
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**1 041 550**	**1 041 550**

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**930 300**	**770 300**
Attribué au cours de la période	382 850	382 850
Annulées ou expirées au cours de la période	271 600	111 600
Exercées au cours de la période	-	-
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**1 041 550**	**1 041 550**

15.8. Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, au bénéfice de certains administrateurs et membres du comité consultatif clinique sur le glaucome des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 16.2).

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

Nombre de bons à émettre	
Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2021	**348 000**
Attribués au cours de l'exercice	-
Annulés ou devenus caduques pendant l'exercice	-
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**348 000**

15.9. Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, depuis le premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 16.3).

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

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2020	**276 500**	**276 500**
Attribuées au cours de la période	99 350	99 350
Annulées ou expirées au cours de la période	22 600	22 600
Livrées au cours de la période	107 850	107 850
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2021	**245 400**	**245 400**

16. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

16.1 Options de souscription ou d'achat d'actions

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

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas. 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 28 avril 2021.

Le 28 Avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribués	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 22/10/2014							
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1.87 €	200 000	0	0
	200 000				**200 000**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018							
12/2/2019	176 550	12/2/2021	12/2/2027	6.05 €	41 400	135,150	135,150
27/01/2020	394 750	27/01/2022	27/01/2028	4.79 €	44 100	350,650	350,650
	571 300				**85 500**	**485,800**	**485,800**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/06/2020							
15/10/2020	108 000	31/10/2021	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
15/10/2020	108 000	31/10/2022	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
14/01/2021	382 850	14/01/2023	14/01/2029	3.52 €	19 100	363 750	363 750
	598 850				**43 100**	**555 750**	**555 750**
	1 370 150				**328 600**	**1 041 550**	**1 041 550**

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

	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période (1)	**930 300**	**770 300**	**4.74 €**
Attribuées pendant la période	382 850	382 850	3.52 €
Annulées	271 600	111 600	5.93 €
En circulation à la fin de la période (1)	**1 041 550**	**1 041 550**	**4.17 €**

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

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois (4 ans et 3 mois au 31 décembre 2020).

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 886 000 euros au 31 décembre 2021 (2020 : 564 000 euros)).

16.2 Bons de souscription d'actions

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

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par

le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	*Plan N°8*	*Plan N°9*
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons		(2)	
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix d'exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice	(1)	(1)	
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	144 000	144 000	60 000

(1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.
(2) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018.

l n'y a pas eu d'impact lié à la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe en 2021 contre 67 000 euros en 2020.

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

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)**
En circulation en début de période	**348 000**	**348 000**	**9.31**
Attribuées pendant la période	-	-	-
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	348 000	348 000	9.31
Exerçables à la fin de la période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

16.3 Actions gratuites

16.3.1. Assemblée générale du 30 mai 2017

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2017 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

16.3.2 Assemblée générale du 25 mai 2018

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Janvier 2019 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

16.3.3 Assemblée générale du 28 avril 2021

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 2avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les actions gratuites émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/05/2017					
15/01/2018	139 200	15/01/2020	-	139 200	-
20/02/2018	100 000	20/02/2020	-	100 000	-
16/05/2018	21 600	16/05/2020	-	21 600	-
	260 800		-	**260 800**	**-**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018					
5/12/2018	21 400	5/12/2020	12 000	9 400	-
12/2/2019	83 650	12/2/2021	10 000	73 650	-
19/04/2019	8 000	19/04/2021	-	8 000	-
24/05/2019	1 400	24/05/2021	-	1 400	-
11/7/2019	12 000	11/7/2021	-	12 000	-
16/09/2019	12 800	16/09/2021	-	12 800	-
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	-	84 950
5/3/2020	8 000	5/3/2022	8 000	-	-
5/8/2020	24 000	5/8/2022	-	-	24 000
15/10/2020	54 000	15/10/2022	8 000	-	46 000
14/01/2021	83 150	14/01/2023	6 500	-	76 650
	408 150		**59 300**	**117 250**	**231 600**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 28/04/2021					
5/5/2021	13 800	5/5/2023	-	-	13 800
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	-	-
	16 200		**2 400**	-	**13 800**
TOTAL	**685 150**		**61 700**	**378 050**	**245 400**

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à 577 000 euros au 31 décembre 2021 (2020: 683 000 euros).

17 PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2020	*Dotation*	*Profits et pertes actuariels*	*Montant utilisé au cours de l'exercice*	*Variation de périmètre*	*Au 31 décembre 2020*
						En milliers d'euros
Engagements de retraite *	538	6	186	-	-	730
Total des provisions	**538**	**6**	**186**	**-**	**-**	**730**
Provisions non courantes	**538**	**6**	**186**			*730*
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-

* Voir note 18 ci-dessous

	Au 1er janvier 2021	**Dotation**	**Profits et pertes actuariels**	**Montant utilisé au cours de l'exercice**	**Variation de périmètre**	**Au 31 décembre 2021**
				En milliers d'euros		
Engagements de retraite *	730	(67)	(2)			661
Total des provisions	**730**	**(67)**	**(2)**			**661**
Provisions non courantes	**730**	**(67)**	**(2)**			**661**
Provisions courantes	-					

* Voir note 18 ci-dessous

18 ENGAGEMENTS DE RETRAITE

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

Le Groupe a appliqué conformément à IAS 8 l'interprétation IFRIC IC de mai 2021 sur le principe d'attribution des avantages aux périodes de services. Ce changement de méthode comptable a conduit à comptabiliser une diminution, au 1er janvier 2020, de l'engagement de retraite de 12 000 euros et à minorer de 12 000 euros les profits et pertes actuariels de l'exercice 2020. Le solde de l'engagement au 31 décembre 2020 s'établit à 730 000 euros par rapport à 754 000 euros avant ce changement de méthode comptable.

L'impact sur le résultat global au titre du régime de retraite s'élève à (69 000) euros au 31 décembre 2021 (2020 : 192 000 euros). La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2021 s'élève à 661 000 euros (2020 : 730 000 euros).

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

	Au 31 décembre	
	2021	2020
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	45,20%
Augmentations de salaires	2,0%	2,0%
Taux d'actualisation [1]	0,88%	0,25%
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	Cadre: 65 ans Non cadre: 63 ans	Cadre : 65 ans Non cadres : 63 ans

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation en correspond à une moyenne entre le taux IBOXX Corporates AA et le Taux Bloomberg de maturité 15 ans.

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

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2020	**538**
Coûts des services rendus au cours de la période	2
Frais financiers	4
Gains et pertes actuariels	186
Au 31 décembre 2020	**730**
Coûts des services rendus au cours de la période	(69)
Frais financiers	2
Gains et pertes actuariels	(2)
Au 31 décembre 2021	**661**

19 PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à 1 970 000 euros au 31 décembre 2021 (2020 : € 5 174 000) et correspondent principalement aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension pour le NCX 470 (cf. note 4.2). Ces produits seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

20 PASSIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Emprunts [1]	20 520	12 687
Locations	640	742
Total des passifs financiers non courants	**21 160**	**13 429**

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Emprunts [1]		5 289
Locations	346	357
Total des passifs financiers courants	**346**	**5 646**

(1) Voir note 4.3

La dette financière sous la ligne « Emprunts » des tableaux ci-dessous est une dette uniquement à taux fixe. A l'exception des passifs de location de l'entité américaine libellés en dollar américain, l'ensemble des autres passifs financiers sont en euros.

L'emprunt a été restructuré au cours de l'exercice 2021 (cf 4.3), et est désormais composé des trois dettes suivantes :

- Obligations convertibles pour un montant nominal de 3 300 milliers d'euros,
- Obligations non convertibles pour un montant nominal de 11 870 milliers d'euros
- Obligations non convertibles avec prime de remboursement pour un montant nominal de 1 787 milliers d'euros

La restructuration de la dette étant considéré comme substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette Kreos pour un montant nominal total de 16 958 000 euros a été considéré comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de restructuration.

La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat, pour un montant de 2 962 000 euros. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat, pour un montant de 355 000 euros.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour un montant de 635 000 euros (avant impôt différé). La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur pour un montant total de 3 268 000 euros.

Postérieurement à la comptabilisation initiale, les obligations comptabilisées en dettes sont évaluées au coût amorti. La valeur comptable de ces obligations comptabilisées en dettes s'élève à 18 520 000 euros au 31 décembre 2021.

En millier d'euros	Nominal	Maturité	Juste valeur (composante dette) à la date de restructuration	Valeur nette comptable au 31.12.2021	TIE
Obligation non convertible	11 870	1er janvier 2026*	11 733	11 735	9,4%
Obligation convertible	3 300	1er janvier 2026	3 268	3 269	9,5%
Obligation non convertible avec prime de remboursement	1 787	1er janvier 2026	3 503	3 516	9,2%
	16 957		**18 504**	**18 520**	

*avec une option permettant d'allonger de 6 mois la date de maturité (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost

21 PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2021, les passifs d'impôts différés s'élèvent à 9 237 000 euros (2020 : 11 868 000 euros). Ils correspondent aux impôts différés passifs calculés sur la base d'ajustements de juste valeur dans le cadre de l'exercice de l'allocation du prix d'acquisition de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics Inc., net des actifs d'impôt différés. La variation en 2021 résulte de la prise en compte du retournement de l'impôt différé passif de 3 465 000 euros (4 101 000 dollars) constaté sur la dépréciation du NCX4251 et de la conversion de devises étrangères pour 834 000 euros. Le Groupe a des déficits fiscaux en France et aux États-Unis. Le Groupe a procédé à une étude fiscale en 2019 portant sur les déficits fiscaux utilisables par sa filiale américaine. Conformément à l'article 382 du « Internal Revenue Code » (IRC) américain au sujet des déficits reportables en avant, le Groupe a estimé disposer de déficits reportables en avant au titre de l'impôt fédéral et de l'impôt d'état encourus préalablement à l'acquisition de Nicox Opthalmics, Inc. pour un montant de 50.9 millions de dollars utilisable dans la limite de la période légale de 20 années. Par ailleurs, les déficits reportables générés aux Etats-Unis depuis la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017 et les déficits reportables générés en France ne sont pas sujet à une limitation dans le temps pour leur utilisation. Les déficits reportables générés en France pouvant être imputés à hauteur de la moitié des bénéfices fiscaux générés en France. A l'exception des impôts différés actifs reconnus pour compenser les impôts différés passifs sur les bons de souscription d'actions relatifs au contrat de prêt en France et des actifs d'impôt différés en lien avec les activités de développement achevée en 2019 aux Etats Unis reconnus pour compenser les passifs d'impôt différés associés, aucun actif d'impôt différé n'a été reconnu dans les états consolidés de la situation financière au 31 décembre 2021et au 31 décembre 2020, car le Groupe n'était pas assuré de pouvoir récupérer de crédit d'impôt sur un revenu imposable quelconque dans un futur prévisible.

Pertes reportables en milliers d'euros	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Maison mère (1)	497 366	484 647
Filiale américaine	69 150	58 312
Total pertes reportables du Groupe	**566 516**	**542 959**

(1) 24,8 millions d'euros sont contestés par l'administration fiscale (cf note 6)

22 AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	172	123
Provisions relatives aux frais de personnel	1 613	1 814
Autres	250	226
Total autres passifs courants	**2 035**	**2 163**

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*

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

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum

de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

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

23.1.2 *Pfizer*

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

23.1.3 *Fera Pharmaceutical*

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

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

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

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19. Nicox et Fera ont amendé l'accord existant pour y

inclure l'indication de la COVID-19 et Nicox a octroyé à Fera 10 000 bons de souscription d'actions correspondant à 10 000 actions Nicox. En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

23.1.4 *Ocumension Therapeutics*

23.1.5.1 L'accord portant sur le NCX 470 est décrit en note 4.2

23.1.5.2 NCX 4251 et ZERVIATE- Accord pour le marché chinois

En juin 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 4251 pour la blépharite sur le marché chinois. Ocumension est responsable, à ses frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation de NCX 4251 sur le territoire concerné, sous la supervision d'un comité de développement paritaire constitué de représentants des deux sociétés. Ocumension a obtenu les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite pour le territoire convenu. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu en juin 2019 un paiement initial de 2,3 millions de dollars (2 millions d'euros). Le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et de vente pouvant atteindre 11,3 millions de dollars, ainsi que des redevances échelonnées de 5 % à 10 % sur les ventes de NCX 4251.

En mars 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusive avec Ocumension pour le développement et la commercialisation du produit ZERVIATE pour le traitement de la conjonctivite allergique pour le marché chinois. Ocumension a reçu les droits exclusifs pour développer et commercialiser ZERVIATE, à ses propres frais, sur le territoire couvert par l'accord. L'accord a été modifié en mars 2020, accordant à Ocumension des droits exclusifs supplémentaires de ZERVIATE dans la majorité de la région de l'Asie du Sud-Est. Dans le cadre d'un nouvel avenant en juillet 2021, Ocumension a versé à Nicox 2 millions de dollars en paiement anticipé intégral des futurs jalons de développement et réglementaires de ZERVIATE. Nicox reste éligible pour recevoir jalons de ventes tels que prévus dans l'accord initial et pouvant s'élever jusqu'à 17,2 millions de dollars US ainsi que des redevances échelonnées comprises entre 5% et 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE by Ocumension. Les autres termes de l'accord initial restent inchangés. Toutes les activités de développement seront supervisées par un comité de gouvernance conjoint composé de représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. . En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 pour ZERVIATE en Chine (cf note 30 événements post clôture). ZERVIATE s'est avéré statistiquement non inférieur au difumarate d'émédastine, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données cliniques utilisées par la FDA américaine pour ZERVIATE aux États-Unis pourraient être suffisants pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

En septembre 2017, le Groupe a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu d'Eyevance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017 et un paiement d'étape de 3 millions de dollars en juillet 2019 suite à la réalisation par Nicox d'activités règlementaires et de fabrication de sa responsabilité. Le Groupe pourrait recevoir d'Eyevance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements

d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15 %, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE. Le Groupe est aussi engagé à payer à Eyevance une somme d'un montant de 363 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui résultaient d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette charge à payer est compensée par une partie des redevances versées par Eyevance jusqu'à l'apurement de l'intégralité de la somme due.

23.1.5 *Samil Pharmaceutical Co., Ltd*

Nicox a signé en décembre 2019 un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical Co., Ltd pour le développement et la commercialisation en Corée du Sud de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Samil Pharmaceutical les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. Nicox pourrait recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIATE en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars. Nicox a reçu un paiement non significatif à la signature du contrat en 2021, et pourrait recevoir potentiellement d'autres paiements lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 189 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. L'approbation de ZERVIATE dans ce territoire devrait nécessiter, au-delà du dossier approuvé d'autorisation de mise sur le marché américain, un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui est associé. En février 2022, l'accord a été étendu en février 2022 pour inclure le Vietnam.

23.1.6 *ITROM Pharmaceutical*

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, au Liban, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats arabes unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

23.1.7 *Laboratorios Grin*

En mai 2021, Nicox a concédé à Grin les droits exclusifs de développement et de commercialisation de la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% au Mexique. Nicox a reçu un montant non divulgué à la signature du contrat et des potentiels paiements d'étape liés à l'approbation réglementaire et aux ventes. Nicox pourrait recevoir des redevances basées sur un pourcentage à deux chiffres des ventes nettes de ZERVIATE. Grin sera responsable, à ses frais, du développement, de la fabrication et de la commercialisation de ZERVIATE au Mexique.

23.2. Autres engagements à verser

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
Engagements dans la Recherche et Développement (en K€)	20 175 [1]	13 939	6 236	
Total				

[1] 11 981 K€ concernent les études Mont Blanc et Denali et sont sujets à refacturation à Ocumension à hauteur de 50 ou 100% (net de refacturation : 3 591 K€ à moins d'un an et 2 459 K€ de un à cinq ans).

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par (1) des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, (2) des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires, (3) des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche et (4) d'un emprunt obligataire. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

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

25.1. Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le Groupe est libellée en dollars américains . Au cours de l'exercice 2021, environ 66,4 % des dépenses opérationnelles (58,8 % en 2020) ont été réalisés en dollars américains

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers des contrats de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés à B&L et les droits de ZERVIATE pour le marché américain concédés à EYEVANCE pour lesquels le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape respectivement d'un montant net pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars pour VYZULTA et 37.5 millions de dollars pour ZERVIATE ainsi que des redevances nettes de 6 à 12% pour VYZULTA et de 8 à 15% pour ZERVIATE. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 13 487 149 € au 31 décembre 2021, 32 % de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

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

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

25.2. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixe. La dette du Groupe est également basée sur un taux fixe.

25.3. Risque de marché

Au 31 décembre 2021, 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 2021, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans le cadre de la restructuration de son prêt avec Kreos Capital (cf note 4.3) 3,3 millions d'euros du capital restant ont été émis sous forme d'obligations convertibles. L'échéance est le 1er janvier 2026 avec le même taux d'intérêt que le prêt initial soit de 9,25 % par an, payable en espèces. Le prêt convertible est garanti par les mêmes garanties déjà en place pour le prêt à terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions au gré de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) jusqu'à l'échéance du 1er janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 €. Si l'évolution du cours de l'action Nicox ne permettait pas de convertir les obligations avant l'échéance du 1 er janvier 2026 le montant total du Prêt Convertible restant serait dû en un seul versement à ce moment-là.

Le Groupe détient un contrat de liquidité qui est adossé à un contrat d'animation du titre. L'exposition au risque est limitée à un investissement maximum de 1 million d'euros. La moins-value latente au titre de ce contrat au 31 décembre 2021 s'élevait à €306 000

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2021, le Groupe détenait 42 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2020 : 28 millions d'euros).

Grace à la restructuration de son accord de financement obligataire avec Kreos Capital en décembre 2021 couplée à une augmentation de capital de 15 millions d'euros brut réservée à des investisseurs institutionnels spécialisés, le Groupe a étendu son horizon de trésorerie jusqu'au quatrième trimestre 2023.

25.5. Risque de crédit

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

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

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 98% de comptes à terme et 2% de sicav monétaires

25.6. Juste valeur

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

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le 8 juin 2017 un engagement du Conseil d'administration au bénéfice du Président Directeur Général est venu remplacer un engagement précédent daté du 15 juin 2011. Cet engagement porte sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions et prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe. Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Cette condition est remplie au 31 décembre 2021.

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 2022, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 436 000.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes au 31 décembre 2021 et 2020), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2021 et 5 personnes au 31 décembre 2020) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(1 570)	(1 851)
Avantages postérieurs à l'emploi	(291)	(288)
Autres avantages à long terme	(29)	(141)
Paiements en actions	(487)	(530)
Total	**(2 377)**	**(2 810)**

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 27 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux,* sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2021.

Au 31 décembre 2021, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Natures des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euros	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions	11.88 €	144 000	144 000	07/06/2022
Bons de souscription d'actions	8.88 €	144 000	144 000	24/05/2023
Actions gratuites	-	61 500	61 500	-
Options de soucription d'actions	6.05 €	60 000	60 000	12/02/2027
Options de soucription d'actions	4.79 €	203 500	203 500	27/01/2028
Options de soucription d'actions	3.52 €	180 000	180 000	14/01/2029

27. PASSIFS EVENTUELS, LITIGES ET ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES ET LES MANDATAIRES SOCIAUX

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 682 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Cette somme n'inclut pas les indemnités à verser au Président Directeur General qui sont décrites en note 26.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe, chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 338 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2021.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022.

28. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2019	% intérêt 31/12 2020
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999	-	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	4721 Emperor Blvd. Suite 260, Durham, NC27703	Intégration globale	100 %	100 %

29. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2021 et 2020 se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				**Approbans**			
	Montant (HT)		**en %**		**Montant (HT)**		**en %**	
	2020	**2021**	**2020**	**2021**	**2020**	**2021**	**2020**	**2021**
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	164 000	161 000	90.48%	69.73%	26 000	26 000	100.00%	57.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	6.62%	5.20%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur	5 250	57 900	2.90%	25.08%		19 000		42,22%
Sous-total	181 250	230 900	100.00%	100.00%	26 000	45 000	100.00%	100.00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-							
TOTAL	**181 250**	**230 900**	**100.00%**	**100.00%**	**26 000**	**45 000**	**100%**	**100%**

30. EVÈNEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le 8 février 2022 Nicox a annoncé qu'une récente réunion avec la *Food and Drug Administration* américaine a confirmé une voie de développement pour le NCX 4251 dans le traitement de la sécheresse oculaire.

Le 1er mars 2022, Nicox a annoncé que son partenaire licencié Ocumension avait obtenu des résultats positifs dans l'étude clinique de phase 3 chinoise sur ZERVIATE

NICOX SA
Société anonyme au capital de 43 223 135 euros
Siège social : 2405, route des Dolines, Drakkar D, 06560 Valbonne Sophia Antipolis, France
403 942 642 R.C.S. Grasse

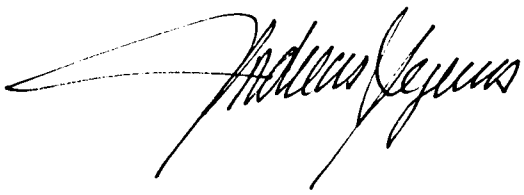
DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL (URD)

RAPPORT FINANCIER ANNUEL

RAPPORT DE GESTION

2021

Certifié Conform



AMF

Le document d'enregistrement universel a été déposé le 29 avril 2022 auprès de l'AMF, en sa qualité d'autorité compétente au titre du règlement (UE) 2017/1129, sans approbation préalable conformément à l'article 9 dudit règlement.

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

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

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

TABLE DES MATIERES

Page

1. PERSONNE RESPONSABLE, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS 4
2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES 5
3. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE 7
4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE 45
5 PRINCIPALES ACTIVITES 46
6 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE 114
7 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT 116
8 TRÉSORERIE ET CAPITAUX COMPLETER 127
9 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE 133
13 REMUNERATION ET AVANTAGE 143
14 RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE 160
15 SALARIES 180
16 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES 193
17 TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES 196
18 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE 201
1. INFORMATIONS GÉNÉRALES 215
2. PRINCIPES COMPTABLES 216
3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES 217
4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS 225
5. PRODUITS ET CHARGES 229
6. IMPOT SUR LE RESULTAT 232
7. RESULTAT PAR ACTION 233
8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES 234
9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES 235
10. GOODWILL 238
11. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR 239
12. AUTRES ACTIFS COURANTS ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE 239
13. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS 240
14. TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE 240
15. CAPITAL EMIS ET RESERVES 240
16. PAIEMENT EN ACTIONS 242
17 PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES 250
18 ENGAGEMENTS DE RETRAITE 250
19 PRODUITS DIFFERES 251
20 PASSIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS 251

21 PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES 253
22 AUTRES PASSIFS COURANTS 254
23 ENGAGEMENTS HORS BILAN 254
24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL 258
25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS 258
26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES 260
27. PASSIFS EVENTUELS, LITIGES ET ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES ET LES MANDATAIRES SOCIAUX 261
28. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES 262
29. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES 263
30. EVÈNEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE 264
1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES 280
2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT 285
19 INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES 311
20 CONTRATS IMPORTANTS 325
21 DOCUMENTS DISPONIBLES 327

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

1.1 Responsable du document d'enregistrement universel

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

1.2 Attestation du responsable du document d'enregistrement universel

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

J'atteste, à ma connaissance, que les comptes sont établis conformément aux normes comptables applicables et donnent une image fidèle du patrimoine, de la situation financière et du résultat de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation, et que le rapport de gestion dont la table de concordance figure en page 328 présente un tableau fidèle de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière de la société et de l'ensemble des entreprises comprises dans la consolidation et qu'il décrit les principaux risques et incertitudes auxquels elles sont confrontées.

Le 28 avril 2022

Michele Garufi
Président Directeur Général

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

Non applicable

2. CONTROLEURS LEGAUX DES COMPTES

2.1 Commissaires aux comptes titulaires et suppléants

Commissaires aux comptes titulaires

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

Commissaire aux comptes membre de la compagnie régionale de Versailles

Date de début du premier mandat : 1999

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

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

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

Date de début du premier mandat : 2020

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

2.2 Contrôleurs légaux non redésignés au cours des trois dernières années

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

Représenté par Monsieur Jean-Pierre Giraud

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

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

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

Au titre des exercices 2020 et 2021, les honoraires engagés par Nicox SA et par ses filiales étrangères entrant dans le périmètre de consolidation pour ses Commissaires aux comptes et les membres de leurs réseaux se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				**Approbans**			
	Montant (HT)		**en %**		**Montant (HT)**		**en %**	
	2020	**2021**	**2020**	**2021**	**2020**	**2021**	**2020**	**2021**
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	164 000	161 000	90.48%	69.73%	26 000	26 000	100.00%	57.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	6.62%	5.20%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	5 250	57 900	2.90%	25.08%		19 000		42,22%
Sous-total	181 250	230 900	100.00%	100.00%	26 000	45 000	100.00%	100.00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-							
TOTAL	**181 250**	**230 900**	**100.00%**	**100.00%**	**26 000**	**45 000**	**100%**	**100%**

Total er

3. FACTEURS DE RISQUES ET CONTROLE INTERNE

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

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

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

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

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

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

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

Réf.		Facteurs de risque	Probabilité	Impact négatif
3.4.7	Accords de confidentialité relatifs aux salariés, consultants et sous-traitants		modérée	critique
3.5 Risques liés à l'organisation de la Société, à sa structure et son fonctionnement				
3.5.1	Dépendance à l'égard du personnel qualifié		Elevée	critique
3.5.2	Risques liés aux potentielles futures opérations d'acquisitions de sociétés et d'acquisitions ou de prises de licences de produits		Modérée	modéré
3.6	**Risques liés aux procédures judiciaires et administratives**		Modérée	modéré

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

3.1.1 Risques liés à la consommation de trésorerie

Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de 42,0 millions d'euros contre 47,1 millions d'euros au 31 décembre 2020.

Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère, à la date du présent document d'enregistrement universel, que la Société a un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie jusqu'au quatrième trimestre 2023, sur la base du seul développement du NCX 470.

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

- le programme de développement du NCX 470 (un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO) issu de la propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO de Nicox) pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire ;
- le programme de développement du NCX 4251 (une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone) pour les patients atteints de sécheresse oculaire ; et
- le programme de développement préclinique du NCX 1728, un candidat médicament sélectionné au développement parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO. Des tests formels préalables, nécessaires au dépôt d'un dossier d'*Investigational New Drug* (IND), sont en cours de préparation.

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

A ce jour, les redevances provenant de la vente directe de produits génèrent un chiffre d'affaires limité. Nicox prévoit que le chiffre d'affaires de l'exercice 2022 ne sera pas suffisant pour rendre son activité rentable. Par ailleurs, Nicox ne peut garantir que ses choix en termes d'utilisation de sa trésorerie se révèleront adéquats. Nicox aura besoin de lever des fonds supplémentaires dans des proportions qui seront fonction de nombreux facteurs, notamment le coût de développement ou d'enregistrement de nouveaux produits et, le cas échéant, leur déploiement commercial. Par conséquent, la Société pourrait être amenée à rechercher d'autres sources de financement :

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

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

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

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

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

La pandémie de COVID-19, ainsi que toute autre contexte sanitaire comparable, peut avoir un fort impact sur les marchés financiers, sur le cours de l'action Nicox, ainsi que sur la capacité de la Société à se

financer et à faire progresser ses programmes de développement dans les délais prévus. Cela pourrait avoir un effet négatif significatif sur la Société, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que sur son développement et ses perspectives.

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

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

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

La Société n'a à ce jour pas encore généré de revenus significatifs. La Société n'est pas rentable et a subi des pertes d'exploitation chaque année depuis le début de ses activités en 1996, et notamment des pertes nettes pour les exercices clos les 31 décembre 2021 et 31 décembre 2020 de (43,8) millions d'euros et (18.1) millions d'euros respectivement.

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

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

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

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

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

Nicox a conclu avec Kreos Capital un contrat de financement d'un montant de 20 millions d'euros, structuré en 3 tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et

versées le 2 janvier 2020. En janvier 2021, Nicox a amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1er février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Cette période d'une année pendant laquelle seuls les intérêts seront payés a apporté une flexibilité financière supplémentaire d'environ 5,5 millions d'euros pour financer les activités de développement prévues en 2021.

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

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

Les 1,8 millions d'euros restants ont été émis sous forme de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle du prêt convertible et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos soit de 1,75 fois le montant initial.

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

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

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

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

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

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

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe, notamment au travers du contrat de licence mondial accordé à Bausch pour VYZULTA + Lomb et du contrat de licence sur le marché américain accordé à EYEVANCE pour ZERVIATE pour lesquels le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape respectifs d'un montant net jusqu'à 165 millions de dollars pour VYZULTA et d'un montant de 37,5 millions de dollars pour ZERVIATE ainsi que des redevances nettes de 6 à 12% pour VYZULTA et de 8 à 15% pour ZERVIATE. Pour VYZULTA, le premier paiement d'étape lié aux ventes (montant net de 5 millions de dollars, déduction faite des paiements dus à Pfizer - voir section 5.2.1) est dû lors de l'atteinte de ventes nettes de VYZULTA de 100 millions de dollars.et rien ne garantit que ce montant ou tout autre montant sera atteint. Pour ZERVIATE, un règlement de 30 millions de dollars du paiement d'étape est lié à des objectifs de vente annuels de 100 millions de dollars ou plus.

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

Le Groupe Nicox détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture Le montant de trésorerie concernée s'élève à €13 487 149 au 31 décembre 2021, 32% de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe Nicox libellées en dollars qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

3.1.6 Risques de marché

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

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

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

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

La Société a achevé une étude clinique de phase 2 Dolomites pour le NCX 470. La première étude clinique de phase 3 Mont Blanc nécessaire pour une autorisation réglementaire aux Etats-Unis a été initiée aux Etats-Unis en juin 2020, suite à une réunion de fin de phase 2 positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. La deuxième étude clinique de phase 3 Denali a été initiée aux Etats-Unis en novembre 2020 et, avec l'étude Mont Blanc, a été conçue afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de phase 3 d'efficacité et de sécurité pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 aux Etats-Unis et en Chine. L'étude Denali est financée à parts égales par Nicox et son partenaire chinois Ocumension et inclut des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine.La gestion d'une étude clinique multi-pays est plus complexe que dans un seul pays. L'étude Denali comprend également une étude de sécurité à long terme avec la participation de patients recrutés aux Etats-Unis et en Chine.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.2.4 Risques liés aux nouveaux produits

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

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

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

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

Certains candidats médicaments en cours de développement par Nicox peuvent comprendre des molécules déjà approuvées. Si des données de développement relatives au développement antérieur de ces molécules sont disponibles, Nicox peut les utiliser, mais il existe un risque qu'une molécule utilisée dans une autre formulation ou pour une autre indication ou pour un autre mode d'administration montre des effets secondaires nouveaux ou différents. Des études de sécurité supplémentaires et/ou des études d'efficacité

dans la nouvelle indication ou formulation pourraient être requises. NCX 4251 est un candidat médicament contenant une molécule qui a déjà été approuvée.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- les autorisations réglementaires, y compris pour l'approbation et les dénominations, peuvent ne pas être reçues dans un délai permettant une rentabilité commerciale ;
- les produits peuvent être difficiles à produire à l'échelle industrielle ou leur production à l'échelle industrielle peut s'avérer trop couteuse ;
- les produits peuvent ne pas être rentables en raison de leur coût de fabrication, de distribution et/ou de leur prix de vente tel qu'imposé par les autorités règlementaires compétentes ;
- les produits pourraient ne pas obtenir d'accord de remboursement dans certains pays ce qui pourrait compromettre leur potentiel commercial dans certains territoires ;
- il pourrait s'avérer difficile d'atteindre des standards de qualité acceptables ;
- la Société peut ne pas trouver de partenaire commercial pour la commercialisation de ses produits ;
- les produits pourraient ne pas être commercialisables en raison de droits détenus par des tiers ;
- des tiers peuvent commercialiser des produits similaires présentant un rapport bénéfice/risque supérieur ou à un prix plus compétitif ; et

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

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

3.2.8 Risques liés aux contraintes réglementaires

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicox doit contractuellement recevoir de Bausch + Lomb des redevances nettes sur les ventes de 6 % à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer (voir section 5.2.1 « principaux accords de collaboration » du présent document d'enregistrement universel pour des renseignements complémentaires concernant ces paiements). Les redevances perçues par Nicox dépendent des ventes enregistrées par Bausch + Lomb lesquelles sont fonction du succès commercial de VYZULTA aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Mexique, à Hong Kong, au Qatar, à Singapour, à Taiwan, en Thaïlande, en Turquie, en Ukraine et dans les Emirats arabes unis et dans tout autres territoires où il pourrait être commercialisé. Nicox ne peut garantir un tel succès commercial. Les chiffres réels de vente peuvent être impactés par les facteurs suivants :

- Le succès commercial de VYZULTA est tributaire de plusieurs facteurs (aucun de ces facteurs ne pouvant être garanti par le Groupe), notamment :
    - l'obtention par Bausch + Lomb d'un remboursement du produit à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable ;
    - le maintien et le développement de capacités de production commerciales de Bausch + Lomb permettant des conditions de flexibilité des commandes suffisantes ;
    - L'investissement continu de Bausch + Lomb dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié ;
    - l'acceptation de VYZULTA par la communauté médicale, et, plus généralement, le succès du lancement, des ventes commerciales et de la distribution ;

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

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

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

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

Bausch Health Companies, Inc., a annoncé son intention de réaliser une opération de scission de Bausch + Lomb. Il existe un

risque que cela ait un impact sur les ventes de VYZULTA.

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

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

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

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

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

En mars 2019, la Société a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE dans un territoire comprenant la Chine

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

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

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

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

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

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

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

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

    - aux Etats-Unis, l'obtention par Eyevance d'un remboursement à un niveau satisfaisant et d'un prix de vente, le cas échéant après rabais, permettant une commercialisation viable. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIATE sera lancé dans d'autres pays ;

    - aux Etats-Unis, l'investissement continu de Eyevance dans le support médical, marketing et commercial à un niveau approprié. Cela s'appliquera de la même manière lorsque ZERVIATE sera lancé dans d'autres pays ;

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

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

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

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

- L'évolution du marché de la conjonctivite allergique, par exemple le lancement de génériques équivalents aux produits de marque moins chers et les commutations entre les traitements de prescriptions et en vente libre, déjà disponibles aux États-Unis, qui pourraient avoir un impact significatif sur les futures ventes potentielles.

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

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

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

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

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

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

universel). La réalisation d'un tel risque pourrait avoir un impact négatif significatif sur la situation financière du Groupe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

supplémentaires, financières ou non. L'activité serait négativement impactée si ses fabricants ne se conformaient pas aux règlementations et recommandations applicables.

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

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

3.4 Risques liés à la propriété intellectuelle de la Société

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

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

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

Par conséquent, Nicox ne peut garantir :

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

3.4.2 Portée, validité et opposabilité des brevets

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

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

Tout particulièrement, l'expiration des brevets protégeant le VYZULTA (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2025 qui pourrait faire l'objet d'une extensionde brevet jusqu'en 2030), le ZERVIATE (protection aux Etats-Unis jusqu'en 2030 et 2032, au Japon, au Canada et en Europe jusqu'en 2030), le NCX 470 (protection mondiale pour le brevet couvrant sa composition de matière jusqu'en 2029 avec une potentielle extension d'une durée pouvant atteindre 5 ans aux Etats-Unis et en Europe et protection pour le brevet couvrant sa formulation jusqu'en 2039 aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine), et le NCX 4251 (protection mondiale par un brevet expirant en 2033 et jusqu'en 2040 par la délivrance de brevets européen et japonais supplémentaires) pourrait avoir un effet défavorable significatif sur l'activité de la Société et sa situation financière (se référer aux sections 5 « Aperçu des activités » et 7 « Examen de la situation financière » du présent document d'enregistrement universel pour des informations complémentaires).

3.4.3 Contentieux et défense des droits liés aux brevets

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

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

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

3.4.4 Violations possibles des brevets de tiers

Les produits développés ou pris en licence par la Société ne doivent pas enfreindre des droits exclusifs appartenant à des tiers. Des tiers pourraient également arguer de la contrefaçon par Nicox de leurs brevets ou autres droits de propriété intellectuelle (voir section 3.6 « risques liés aux procédures judiciaires et administratives » du présent document d'enregistrement universel). Si une action judiciaire est intentée à ce titre contre la Société, il ne peut être garanti que la Société obtiendrait gain de cause. De plus, même si Nicox a mené des recherches d'antériorité afin de déterminer si ses droits contreviennent à des droits

détenus par des tiers, elle ne peut être certaine que tous les droits pertinents ont été identifiés en raison de l'incertitude inhérente à ce type de recherches. De tels litiges détourneraient l'attention des équipes dirigeantes et du personnel clé de la conduite des affaires de la Société, ce qui pourrait avoir un impact négatif significatif sur l'activité de la Société.

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

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

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

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

3.4.6 Risques liés à la protection des marques

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

3.4.7 Salariés, consultants et sous-traitants

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

Nicox conclut régulièrement des accords avec des chercheurs travaillant dans le milieu universitaire ou avec d'autres entités publiques ou privées et, dans de tels cas, la Société a mis en place des accords liés à la propriété intellectuelle avec ces entités. Cependant, la Société ne peut garantir que ces entités ne

revendiqueront pas des droits de propriété intellectuelle en ce qui concerne les résultats des travaux conduits par leurs chercheurs, ni qu'elles accorderont des licences concernant ces droits à la Société à des conditions acceptables. La Société aurait alors à souffrir d'un impact négatif significatif sur son activité et sa situation financière.

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

3.5.1 Dépendance à l'égard du personnel qualifié

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

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

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

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

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

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

- pourrait ne pas obtenir les financements nécessaires à des conditions favorables, ou ne pas obtenir de financement, pour réaliser tout ou partie des acquisitions potentielles ; ou

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

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

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

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

- une incompatibilité entre les techniques de commercialisation et de gestion des salariés ;

- maintenir la motivation du personnel et conserver les salariés clé ;

- l'intégration de la culture des deux entreprises ;

- le maintien de relations clients stratégiques importantes ;

- la consolidation des infrastructures d'entreprise et administratives et la suppression des doublons ; et

- la coordination et l'intégration d'organisations séparées géographiquement.

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

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

- d'utiliser une partie substantielle de ses ressources de trésorerie ;

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

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

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

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

3.6 Risques liés aux procédures judiciaires et administratives

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

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

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

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

3.7 Assurances et couverture de risques

3.7.1 Assurances

Responsabilité civile des dirigeants

La Société a souscrit une police d'assurance mondiale destinée à couvrir la responsabilité civile ainsi que les frais de défense des dirigeants du Groupe (y compris les administrateurs) devant les juridictions civiles et pénales dont le montant de garantie pour 2021 était fixé à 20 millions d'euros par période d'assurance.

Responsabilité civile générale : Responsabilité civile exploitation, produits et professionnelle

La Société a souscrit une police d'assurance « Master » destinée à couvrir la responsabilité civile des sociétés du groupe Nicox dans le cadre de leurs activités, dont le montant de garantie pour 2021 était fixé à 15 millions d'euros par sinistre pour les dommages causés aux tiers du fait de leurs activités en cours d'exploitation. La Société a souscrit une extension de garantie Responsabilité Civile Produits et Professionnelle à hauteur de 15 millions d'euros par sinistre et par année d'assurance avec une franchise de 30 000 euros par sinistre. Des sous-limites sont applicables sur les différentes garanties.

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

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

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

Le montant des primes pour 2021, relatif aux assurances ci-dessus s'élève à 264 322 euros taxes comprises.

3.7.2 Couverture des risques

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

3.8 Dispositifs du contrôle interne

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

A noter que les procédures décrites dans ce rapport s'appliquent à la société mère et l'ensemble des sociétés intégrées dans les comptes consolidés du Groupe. La situation décrite dans ce rapport est arrêtée au 31 décembre 2021.

3.8.1 Objectifs du Groupe en matière de Contrôle Interne

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

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

- L'application des instructions et des orientations fixées par la Direction Générale ;
- La fiabilité des informations financières ;
- La conformité aux lois et règlements ;
- Le bon fonctionnement des processus internes du Groupe, notamment ceux concourant à la sauvegarde de ses actifs.

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

3.8.3 L'organisation du Contrôle Interne

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

Le Conseil d'administration et ses différents comités :

Le Conseil d'administration

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

Le Comité d'audit

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

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

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

- de se positionner sur les éventuels changements de principes comptables et sur les estimations et jugements comptables déterminants.

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

Le Comité des rémunérations

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

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

Le Comité de gouvernance d'entreprise

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

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

Le Comité de science et technologie

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

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

Le Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale

Le Comité assiste le Conseil dans la supervision des aspects sociaux, sociétaux et environnementaux des activités de la Société. Sa mission consiste à examiner les questions sociales, sociétales et

environnementales et à réfléchir aux axes d'amélioration, notamment pour permettre au Conseil de réfléchir au partage de valeur et à l'équilibre entre le niveau de rémunération de l'ensemble des collaborateurs, la rémunération de la prise de risque de l'actionnaire et les investissements nécessaires à la pérennité de l'entreprise.

Le Comité de Direction

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

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

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

Les Comités consultatifs

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

L'Assurance Qualité et la Direction financière

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

L'Assurance Qualité (AQ)

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

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

La Direction financière

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

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

3.8.4 La diffusion de l'information en interne

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

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

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

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

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

3.8.5 La gestion des risques

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

Le document d'enregistrement universel

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

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

Évaluation de la gestion des risques

Au cours de l'année 2021 il n'a pas été procédé à une revue formalisée de la gestion des risques.

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

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

En décembre 2021, les travaux des Commissaires aux Comptes ont consisté en des entretiens individuels avec des cadres de la Société et des tests de cheminement portant sur les processus de fonctionnement de certaines opérations de la Société.

3.8.6 Les activités de contrôle

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

3.8.6.1.1 Pilotage et organisation comptable et financière

Les acteurs

Toutes les comptabilités des sociétés du Groupe sont tenues sous la direction du VP Finance. Les comptabilités de Nicox SA et de Nicox Research Institute Srl, sont tenues en interne. La comptabilité de Nicox Ophthalmics Inc. est confiée à un prestataire externe tout comme la consolidation des résultats financiers du Groupe.

Dans le cadre de leurs travaux pour le compte de la Société mère et de la publication de ses comptes consolidés, les commissaires aux comptes ont conduit un audit des sociétés entrant dans le périmètre de consolidation de Nicox SA et considérées, au 31 décembre 2021, comme des entités significatives aux regards des seuils fixés par eux.

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

Les systèmes prévisionnels

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

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

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

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

3.8.6.1.2 Elaboration de l'information comptable et financière

Le système de « reporting interne » consolidé

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

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

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

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

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

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

Les comptes sociaux et consolidés

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

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

Les comptes consolidés sont arrêtés sur une base semestrielle au 30 juin et 31 décembre de chaque année (date de clôture annuelle légale). Ils font l'objet d'un audit par les Commissaires aux Comptes au 31

décembre et d'une revue limitée au 30 juin. Les Commissaires aux Comptes procèdent à une revue des procédures de Contrôle Interne au cours du dernier trimestre de chaque année.

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

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

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

3.8.7 Les systèmes d'information

Au cours de l'année 2021, le reporting, le Business Plan et l'élaboration budgétaire ont été réalisés sous Excel.

3.8.8 La surveillance du dispositif de Contrôle Interne

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

Périmètre opérationnel

Les travaux de contrôles périodiques portant sur les domaines opérationnels ont été réalisés par l'Assurance Qualité et sont détaillés dans le § 3.8.6.3.2 consacré aux travaux menés par l'Assurance Qualité en 2021.

Périmètre comptable et financier

Le Groupe n'a pas réalisé en 2021 de mise à jour de l'auto-évaluation, notamment :

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

3.8.8.2 Reporting des travaux sur les Risques et le Contrôle Interne

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

Ces derniers sont constitués des éléments suivants :

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

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

3.8.8.3 Travaux menés en 2021 en matière de Contrôle Interne et de gestion du Système Qualité

3.8.8.3.1 Les travaux de surveillance menés par l'Assurance Qualité

Le Groupe Qualité a été consolidé au sein de l'entité fonctionnelle Quality Assurance Organization.

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

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

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

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

3.8.8.3.2 Les travaux réalisés dans le domaine informatique

Les travaux réalisés dans le domaine informatique en 2021 se sont limités à des travaux de maintenance et de rationalisation de l'infrastructure. Compte tenu de sa taille le Groupe privilégie la sous-traitance de ses services informatiques avec un objectif de continuité du service.

3.8.8.4 Axes d'amélioration en matière de Contrôle Interne

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

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

3.8.8.4.2 Architecture réseaux et sécurité informatique

En 2021, le Groupe a poursuivi l'adaptation et la rationalisation de l'infrastructure informatique du Groupe Nicox en remplaçant des équipements obsolètes pour assurer la disponibilité, l'intégrité et la confidentialité de l'infrastructure informatique de Nicox ; en externalisant autant que possible les activités informatiques afin de garantir la continuité de service dans le contexte d'une petite structure et en éduquant les utilisateurs finaux des systèmes informatiques afin de les aider à devenir plus autonomes avec les procédures IT et des documents qualité.

3.8.8.4.3 Programme d'audits conduits par l'Assurance Qualité

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

4. INFORMATIONS CONCERNANT LA SOCIETE

4.1 Raison sociale et nom commercial de la Société

La dénomination sociale de la Société est Nicox SA.

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

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

Code LEI : 969500EZGEO9W4JXR353

4.3 Date de constitution et durée de vie de la Société

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

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

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

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

5 PRINCIPALES ACTIVITES

5.1 Résumé des principales activités de la Société

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

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali, pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en développement pour les patients atteints de sécheresse oculaire. Une étude clinique de phase 2b dans la blépharite, l'étude Mississippi, a été achevée avec une analyse *post hoc* réalisée dans la sécheresse oculaire. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Les activités restantes de développement pharmaceutique, non clinique et clinique du NCX 4251 n'étant pas encore financées, la Société n'a pas prévu de calendrier pour démarrer ces dernières activités.

- NCX 1728, un candidat médicament en développement préclinique sélectionné parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, en cours d'étude pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO.

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

- ZERVIATE®, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain de Nicox, Eyevance

Pharmaceuticals, une filiale de la société Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Le partenaire chinois exclusif de Nicox, Ocumension Therapeutics, pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Chine et dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans d'autres territoires.

Le principal candidat médicament de Nicox, NCX 470, utilise la même technologie que VYZULTA, produit de Nicox commercialisé licencié à un partenaire, qui s'appuie sur l'expertise exclusive de la Société pour développer de nouvelles molécules brevetables, des nouvelles entités moléculaires (NMEs), qui libèrent du NO. Le NO est une petite molécule messager naturelle bien connue qui cible une enzyme intracellulaire, la guanylate cyclase soluble (sGC). Le NO, présent dans les tissus oculaires, joue un rôle essentiel dans la régulation de la PIO. Une entité donneuse de NO peut être liée avec d'autres agents pharmaceutiques pour augmenter son efficacité dans la réduction de la PIO. La libération de NO et l'activation de la sGC qui en découle est l'un des mécanismes qui, selon la Société conduit à la réduction de la PIO par les nouvelles molécules de Nicox. L'ajout de NO à des molécules bien connues telles que les analogues de prostaglandine (PGAs), la classe de médicaments la plus couramment prescrite dans la réduction de la PIO, ajoute un potentiel second mécanisme d'action et Nicox estime qu'il pourrait permettre à certains des produits ou des candidats médicaments de la Société de réduire davantage la PIO que la molécule parente seule. Nicox estime que la conception de ses molécules propriétaires possédant un double mécanisme d'action permettrait d'obtenir une réduction de la PIO plus importante que le composé parent seul.

Candidats médicaments

NCX 470, dont le développement est issu de la propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO de la Société, est le principal candidat médicament de Nicox. NCX 470, une nouvelle entité moléculaire (NME), est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO, sous forme de solution ophtalmique, actuellement à un stade avancé de développement clinique pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Suite à une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine, Nicox a initié aux Etats-Unis en juin 2020 la première étude clinique de phase 3, l'étude Mont Blanc, qui vise à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc est une étude internationale, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, qui vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée à l'issue de l'étape adaptative de design initiale de l'étude clinique qui comprenait également la dose 0,065% de NCX 470. L'évaluation de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois. Environ 670 patients devraient être randomisés au cours de l'étude Mont Blanc dans approximativement 50 sites cliniques aux Etats-Unis et dans un site clinique en Chine. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023.

En novembre 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la deuxième étude clinique de phase 3, l'étude Denali, financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation du NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est. La partie

chinoise de l'étude Denali a été initiée en décembre 2021. L'étude Denali, d'une durée de 3 mois, vise également à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans cette étude, qui comprend également une étude de sécurité à long terme, 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. L'étude Denali, ainsi que l'étude Mont Blanc, ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

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

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

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

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

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

Produits

VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, produit de Nicox commercialisé licencié à un partenaire, est le premier produit approuvé par la FDA américaine à utiliser une molécule issue de sa propre plateforme de recherche de composés donneurs de NO. Dans VYZULTA, un groupe donneur de NO était lié au latanoprost, le principe actif du XALATAN, un analogue de prostaglandine (PGA) de structure apparentée aux prostaglandines. Les analogues de prostaglandine appartiennent à une catégorie de molécules utilisées en ophtalmologie pour réduire la PIO, réduction qu'ils pourraient induire par l'activation de récepteurs FP situés à la surface des cellules. Aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandine sont la classe de médicaments de première ligne la plus couramment prescrite pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome et d'hypertension oculaire. VYZULTA est le premier analogue de prostaglandine dont l'un des métabolites est l'oxyde nitrique approuvé par la FDA américaine pour la réduction de la PIO. Le NO pourrait réduire la PIO en augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse de l'œil via l'activation de la guanylate cyclase soluble (sGC), un mécanisme différent de celui des analogues de prostaglandine. Ainsi, VYZULTA pourrait avoir un mécanisme d'action double dans une seule molécule. Avant l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine, aucun autre produit

donneur de NO n'a été approuvé aux Etats-Unis pour la réduction de la PIO. VYZULTA fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc., et est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine. VYZULTA a été également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis.

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

Marché des produits ophtalmiques

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

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

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

Selon IQVIA Health Analytics, les ventes mondiales de produits ophtalmiques ont atteint 24,3 milliards de dollars en 2020 et augmentent à raison de 6% par an depuis 2015. Aux Etats-Unis seuls, les ventes de produits ophtalmiques ont atteint 11,1 milliards de dollars en 2020 et augmentent également à raison de 6% par an depuis 2015. En ce qui concerne les marchés cibles de la Société, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome ont totalisé 6,0 milliards de dollars, sur le marché mondial de 24,3 milliards de dollars pour les médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes des traitements pour le glaucome ont généré un total de 3,0 milliards de dollars en 2020, avec un taux de croissance annuel de 6% depuis 2015 et représentant 27% des 11,1 milliards de dollars générés au total par les ventes de médicaments ophtalmiques en 2020 aux Etats-Unis. Il est estimé que le marché mondial du traitement de la sécheresse oculaire représenterait plus de 5 milliards de dollars et le marché actuel des prescriptions aux États-Unis est d'environ 3,8 milliards de dollars (selon Bloomberg). Par ailleurs, les traitements topiques disponibles sur prescription pour les allergies oculaires ont généré environ 400 millions de dollars en 2020 aux Etats-Unis, ce chiffre n'incluant pas les ventes substantielles de médicaments vendus sans ordonnance pour soulager les symptômes de l'allergie oculaire.

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

Au 31 décembre 2021, Nicox employait 30 personnes, parmi lesquelles des équipes soutenant les activités de développement aux États-Unis et en France ainsi que les activités de recherche et de développement préclinique en Italie. Le siège social est situé à Sophia Antipolis, Valbonne, en France et la Société est cotée sur le marché Euronext Paris (COX.PA) depuis 1999.

5.1.1 Les principaux atouts de la Société

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

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

- Sa plateforme de recherche reconnue de composés donneurs d'oxyde nitrique (NO) qui, selon la Société, fournit un avantage concurrentiel pour la découverte de candidats médicaments innovants pour le traitement de la réduction de la pression intraoculaire (PIO), comme validé par VYZULTA et démontré ensuite par les résultats de l'étude clinique de phase 2 Dolomites pour le NCX 470. Le NCX 1728 est également issu de cette plateforme de recherche ;

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

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

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

5.1.2 Stratégie de la Société

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

Les éléments clé de sa stratégie sont les suivants :

- ***Faire progresser rapidement ses candidats médicaments au travers du développement clinique jusqu'à leur approbation aux États-Unis.*** Son portefeuille de candidats médicaments comprend le NCX 470 en phase 3 pour le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire et le NCX 4251 pour la sécheresse oculaire.

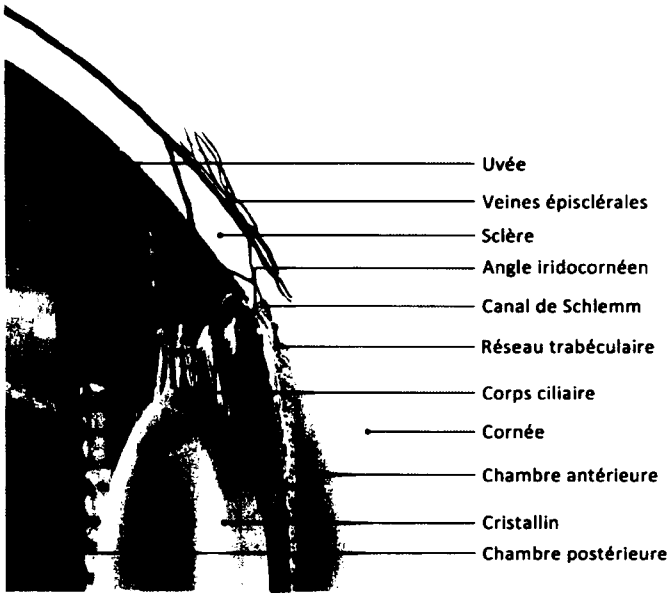
Optimiser le développement au travers de partenariats. Nicox cherche à optimiser le développement et la commercialisation de ses candidats médicaments au travers de collaborations nationales, de s'appuyer sur les ressources d'un partenaire, telles que les partenariats avec Ocumension pour le NCX 470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

- ***Démontrer la valeur de son portefeuille à un stade précoce de développement.*** Nicox prévoit d'avancer à un stade pré-clinique le développement du NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO, le premier composé sélectionné parmi une nouvelle classe de composés entièrement basés sur une activité modulée par le NO.

- ***Maximiser la valeur de ZERVIATE à travers des partenariats.*** ZERVIATE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain exclusif, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale de la société japonaise Santen Pharmaceuticals Co., Ltd. Nicox a également conclu des accords de concession de licence exclusifs pour ZERVIATE avec Ocumension Therapeutics sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est, avec Samil Pharmaceutical en Corée du Sud et au Vietnam, avec ITROM Pharmaceutical Group pour les Etats Arabes du Golfe et avec Laboratorios Grin pour le Mexique. Comme pour VYZULTA, cette stratégie permettrait à la Société d'exploiter ses ressources internes de façon efficace tout en générant un bénéfice financier significatif au travers de paiements d'étape et de redevances. La Société est actuellement à la recherche de partenaires pouvant obtenir l'approbation de ZERVIATE et l'autorisation de mise sur le marché dans d'autres pays en dehors des Etats-Unis.

5.1.3 Informations sur l'œil

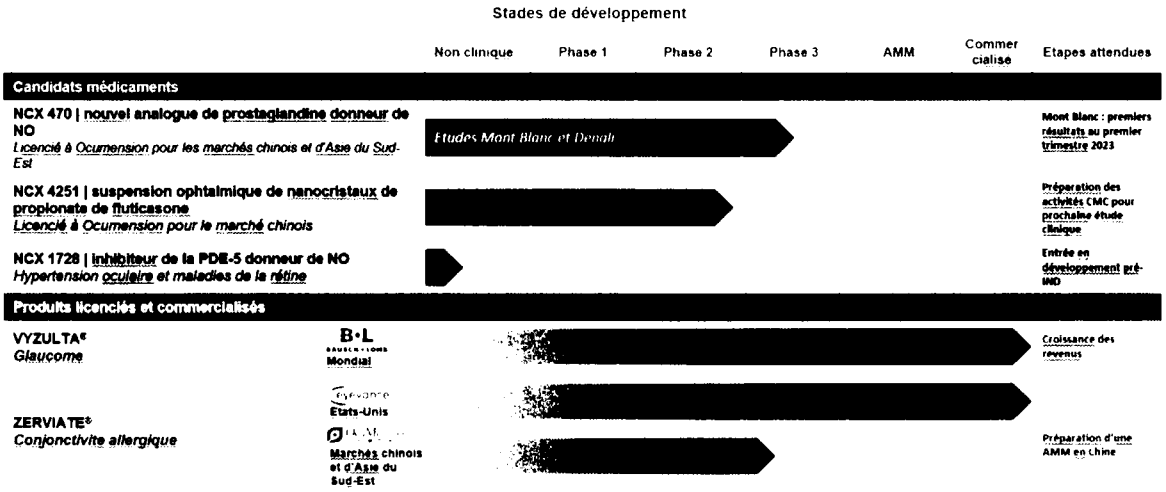
L'œil est un globe fibreux qui garde sa géométrie sphérique en étant rempli d'un liquide nommé humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil adjacente à la cornée (également appelé segment antérieur) et un gel nommé humeur vitrée dans la partie postérieure de l'œil adjacente à la rétine (également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



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

5.1.4 Le portefeuille de la Société

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



Présentation générale

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

Le portefeuille de Nicox comprend également deux produits commercialisés ; VYZULTA commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine par le partenaire mondial exclusif Bausch + Lomb, et est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et dans les Emirats arabes unis, et ZERVIATE, commercialisé depuis mars 2020 aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain Eyevance.

Utilisation de l'oxyde nitrique (NO) en ophtalmologie

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

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

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

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

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

Nicox a concentré ses efforts en matière de recherche sur des pathologies oculaires dans lesquelles le NO pourrait jouer un rôle majeur dans le contrôle de la PIO. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. VYZULTA a démontré, dans des études cliniques randomisées, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA), qui pourrait être due à une réduction supplémentaire de la PIO attribuable à l'entité donneuse d'oxyde nitrique. Ces enseignements clés, issus des recherches sur les donneurs de NO purs, sont appliqués à des groupements donneurs de NO liés à d'autres composés de classes thérapeutiques différentes, non PGAs, dans le but de renforcer les effets modulés par le NO. Le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le premier de cette nouvelle classe de composés dans laquelle les effets modulés par le NO sont renforcés par l'activité concomitante inhibitrice de la phosphodiestérase-5 (PDE-5) dans la même molécule. Il a été démontré que l'inhibition de la PDE-5 renforce tant l'efficacité que la durée des effets modulés par le NO. Cette classe de molécules a le potentiel d'être développée dans la réduction de la PIO et dans certaines maladies de la rétine.

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

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

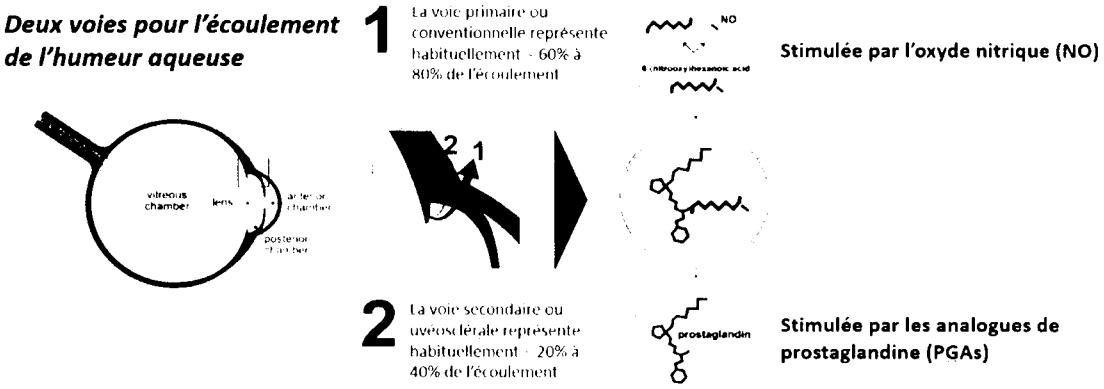
La voie primaire ou voie conventionnelle étant connue pour être sensible à l'oxyde nitrique (NO), Nicox a cherché à créer un composé qui à la fois libérerait un analogue de prostaglandine ciblant la voie uvéosclérale ou voie secondaire par l'activation des récepteurs FP, et, en même temps, libèrerait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

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

Comme mentionné ci-dessus, NCX 470 est un nouvel analogue de prostaglandine donneur de NO que Nicox estime avoir le potentiel de devenir le premier produit non combiné présentant une supériorité statistique sur un analogue de prostaglandine (le latanoprost) et de réduire la PIO plus que le bimatoprost, un analogue de prostaglandine approuvé par la FDA américaine, qui est le leader actuel du marché américain en termes de ventes commercialisé sous le nom de spécialité LUMIGAN. NCX 470 et VYZULTA sont conçus tous deux pour réduire la PIO selon deux modes d'action différents. Après instillation dans l'œil, NCX 470 et VYZULTA sont transformés par certaines enzymes présentes dans l'œil, d'une part, en analogues de prostaglandine l'acide de bimatoprost et l'acide de latanoprost respectivement, et d'autre part, en molécule donneuse de NO. Cette molécule donneuse de NO est ensuite

transformée, se décomposant en composés donneurs de NO et en composés organiques inactifs. L'analogue de prostaglandine, l'un des composants actifs de NCX 470 et de VYZULTA, est libéré dans l'œil et pourrait interagir avec des récepteurs spécifiques (récepteurs de prostaglandine F2-alpha). Cette interaction déclencherait des cascades de signaux intracellulaires se traduisant à terme par une réorganisation du muscle ciliaire lisse dans l'uvée, la couche intermédiaire de l'œil, lequel à son tour améliore le drainage du fluide présent dans l'œil ou humeur aqueuse de la chambre remplie de liquide située à l'avant de l'œil, vers l'arrière via l'uvée et la sclère (l'enveloppe blanche, dure et fibreuse de l'œil) ; cet écoulement est connu sous le nom de voie d'écoulement uvéosclérale non conventionnelle ou voie secondaire. Le NO, second composant actif libéré par NCX 470 et VYZULTA, semble améliorer le drainage de l'humeur aqueuse par la voie conventionnelle ou voie primaire en modulant les tissus oculaires connus sous le nom de réseau trabéculaire, et en modifiant la structure du canal de Schlemm, un canal situé à l'intérieur de l'œil. Le NO libéré pourrait déclencher des signaux aboutissant à une réduction de la contractilité et du volume cellulaires pour permettre une amélioration de la voie d'écoulement conventionnelle.

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



À propos du glaucome

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires dans lesquelles le nerf optique est endommagé, ce qui peut entraîner une perte de la vision périphérique, et, à terme, de la vision centrale. S'il n'est pas traité, le glaucome peut éventuellement conduire à la cécité et est actuellement considéré comme l'une des trois causes principales au niveau mondial pouvant conduire à une cécité irréversible. Le glaucome est fréquemment lié à une pression i anormalement élevée dans l'oeil, à une pression intraoculaire élevée (PIO) en raison de l'obstruction ou du mauvais fonctionnement des systèmes de drainage de l'humeur aqueuse dans la partie antérieure de l'œil. Les médicaments actuels visent à réduire la PIO afin de ralentir la progression de la pathologie. Il est généralement admis que chaque réduction d'un mmHg de PIO entraîne une réduction du risque de la progression du glaucome à angle ouvert d'environ 10 à 20%. Un grand nombre de collyres disponibles sur le marché ont pour fonction, soit de réduire la quantité de fluide produite par l'œil, soit d'améliorer son écoulement hors de l'œil. Près de la moitié de tous les patients atteints de glaucome à angle ouvert doivent utiliser plusieurs médicaments pour abaisser leur PIO au niveau de pression souhaité auquel la perte de vision peut être réduite ou enrayée. Le recours à plusieurs

médicaments pour abaisser la PIO d'un patient au niveau souhaité souligne le besoin de traitements plus efficaces.

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

En 2020, les ventes mondiales des traitements ciblant le glaucome s'élevaient à 6,0 milliards de dollars, sur les 24,3 milliards de dollars du marché mondial des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, les ventes de traitements ciblant le glaucome ont totalisé 3,0 milliards de dollars en 2020, ou 27% des 11,1 milliards de dollars du marché américain des médicaments ophtalmiques. Aux Etats-Unis, 1,4 milliards de dollars, soit environ 50%, des ventes de médicaments ciblant le glaucome étaient des ventes d'analogues de prostaglandine, dont près de 90% étaient des produits de spécialité LUMIGAN et TRAVATAN Z. Plus de 70% des prescriptions d'analogues de prostaglandine correspondent à des génériques du latanoprost. Dans les traitements standards aux Etats-Unis, les analogues de prostaglandine sont actuellement utilisés comme pharmacothérapie de première ligne.

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

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

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

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

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

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

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

Pour les patients dont le glaucome n'est pas bien contrôlé avec un seul collyre d'analogue de prostaglandine, des thérapies d'appoint sont prescrites en plus des analogues de prostaglandine sous forme de second, troisième et quatrième collyres. Les thérapies d'appoint incluent des bêtabloquants, des alpha-agonistes, des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, des inhibiteurs de la rho kinase ou leurs combinaisons à doses fixes. À mesure que le nombre de médicaments augmente, l'observance par le patient diminue et, par conséquent, une opportunité pour des traitements efficaces en une unique administration demeure. Les ventes totales de traitements d'appoint ont représenté un montant d'environ 1,6 milliard de dollars des 3,0 milliards de dollars de ventes de traitements ciblant le glaucome en 2020.

Selon la Société, 3,5% de la population mondiale entre 40 et 80 ans seraient actuellement affectés par les formes les plus courantes du glaucome et en 2020 environ 34,5 millions de prescriptions pour des médicaments traitant le glaucome ont été générés aux États-Unis.

Portefeuille de candidats médicaments

NCX 470 – principal candidat médicament de Nicox

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicox a eu une réunion de fin de phase 2 positive avec la FDA américaine au cours de laquelle ont été convenus le design du programme de phase 3 pour le NCX 470 ainsi que les plans de développement et études non cliniques nécessaires à la soumission d'une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis.

En juin 2020, Nicox a initié aux Etats-Unis la première étude clinique de phase 3, l'étude Mont Blanc, qui vise à évaluer le NCX 470 pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'étude Mont Blanc est une étude internationale, en double insu, d'une durée de 3 mois, en groupes parallèles, qui vise à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. La dose 0,1% de NCX 470 a été sélectionnée à l'issue de l'étape adaptative de design initiale de l'étude clinique qui comprenait également la dose 0,65% de NCX 470. L'évaluation de l'efficacité primaire est basée sur la PIO aux temps d'évaluation 8h00 et 16h00 à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois. Environ 670 patients devraient être randomisés au cours de l'étude Mont Blanc dans approximativement

50 sites cliniques aux Etats-Unis et dans un site clinique en Chine. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023.

En novembre 2020, Nicox a initié la deuxième étude clinique de phase 3, l'étude Denali, financée à parts égales par Nicox et Ocumension, son partenaire exclusif chinois. La partie chinoise de l'étude Denali a été initiée en décembre 2021. L'étude Denali d'une durée de 12 mois (mesure principale d'efficacité à 3 mois), vise également à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% par rapport à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005% pour la réduction de la PIO chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Dans cette étude, qui comprend également une étude de la sécurité à long terme, environ 670 patients devraient être randomisés dans approximativement 60 sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, avec environ 80% des patients recrutés aux Etats-Unis et les 20% restants en Chine. L'étude Denali ainsi que l'étude Mont Blanc ont été conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chineet fourniront également des données aux pays acceptant le même ensemble de données cliniques pour approbation. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

Etude de marché sur le NCX 470

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

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

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

que le produit potentiel basé sur Mercury-1 ROCKLATAN mais avec une sécurité et une tolérabilité sur ROCKLATAN avait un revenu potentiel net maximum aux Etats-Unis de 310 millions de dollars (35% des parts du marché des médicaments de première ligne vendus sous marques) et que le profil basé sur une supériorité de 2 mmHg ou plus sur le latanoprost avait un revenu potentiel net maximum aux Etats-Unis de 540 millions de dollars (60% des parts du marché des médicaments de première ligne vendus sous marques). Les prévisions ci-dessus incluent des estimations de croissance future du marché et supposent qu'un niveau de remboursement adéquat existe.

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

Etudes non cliniques sur le NCX 470

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

Etudes non cliniques exploratoires sur le NCX 470

Des études exploratoires dans un modèle non clinique de lésions de cellules rétiniennes induites par l'endothéline-1 (ET-1) ont étudié les effets protecteurs potentiels du NCX 470 sur la rétine et la tête du nerf optique. Les données obtenues suggèrent que le NCX 470 améliore la perfusion oculaire et la fonction rétinienne dans des yeux lésés par rapport au groupe témoin et que, par conséquent, le NCX 470 pourrait avoir des effets thérapeutiques en plus de réduire la pression intraoculaire. Des expériences non cliniques ont été réalisées pour déterminer l'effet du NCX 470 sur la réactivité vasculaire oculaire et la fonction rétinienne après une administration oculaire topique répétée dans un modèle bien défini de lésion d'ischémie/reperfusion du nerf optique chez le lapin induite par l'ET-1. Pendant deux semaines, l'ET-1 seul a été administré deux fois par semaine, puis concomitamment avec le NCX 470 ou avec un groupe témoin pendant 4 semaines supplémentaires. La dose d'ET-1 administrée deux fois par semaine a augmenté la résistance au flux sanguin de l'artère ophtalmique après une période de deux semaines ($p<0,05$ par rapport à la valeur de base), et cette augmentation de la résistance a persisté au cours des quatre semaines suivantes dans le groupe avec ET-1 et le groupe témoin, atteignant environ 40 % de la valeur de base à la semaine 6. Cet effet négatif a été significativement inversé pour les yeux traités avec le NCX 470 à 0,1% deux fois par jour ($p<0,05$ par rapport au groupe témoin) à la semaine 6. De plus, la dose d'ET-1 a entraîné une diminution marquée des réponses des photorécepteurs, qui s'est poursuivie

pour les yeux traités avec le groupe témoin. La diminution a été presque complètement inversée à la semaine 6 pour les yeux traités avec le NCX 470 ($p<0,05$ par rapport au groupe témoin).

NCX 4251

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

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

À propos de la séchereresse oculaire

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

Le marché de la sécheresse oculaire comprend à la fois des produits délivrés sur ordonnance à usage chronique et à court terme et une part importante de produits délivrés sans ordonnance, principalement des larmes artificielles. Le marché mondial estimé du traitement de la sécheresse oculaire représente plus de 5 milliards de dollars. Le marché américain des prescriptions de produits pour la sécheresse oculaire en 2021 était estimé à 8,4 millions de prescriptions pour une valeur de 3,8 milliards de dollars (source Bloomberg).

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

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

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

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

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

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

Résumé de l'étude clinique de phase 2 Danube

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

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

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

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

Etude clinique de phase 2b Mississippi

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

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

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

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

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

Des résultats *post hoc* positifs dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi suggèrent une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction des symptômes de sécheresse oculaire dans un sous-groupe de patients. Les analyses *post hoc* ont identifié un sous-groupe de patients (123 sur 224 patients) présentant des scores de la valeur de base ≥2,0 sur une échelle de 0 (aucun) à 4 (sévère) pour un signe clé de la sécheresse oculaire, la coloration à la fluorescéine de la partie inférieure de la cornée. Dans ce groupe de patients, l'analyse a montré une différence statistiquement significative par rapport au groupe témoin pour le changement par rapport à la valeur de base des scores de sécheresse oculaire qui ont été évalués par une échelle visuelle analogique (Visual Analog Scale) au Jour 8 (p=0,0085), au Jour 11 (p=0,0020) et au Jour 15 (p<0,0016). Des différences statistiquement significatives par rapport au placebo ont également été observées pour

d'autres symptômes de la sécheresse oculaire (photophobie, vision floue, sensation de brûlure/picotement, sensation de présence d'un corps étranger, démangeaisons et douleurs oculaires) à tous les temps d'évaluation du traitement (Jour 8, Jour 11 et Jour 15). Pour certains symptômes, les effets du traitement ont perduré jusqu'à deux semaines après la fin du traitement. Au Jour 15, la différence dans la réduction par rapport à la valeur de base dans la coloration à la fluorescéine de la partie inférieure de la cornée a atteint une valeur p de 0,0524 qui, selon nous, pourrait atteindre une signification statistique avec une population de patients plus importante.

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

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

Nicox concentre ses efforts en matière de recherche sur des pathologies oculaires dans lesquelles l'oxyde nitrique (NO) pourrait jouer un rôle majeur dans le contrôle de la PIO. La plateforme de recherche de Nicox a produit des composés donneurs de NO, VYZULTA et NCX 470. VYZULTA a démontré, dans une étude clinique randomisée, une réduction de la PIO plus importante que celle observée avec le composé parent analogue de prostaglandine (PGA). Cet effet pourrait être dû à une réduction de la PIO supplémentaire provoquée par le mécanisme d'action donneur de NO. Les connaissances clé acquises de nos recherches sur les donneurs de NO purs sont appliquées à des groupements donneurs de NO liés à d'autres composés de classes thérapeutiques différentes, non PGAs, dans le but de renforcer les effets modulés par le NO. Le NCX 1728, un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO, est le premier de cette nouvelle classe (non apparentée aux analogues de prostaglandines) avec des effets de réduction de la PIO modulés par le NO qui sont renforcés et prolongés par l'action concomitante, dans la même molécule, de l'inhibition de l'activité de la phosphodiestérase-5 (PDE-5). Il a été démontré que l'inhibition de la PDE-5 renforce l'efficacité et la durée des effets modulés par le NO. Cette classe de composés a le potentiel d'un développement dans la réduction de la PIO et dans certaines maladies de la rétine. Une optimisation des formulations ophtalmiques du NCX 1728 est en cours avant d'initier les tests formels préalables nécessaires au dépôt d'un dossier d'Investigational New Drug (IND). Le NCX 1741, un analogue du NCX 1728 et candidat de Nicox au développement, a démontré une réduction de la PIO de façon similaire au travoprost chez les primates non humains, avec un délai d'action plus rapide. Le travoprost est un analogue de prostaglandine, une classe de molécules considérée comme le traitement de référence pour la réduction de la PIO chez l'homme.

Produits licenciés commercialisés

VYZULTA®

Présentation générale

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

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

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

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

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

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

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

Avec VYZULTA, une pigmentation accrue de l'iris et de la paupière peuvent survenir, la pigmentation de l'iris pouvant devenir permanente. Des modifications progressives des cils, dont une augmentation du nombre de cils, un allongement ou une réduction de la taille des cils, peuvent intervenir mais sont

généralement réversibles après l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents observés sont des hyperémies conjonctivales, des irritations oculaires, des douleurs oculaires et des douleurs à l'instillation.

ZERVIATE®

Présentation générale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

À propos de la conjonctivite allergique

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

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

Programme licencié non principal

Naproxcinod

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

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

d'emploi à long terme du produit. La Société ne prévoit plus de développer le naproxcinod dans l'arthrose.

5.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle

5.2.1 Principaux accords de collaboration

Bausch + Lomb

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

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

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

Suite à l'approbation de VYZULTA par la FDA américaine en novembre 2017, Nicox a reçu 17,5 millions de dollars de la part de Bausch + Lomb et a versé 15 millions de dollars à Pfizer selon les termes de l'accord signé en 2009. En mars 2018, Nicox et Bausch + Lomb ont amendé le contrat signé en 2010. L'amendement prévoit qu'à compter du 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. Ces redevances pourraient se poursuivre jusqu'en 2030 aux États-Unis, sous réserve d'une extension de la durée du brevet, et au-delà de 2030 dans d'autres pays, en fonction de la date de lancement de VYZULTA. De plus, le montant des paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 millions de dollars, répartis entre les trois paiements d'étape existants correspondant à des montants croissants de ventes nettes. Le premier montant additionnel sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant annuel de ventes nettes de 300 millions de dollars et le dernier montant sera ajouté au paiement d'étape qui serait dû à l'atteinte d'un montant de ventes nettes de 700 millions de dollars. En conséquence, le montant total des paiements d'étape potentiels dus à Nicox a été augmenté, passant de 145 millions de dollars à 165 millions de dollars. Nicox est éligible à recevoir un paiement d'étape d'un montant de 5 millions de dollars net (montant de 20 millions de dollars avant déduction des paiements dus à Pfizer) lors de l'atteinte de ventes nettes de

VYZULTA de 100 millions de dollars et reçoit des redevances nettes de Bausch + Lomb entre 6% et 12% après déduction des paiements dus à Pfizer selon les termes de l'accord conclu en 2009 par lequel Nicox a récupéré les droits sur le latanoprostène bunod.

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

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

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

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

Eyevance Pharmaceuticals LLC

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

Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu d'Eyevance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017 et un paiement d'étape de 3 millions de dollars en juillet 2019 suite à la réalisation par Nicox d'activités règlementaires et de fabrication sous sa responsabilité. De plus, Nicox pourrait recevoir d'Eyevance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8% à 15%,en fonction

des futures ventes nettes de ZERVIATE. Nicox est aussi engagée à payer à Eyevance une somme d'un montant de 469 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui ont résulté d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette somme est directement déduite du paiement des redevances à Nicox.

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

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

Fera Pharmaceuticals

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

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

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

intellectuelle relatifs au produit, et l'ensemble des données (notamment cliniques, non cliniques, réglementaires, de formulation et de commercialisation) seront attribuées à Nicox ou lui seront octroyées par licence (si l'attribution n'est pas possible).

ITROM Pharmaceutical group

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

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

Laboratorios Grin

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

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

Ocumension Therapeutics

En décembre 2018, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan ou le marché chinois. Deux études cliniques de phase 3 Mont Blanc et Denali pour le NCX 470 sont actuellement menées et sont conçues afin de se conformer aux exigences réglementaires pour des études de sécurité et d'efficacité de phase 3 pour des soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Les études fourniront également des données aux pays acceptant le même ensemble de données cliniques pour approbation. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants

des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Nicox a reçu d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et est éligible à recevoir un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque Nicox initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. Nicox est également éligible à recevoir des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes. Cependant, l'accord de licence a été amendé en mars 2020. Ocumension a payé à Nicox un montant de 15 millions d'euros (au lieu de l'ensemble des paiements d'étape du contrat original), a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et paiera 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 Denali, étude conjointe Nicox-Ocumension, dans le glaucome pour le NCX 470. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels et limités de ce paiement pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

En mars 2019, Nicox a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation sur le marché chinois de son produit, ZERVIATE® pour le traitement des conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE, à leurs frais, dans le territoire précité. En mars 2020, Nicox a amendé avec Ocumension Therapeutics cet accord de concession de licence allouant à Ocumension les droits exclusifs de ZERVIATE étendus à la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. Selon les termes d'un nouvel amendement à l'accord conclu en juillet 2021, Ocumension a effectué un paiement à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Nicox est toujours éligible à recevoir d'Ocumension les mêmes paiements d'étape liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre jusqu'à 17 millions d'euros ainsi que des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE. Les autres termes de l'accord original restent inchangés. Toutes les activités de développement sont supervisées par un Comité de Gouvernance Conjoint comprenant des représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable de toutes les activités à ses propres frais. Une étude clinique de phase 3 pour le ZERVIATEen Chine a été achevée pour une soumission d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

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

Pfizer

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

Samil Pharmaceutical

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

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

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

5.2.2 Autres accords de licence

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

5.2.3 Fabrication et approvisionnement

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

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

5.3 Brevets

5.3.1 Politique de protection de la propriété industrielle

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

Les activités de Nicox dépendent de sa propriété intellectuelle et sont soumises aux risques associés à la protection incertaine assurée par les brevets et autres droits de propriété intellectuelle. La position des sociétés pharmaceutiques comme Nicox dans le domaine des brevets est très incertaine et implique des problématiques juridiques, scientifiques et factuelles extrêmement complexes. De plus, la couverture revendiquée dans une demande de brevet peut être réduite de manière significative avant la délivrance de ce dernier et sa portée peut être réinterprétée une fois le brevet délivré. En conséquence, il se peut que Nicox ne parvienne pas à obtenir ou maintenir une protection par brevet adéquate pour l'un de ses produits en développement. La Société ne peut prévoir si les demandes de brevet actuellement en cours donneront lieu à la délivrance effective de brevets dans toute juridiction ciblée, ni si les revendications des brevets délivrés offriront une protection suffisante contre la concurrence. Tout brevet détenu par la Société peut être contesté, contourné ou invalidé par des tiers. Le lecteur est invité à se référer à la section 3 « facteurs de risques » du présent document d'enregistrement universel traitant des facteurs de risque liés à la protection incertaine procurée par les brevets et les autres droits de propriété intellectuelle.

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

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

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

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

Au 31 décembre 2021, le portefeuille de brevets de Nicox comprenait 358 brevets délivrés, 96 demandes de brevets en instance et 8 demandes de brevets dans le cadre du *Patent Cooperation Treaty* (PCT). Aux États-Unis, le portefeuille de brevets de Nicox comprend 46 brevets délivrés et 9 demandes de brevets. De plus, 18 brevets européens ont été délivrés par l'Office Européen des Brevets (OEB) et validés dans les principaux pays européens, et 8 demandes de brevets européens sont en cours d'examen auprès de l'OEB.

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

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

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016. Le 13 juillet 2018, l'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré.

Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018. En mars 2019, Nicox a déposé sa déclaration d'appel. La procédure orale d'appel devant la chambre des recours est prévue le 5 juillet 2022.

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

ZERVIATE est protégé aux États-Unis par 4 brevets expirant en 2030 et 2032. Le 5 janvier 2022, l'Office Européen des Brevets (OEB) a délivré un brevet européen qui couvre ZERVIATE jusqu'en 2030.

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

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

En juillet 2020, Nicox a déposé une demande de brevet PCT et des demandes de brevet nationales aux Etats-Unis, en Europe (EPC), en Chine, au Japon, à Taiwan et en Argentine couvrant le procédé de préparation de la formulation du NCX 4251 et la formulation de NCX 4251 comme produit. Les brevets européen et japonais ont été délivrés, apportant une couverture pour le NCX 4251 jusqu'en 2040. Si un brevet de la même famille de brevets est délivré, il assurera une couverture par brevet mondiale jusqu'en 2040.

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

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

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

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

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

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

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

Ci-dessous sont listées les différentes familles de brevets détenues par la Société au 31 décembre 2021. Pour chaque famille de brevets, un tableau reprend les différents membres de la famille en vigueur, par pays, avec la date d'expiration maximale possible sous réserve du paiement régulier des redevances de maintien en vigueur et l'absence de remise en cause de la validité du brevet concerné.

VYZULTA™ (latanoprostène bunod)

Nom de la famille de brevets : DERIVES DE PROSTAGLANDINES

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

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

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

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

(#) EP 1 704 141 a été validé dans 36 états membres de l'European Patent Convention (EPC). Le 23 novembre 2016, Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive.

L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.
La date plaidoirie en appel est fixée au 5 juillet 2022
En décembre 2017, une demande d'extension de la protection (PTE, Patent Term Extension) a été demandée pour US 7,273,946, US 8,058,467 et US 7,629,345.
En mars 2021, l'Office Américain des Brevets et des Marques (*United States Patent and Trademark* (USPTO)) a confirmé que les brevets sont éligibles à une extension de la durée de protection.

ZERVIATE® (cétirizine)

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

Statut du brevet	Territoire		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Etats-Unis	US 9,254,286^	15-mars-2010	9-fév-2016	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^	10-mars-2017	12-juin-2018	15-mars-2030
	Japon	JP 6 033 677	15-mars-2010	04-nov-2016	15-mars-2030
		JP 6 144 393	12-août-2016	19-mai-2017	15-mars-2030
		JP 6 893 573	13-mai-2020	3-juin-2021	15-mars-2030
	Europe	CA 2 755 679	15-mars-2010	12-sept-2017	15-mars-2030
En cours **d'examen**	Etats-Unis	US 2020/0405711	11-sept-2020		15-mars-2030

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

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

NCX 470 (bimatoprost donneur d'oxyde nitrique)

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

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

Le NCX 470 est spécifiquement divulgué et revendiqué.

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoire		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe#	EP 2 274 279	11-mai-2009	31-juillet-2013	11-mai-2029
	Etats-Unis	US 8,101,658	11-mai-2009	24-jan-2012	11-mai-2029
	Japon	JP 5 401 540	11-mai-2009	01-nov-2013	11-mai-2029
	Chine	CN102099330	11-mai-2009	30-avril-2014	11-mai-2029
	4 autres pays		11-mai-2009	2015-2019	11-mai-2029

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

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

NCX 470 formulation du collyre

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

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

Titulaire du brevet : Nicox SA

Statut du brevet	Territoires		Date de dépôt	Date de délivrance	Date d'expiration*
Délivré	Europe#	EP 3 583 788#	10-juillet-2019	28-oct-2020	10-juillet-2039
	Etats-Unis	US 10,688,073	10-juillet-2019	23-juin-2020	10-juillet-2039
	Etats-Unis	US 11,020,368	11-mars-2020	01-juin-2021	10-juillet-2030
	Japon	JP 6672512	10-juillet 2019	6-mars-2020	10-juillet-2039
	Chine	CN 110237031	10-juillet-2019	11-février-2022	10-juillet-2022
En cours d'examen	Europe	EP3718535	29-avril-2020	-	10-juillet-2039
	Etats-Unis	US 2020/0206176	11-mars-2020	-	10-juillet-2039
	Chine	CN 111249228A	4-mars-2020	-	10-juillet-2039
	Japon	JP 2020-105201A	4-mars-2020	-	10-juillet-2039
	18 autres pays		10-juillet-2019	-	10-juillet-2039

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

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

En février 2019, Nicox a déposé une demande de brevet PCT (*Patent Cooperation Treaty*) et des demandes de brevet nationales à Taiwan et en Argentine couvrant le procédé industriel de synthèse du NCX 470. Cette famille de brevets, si elle est accordée, apporterait une couverture par brevet mondial jusqu'en 2039. En Europe, un brevet a été accordé le 30 septembre 2020 et validé dans 16 états membres de l'*European Patent Convention* (EPC).

En 2021, Nicox a déposé une demande de brevet PCT couvrant les améliorations du procédé industriel de synthèse du NCX 470. Cette famille de brevet, si elle est accordée, apporterait une couverture par brevet jusqu'en 2041.

NCX 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin)

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

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

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

NCX 4251 (propionate de fluticasone nanocristallin)

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

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

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

NCX 4280 (précédemment AC-120)

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

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

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

Titulaire du brevet : Nicox Ophthalmics Inc

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

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

Protection pour d'autres composés donneurs d'oxyde nitrique

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

5.4 Evènements importants

5.4.1 Evènements importants depuis le 1er janvier 2021

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier concernant Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2020 ainsi que les points d'inflexion clé attendus en 2021. Au 31 décembre 2020, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €47,8 millions contre €28,0 millions au 31 décembre 2019 et €42,2 millions au 30 septembre 2020. Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2020 était de €5,8 millions (constitué de €0.3 million de paiements de redevances et de €5.5 millions de paiements d'étape provenant des €14.0 millions versés par Ocumension en mars 2020 et comptabilisés initialement en produits différés conformément aux principes comptables). Le chiffre d'affaire net pour le quatrième trimestre 2019 était de 0,6 million et était constitué entièrement de paiements de redevances. Le chiffre d'affaire net de l'année 2020 était de €8,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €6,5 millions provenant de licences), contre €6.9 millions (€2.1 millions de redevances nettes, €4.8 millions provenant de licences) pour l'année

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

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

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

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

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

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

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

Nicox a annoncé avoir amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1er février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant

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

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

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

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

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

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

Nicox a annoncé que son partenaire licencié exclusif aux Etats-Unis, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale détenue à 100% par Santen Pharmaceutical Co., Ltd, a conclu un partenariat avec Hikma Pharmaceuticals pour la co-promotion de ZERVIATE® indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Hikma sera responsable de la promotion de ZERVIATE auprès de professionnels de santé américains non spécialistes du domaine de la santé oculaire. Toutes les ventes continueront d'être enregistrées par Eyevance et

génèreront des redevances pour Nicox. Hikma dispose de capacités commerciales solides et bien établies aux États-Unis avec des visiteurs médicaux présents dans tout le pays répondant aux besoins des médecins généralistes. Hikma est l'une des 10 premières sociétés de produits pharmaceutiques génériques aux Etats-Unis qui développe, fabrique et distribue une large gamme de médicaments génériques de marque et de génériques pour ses clients et partenaires. Eyevance continuera de promouvoir ZERVIATE aux États-Unis auprès des professionnels de santé oculaire, ophtalmologistes et optométristes. Nicox et Eyevance sont liés par un accord de licence pour la commercialisation de ZERVIATE aux États-Unis, où le produit est sur le marché depuis mars 2020.

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

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

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_FY2020Results_PR_20210301_F-4.pdf

Nicox a annoncé les résultats financiers et opérationnels de Nicox et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour l'exercice clos le 31 décembre 2020, arrêtés par le Conseil d'administration le 26 février 2021, et fait un point sur les prochaines étapes clé pour 2021. Le chiffre d'affaire net sur l'ensemble de l'année 2020 s'est élevé à €12,9 millions (€2,4 millions de redevances nettes, €10,5 millions de paiements d'étape dans le cadre de partenariats), contre, pour l'année 2019, €6,9 millions (€2,1 millions de redevances nettes, €4,8 millions de paiements d'étape et de paiements liés à la signature de partenariats). Le chiffre d'affaires net a été révisé à la hausse par rapport à celui publié dans le résumé financier du quatrième trimestre 2020 en raison d'un ajustement comptable reflétant un élément sans impact sur la trésorerie concernant des produits différés reçus d'Ocumension en

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

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

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

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

5 mars 2021 Nicox : Assemblées Générales Ordinaire et Extraordinaire 2021

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

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR__NCX470MontBlanc50PercentEnrollment_PR_20210323_F.pdf

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

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

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

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

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

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

Bausch Health Companies Inc. ("Bausch Health" ou la "Société"), Bausch + Lomb, leader mondial en santé oculaire, et Nicox, société internationale spécialisée en ophtalmologie, annoncent aujourd'hui l'approbation réglementaire de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024% par le Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária). VYZULTA est indiqué pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire aux Etats-Unis et dans d'autres territoires pour la même indication.VYZULTA est désormais approuvé dans dix marchés : l'Argentine, le Brésil, le Canada, la Colombie, la Corée du Sud, les États-Unis, Hong Kong, le Mexique, Taiwan et l'Ukraine.

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_Q1-2021-Results-PR_201210419_F.pdf

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

Au 31 mars 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €42,0 millions contre €47,8 millions au 31 décembre 2020. Le chiffre d'affaire net3 pour le premier trimestre 2021 était de €0,6 million (entièrement

constitué de paiements de redevances nettes). Le chiffre d'affaire net pour le premier trimestre 2020 était de1,7 million (constitué de 0,7 million de paiements de redevances nettes). Au 31 mars 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €17,8 millions, composée de €15,8 millions sous la forme d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et de prêts garantis par l'Etat d'un montant total de €2,0 millions avec la Société Générale et le LCL, accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA aux Etats-Unis a augmenté de 10,6% au premier trimestre 2021 par rapport au premier trimestre 2020. Le nombre de prescriptions de ZERVIATE aux Etats-Unis a augmenté de 29,1% au premier trimestre 2021 par rapport au quatrième trimestre 2020. ZERVIATE est commercialisé aux Etats-Unis depuis mars 2020 par le partenaire américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals. Eyevance a conclu un partenariat avec Hikma Pharmaceuticals pour la co-promotion de ZERVIATE aux Etats-Unis. Hikma sera responsable de la promotion de ZERVIATE auprès de professionnels de santé américains non spécialistes du domaine de la santé oculaire. Toutes les ventes continueront d'être enregistrées par Eyevance et génèreront des redevances pour Nicox. Les premiers résultats pour l'étude clinique de phase 3 Denali sur le NCX 470 sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2022. • Bausch + Lomb prévoit le lancement commercial de VYZULTA® (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, à Taiwan en 2021 et en Corée du Sud en 2022.

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

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

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_NCX4251-Mississippi-50-Percent-PR_20210423_F1.pdf

Nicox a annoncé que 102 patients sur un objectif de 200 ont été randomisés dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi pour le NCX 4251 dans la blépharite. Les

premiers résultats sont actuellement attendus au quatrième trimestre 2021, dans les délais prévus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_NCX4251-Mississippi-100-Percent-PR_20210601_F.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_VYZULTAUnitedArabEmiratesApprovalJune2021PR_20210625_F.pdf

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicox a annoncé qu'un amendement à l'accord de licence a été conclu en mars 2019 avec Ocumension Therapeutics lui concédant les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. En conséquence, Ocumension effectuera un paiement immédiat à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Par ailleurs, certains droits non financiers ont été amendés. Nicox reste éligible à des paiements d'étape inchangés liés aux ventes d'un montant pouvant atteindre 17,2 millions de dollars, ainsi qu'à des redevances échelonnées de 5% à 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE.

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

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

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_Q2-2021-Results-PR-_-20210716_F.pdf

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier de Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le deuxième trimestre 2021. La Société a également fait un point sur sa stratégie et présente les points clé d'inflexion de valeur attendus. Au 30 juin 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €36,5 millions contre €42,0 millions au 31 mars 2020 et 47,8 millions d'euros au 31 décembre 2020. La trésorerie au 30 juin 2021 est suffisante pour faire face aux besoins de trésorerie de la Société pour les douze prochains mois. Le chiffre d'affaires net pour le deuxième trimestre 2021 était de €0,7 million (dont €0,6 millions de paiements de redevances nettes). Le chiffre d'affaire net pour le premier trimestre 2020 était de €0,6 million (entièrement constitué de paiements de redevances nettes). Au 30 juin 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,0 millions, composée pour €16,0 millions d'un financement obligataire avec Kreos Capital signé en janvier 2019 et pour €2,0 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et souscrits auprès de la Société Générale et de LCL. Le nombre total de prescriptions de VYZULTA® aux Etats-Unis a augmenté de 21% au deuxième trimestre 2021 par rapport au deuxième trimestre 2020. L'augmentation des revenus correspondante a été plus faible en raison de considérations de prix dans le remboursement. Le nombre de prescriptions de ZERVIATE® aux Etats-Unis a augmenté de 712% au deuxième trimestre 2021 par rapport au deuxième trimestre 2020.

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_NCX-4251-Mississippi-results-PR-_F1_20210923.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_H1-2021-results-PR_20210927_F1.pdf

Nicox a publié les résultats financiers de Nicox SA et de ses filiales (le "Groupe Nicox") pour les six premiers mois de l'année 2021, fait le point de ses activités récentes et de l'avancement de ses programmes clé. Le chiffre d'affaires net pour le premier semestre 2021 s'est élevé à €1,3 millions (incluant €1,2 millions de paiements de redevances) contre €2,4 millions pour le premier semestre 2020 (dont €1,4 millions de paiements de redevances). Les dépenses opérationnelles pour le premier semestre 2021 se sont élevées à 13,3 millions contre €10,2 millions pour le premier semestre 2020. Le Groupe Nicox a enregistré une perte nette de €11,7 millions pour les six premiers mois de l'année 2021 contre une perte nette de €14,6 millions au cours de la même période de 2020. Au 30 juin 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €36,5 millions contre €42,0 millions au 31 mars 2021 et 47,2 millions d'euros au 31 décembre 2020. La Société dispose de 12 mois de trésorerie, sur la base du seul développement du NCX 470. Au 30 juin 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,0 millions, incluant €16,0 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. En ce qui concerne le NCX 470 dans le glaucome, le calendrier de soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA américaine, qui est déterminé par les résultats attendus fin 2023, de l'étude clinique de phase 3 Denali en cours, demeure inchangé. Dans le contexte de l'impact de la COVID-19 sur le recrutement, la Société a reporté par prudence la date attendue des premiers résultats de la première étude clinique de phase 3 Mont Blanc.

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

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

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

4 octobre 2021 Nicox : nouveau site internet

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-website-launch-_20211004_F.pdf

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

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_Q3-2021-Results-PR-_-20211019_F.pdf

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier de Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le troisième trimestre 2021 ainsi que les points clé d'inflexion de valeur attendus. Au 30 septembre 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €32,7 millions contre €36,5 millions au 30 juin 2021 et 47,2 millions d'euros au 31 décembre 2020. La Société dispose de 12 mois de trésorerie sur la base du seul développement du NCX 470. Le chiffre d'affaire net pour le troisième trimestre 2021 était de €2,4 millions (dont €0,7 million de paiements de redevances nettes et €1,7 million de paiements relatifs à la conclusion d'accords de licence). Le chiffre d'affaire net pour le troisième trimestre 2020 était de €0,8 million (constitué de paiements de redevances nettes et de paiements pour la conclusion d'accords de licence dans des marchés secondaires). Au 30 septembre 2021, le groupe Nicox avait une dette financière de €18,1 millions, incluant €16,1 millions de financement obligataire conclu avec Kreos Capital en janvier 2019 et €2 millions de prêts garantis par l'Etat accordés en août 2020 dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Le nombre total de

prescriptions de VYZULTA® aux Etats-Unis a augmenté de 35% au troisième trimestre 2021 par rapport au troisième trimestre 2020 et le nombre total de prescriptions de ZERVIATE® a augmenté de 213% pour la même période.

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR-_NCX-4251-EU-patent-grant2040_PR_-20211117_F.pdf

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

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

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

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

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

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

Nicox a annoncé une levée de fonds réalisée par une augmentation de capital de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles, assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 5 100 000 nouvelles actions ordinaires supplémentaires, au prix de 2,50 euros par action assortie d'un bon de souscription d'action exerçable à un prix de 3,21 euros. Le produit brut attendu de cette levée de fonds est de 15 millions d'euros, environ 13,7 millions d'euros net, sans tenir compte de l'exercice éventuel des bons de souscription associés. Par ailleurs, le contrat de financement obligataire avec Kreos Capital, d'un montant initial de 20

millions d'euros, a été amendé pour étendre, pour 70% de la dette en cours, la période durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts et prolonger sa durée jusqu'à 24 mois. Une partie du solde de la dette deviendra convertible, selon les modalités précisées ci-dessous. L'avenant au contrat Kreos permet à la Société de diminuer sa consommation de trésorerie au cours des deux prochaines années de 10,4 millions d'euros par rapport au contrat précédent grâce au décalage du remboursement du principal de l'emprunt. Sans tenir compte de ces financements, la Société estime avoir à ce jour, un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie pour les douze prochains mois. Le produit de ce placement privé et la restructuration du financement obligataire avec Kreos devraient lui permettre d'étendre son horizon de liquidité, sur la base du seul développement du NCX 470, jusqu'au quatrième trimestre 2023. Le calcul n'inclut pas le produit potentiel de l'exercice des bons de souscription du placement privé (exercice sur lequel la Société n'a pas d'influence). Le produit brut supplémentaire pourrait atteindre 16,4 millions d'euros si ces bons étaient exercés dans leur totalité.

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

https://www.nicox.com/wp-content/uploads/FR_-2020-URD-amendment-_20211209_F1.pdf

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

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

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

Un prospectus d'admission, composé du Document d'Enregistrement Universel, rapport financier annuel et rapport de gestion 2020 , de son amendement et d'une Note d'Opération, a été approuvé par l'Autorité des marchés financiers le 9 décembre 2021 sous le numéro 21-523 et est disponible sur le site internet de Nicox sous la section "Informations réglementées".

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

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

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

Caroline du Nord, Etats-Unis, au sein de la filiale américaine de Nicox, Nicox Ophthalmics Inc.

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

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

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

Evènements importants depuis le 1er janvier 2022

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

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

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

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

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

Nicox a présenté les principales activités et un résumé financier pour Nicox SA et ses filiales (le "groupe Nicox") pour le quatrième trimestre 2021 ainsi que les points clé d'inflexion de valeur attendus. Au 31 décembre 2021, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de €41,9 millions contre €32,7 millions au 30 septembre 2021 et €47,2 millions au 31 décembre 2020. La Société

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

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

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

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

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

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

Nicox a annoncé que le développement futur du NCX 4251 sera axé sur la sécheresse oculaire. Cette décision fait suite à des résultats post hoc encourageants de l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 et à une réunion

positive avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine. Les résultats, annoncés le 30 novembre 2021, suggèrent une efficacité du NCX 4251, suspension ophtalmique de propionate de fluticasone à 0,1% administrée une fois par jour dans la réduction de symptômes de sécheresse oculaire, chez des patients présentant un score plus élevé pour un signe clé de la sécheresse oculaire. La Société est en train de finaliser le protocole de la prochaine étude clinique avec ses consultants et prévoit d'initier la prochaine étude clinique en 2023.

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicox a fait un point sur les approbations et la commercialisation de VYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024%, licencié exclusivement par Nicox au niveau mondial à Bausch + Lomb, une société leader mondial en santé oculaire de Bausch Health Companies Inc. Au 31 décembre 2021, VYZULTA était commercialisé dans 7 territoires : Etats-Unis (2017), Canada (2019), Argentine (2020), Mexique (2020), Hong Kong (2020), Taiwan (2021) et Ukraine (2021). VYZULTA est également approuvé dans 9 autres pays : Brésil, Colombie, Jordanie, Qatar, Singapour, Corée du Sud, Thailande, Turquie et Emirats arabes unis.

VYZULTA est indiqué aux Etats-Unis pour la réduction de la pression intraoculaire chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Bausch + Lomb poursuit la soumission de demandes réglementaires dans des territoires où les données cliniques de l'approbation de mise sur le marché américain peuvent être utilisées pour une approbation par les autorités réglementaires de ces pays.1er mars 2022 Nicox : Ocumension, partenaire licencié de Nicox, obtient des résultats positifs dans l'étude clinique chinoise sur ZERVIATE®

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

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

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

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

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

naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

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

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

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

5.5 Concurrence

5.5.1 Présentation générale

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

Les concurrents potentiels de Nicox sont les grandes sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie, les sociétés spécialisées en pharmaceutique et en médicaments génériques. Les autres concurrents potentiels sont les institutions universitaires, les agences gouvernementales et d'autres institutions publiques ou privées qui font de la recherche, déposent des brevets et mettent en place des accords de

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

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

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

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

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

Nicox, pour créer une formulation différente en utilisant un autre processus de fabrication qui ne serait pas protégé par les brevets ou les dépôts de brevets de la Société, Nicox serait très probablement dans l'incapacité de les empêcher de fabriquer et de commercialiser.

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

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

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

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

- *Glaukos* mène un développement clinique actuellement en étude de phase 3 de l'insert ou de l'implant iDose, un insert métallique non biodégradable placé à l'avant de l'œil au cours d'une intervention chirurgicale au bloc opératoire, et qui libère du travoprost.
- *Laboratorios Sophia S.A.de C.V.* conduit une étude clinique de phase 3 pour PRO-067, une formule de latanoprost contenant de la cyclodextrine visant à améliorer la stabilité des formules actuellement disponibles du latanoprost.
- *Ocular Therapeutix, Inc.* a conduit une étude clinique de phase 3 portant sur OTXTP, du travoprost sous forme d'un bouchon lacrymal à libération prolongée qui cible la réduction de la PIO, qui n'a pas atteint son objectif principal. D'autres études cliniques sont en cours.
- *Santen* a développé le DE117, également connu sous le nom de STN10117, un agoniste EP2 pour la réduction de la PIO qui a été lancé au Japon sous le nom de spécialité EYBELIS et une demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis a été acceptée pour revue par la FDA américaine en février 2021. Une lettre de réponse complète « *Complete Response Letter* » a été reçue en novembre 2021.

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

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

Conjonctivite allergique

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

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

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

Sécheresse oculaire

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

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

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

- *Mitotech* a achevé une étude clinique de phase 3 pour une solution ophtalmique SkQ1 pour la sécheresse oculaire.

5.5.4 Autres technologies donneuses d'oxyde nitrique

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

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

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

5.6 Investissements

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

5.6.1 Investissements historiques

La Société sous-traite ses activités de recherche, de développement et de production du principe actif de ses médicaments et de ce fait les immobilisations corporelles ne sont pas significatives en comparaison de l'ensemble des dépenses de recherche et développement de la Société. La valeur brute des immobilisations corporelles s'élève au 31 décembre 2021 à €3 755 000.

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

- Un portefeuille de brevets non-licencié acquis en avril 2009 auprès de la Société Nitromed, couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique d'une valeur brute de € 2 000 000.
- Le portefeuille de médicaments à un stade avancé de développement ciblant les segments majeurs du marché de l'ophtalmologie de Nicox Ophthalmics Inc. (auparavant Aciex Therapeutics Inc.) pour un montant brut de € 72 136 000.

5.6.2 Investissements en cours

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

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

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

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

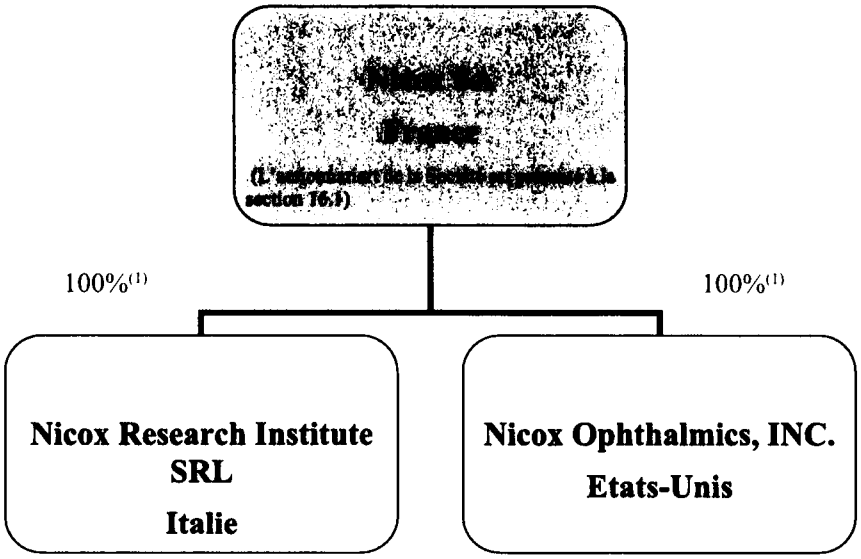
Le Groupe n'est pas soumis à des procédures de certification spécifiquement environnementales.

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

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

6 STRUCTURE ORGANISATIONNELLE

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



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

Nicox SA

Drakkar 2 – Bât D

2405 route des Dolines – CS 10313

Sophia Antipolis – 06560 Valbonne – France

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

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

6.2 Liste des filiales de la Société

6.2.1 Nicox Ophthalmics Inc.

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

Nicox Ophthalmics Inc. a été créée le 25 septembre 2007 et est dédiée au développement de nouveaux médicaments ophtalmiques. C'est depuis cette société que sont dirigées les équipes de développement

situées en France et aux Etats-Unis, les équipes de recherche situées en Italie ainsi qu'un groupe de prestataires externes installés principalement aux États-Unis.

6.2.2 Nicox Research Institute Srl

Via Ludovico Ariosto, 21
20091 Bresso – Milan – Italie

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

6.3 Informations sur les participations

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

7 EXAMEN DE LA SITUATION FINANCIERE ET DU RESULTAT

Les états financiers consolidés de 2021, arrêtés par le Conseil d'administration le 27 avril 2022, ont été certifiés par les Commissaires aux comptes.

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

7.1 État consolidé du résultat global

7.1.1 Résultat opérationnel

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2021 s'élève à € 3,8 millions de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis, Canada, Argentina, Mexico, Hong Kong, Taiwan, Ukraine et sur les ventes de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement à de Bausch + Lomb pour VYZULTA et à Eyevance pour ZERVIATE desquelles sont à déduire € 1,4 millions reversés à PFIZER en rémunération du rachat des droits du latanoprostene bunod opéré en 2009 et réglé sous forme de % de redevances versées sur les ventes de VYZULTA. A ces redevances, s'ajoutent également en 2021 € 4,8 millions de paiements d'étape, principalement versés par le partenaire Ocumension dans le cadre de l'acord de license pour le NCX 470 décrit ci-dessous (€3,0 millions reconnus en 2021 et precédemment comptabilisés en produits différés et € 1,7 millions de paiement anticipés suite à un amemendement signé en juillet 2021 dans le cadre de l'accord de licence pour ZERVIATE).

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2020 s'élèvait à € 14,4 millions et provennait principalement de l'amendement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine. En vertu de cet amendement, Ocumension a payé à Nicox € 15,0 millions (dont € 14,0 millions remboursables sous certaines conditions) en remplacement de l'intégralité des paiements d'étape du contrat initial. Par cet amendement, Ocumension a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et est engagé à payer 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 dans le glaucome (étude Denali) pour le NCX 470. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas peu probable où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires. Outre un million d'euros non remboursable reconnu immédiatement en chiffre d'affaires, Nicox a reconnu en 2020 € 9,5 millions en chiffre d'affaires (sur les € 14,0 millions remboursables sous certaines conditions), l'incertitude quant à un possible remboursement de cette somme ayant été levée.Le chiffre d'affaire 2020 incluait également € 3,8 millions de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis, au Canada et sur les ventes de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Bausch + Lomb pour VYZULTA et Eyevance pour ZERVIATE desquelles sont à déduire € 1,5 millions reversés à PFIZER en rémunération du rachat des droits du latanoprostene bunod opéré en 2009 et réglé sous forme de % de redevances versées sur les ventes de VYZULTA.

Les frais généraux et administratifs et les frais de recherche et développement se sont élevés à € 24,9 millions en 2021 contre € 19,4 millions en 2020.

Les frais de développement en 2021 incluent principalement des activités de deux études cliniques de phase 3 pour le NCX 470 (Mont Blanc et Denali) et une étude clinique de phase 2b pour le NCX 4251 (Mississippi).

Les frais de développement en 2020 incluaient principalement des activités cliniques de phase 3 Mont Blanc pour le NCX 470 et de phase 2b pour le NCX 4251 (Mississippi)

Nicox a généré une perte d'exploitation avant amortissement et dépréciation des actifs incorporels de € 17,0 millions en 2021, contre € 5,5 millions en 2020. L'augmentation significative de la perte d'exploitation en 2021 par rapport à 2020 s'explique principalement par la concomittance de trois études cliniques en 2021 qui ont accru les dépenses de recherche et developpement. Par ailleurs, sur l'exerice 2020 des éléments non recurrants du chiffre d'affaires étaient venus minorer la perte d'exploitaiton.

7.1.2 Impôt

Nicox a enregistré un produit d'impôt de €3,6 millions en 2021 correspondant aux impôt différés passsifs sur la dépréciation de la valeur comptable de l'actif NCX 4251 contre €0,0 en 2020.

7.1.3 Perte nette totale pour la période

Nicox a enregistré une perte nette de €43,7 millions en 2021, contre €18,1 millions en 2020. L'augmentation de la perte en 2021 est principalement dûe (i) à la dépréciation ZERVIATE pour 12,7 millions d'euros du fait d'une évolution du marché américain d'un marché de marques avec prescriptions a un marché sans préscriptions pour les antihistaminiques occulaires, (ii) à la dépréciation de NCX 4251 pour un montant de 15,1 millions d'euros du fait du changement de l'indication thérapeutique de la blépharite vers l'oeil sec faisant suite à une réunion avec la FDA américaine portant sur la poursuite du developpement de ce produit à l'issue des résultats de l'étude clinque de phase 2b Mississippi. Ce changement d'indication a des impacts sur les coûts de développment et sur les délais.

État consolidé de la situation financière

Les actifs incorporels s'élèvent à € 40,0 millions à la fin de l'année 2021 contre € 64,8 million à la fin de l'année 2020 et sont principalement constitués de la propriété intellectuelle du programme en développement du NCX 4251 et du médicament ZERVIATE dont l'enregistrement a été accordé par la FDA américaine en 2017. La diminution de la valeur des actifs incorporels en 2021 par rapport à 2020 est pricipalement liée à une dépréciation intégrale de l'actif ZERVIATE pour la valeur allouée au territoire américain (€13,2 millions) et à une dépréciation partielle du programme en developpement NCX 4251 (€15,7 millions).

Au 31 décembre 2021, la trésorerie, les équivalents de trésorerie sont de € 42,0 millions contre € 47,2 millions au 31 décembre 2020.

Les passifs financiers courants et non courants s'élèvent à € 21,5 millions à la fin 2021 contre € 19.1 millions à la fin 2020. En 2021, ils sont constitués d'un emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital pour un montant de € 18,5 millions, d'un Prêt Garanti par l'Etat (PGE) souscrit dans le contexte de la pandémie de la Covid-19 de € 2,0 millions et de € 1.0 millions au titre de locations reconnues comme des passifs financiers. L'augmentation de la dette en 2021 s'explique principalement par la restructuration du prêt souscrit auprés de Kreos Cpaital. En 2020 les passifs financiers étaient constitués d'un emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital pour un montant de € 16,0 millions, d'un Prêt Garanti par l'Etat (PGE) souscrit dans le contexte de la pandémie de la Covid-19 de € 2,0 et de locations reconnues comme des passifs financiers pour € 1,1 millions.

Les impôts différés passifs s'élèvent à € 9,2 millions aux 31 décembre 2021 contre € 11,9 millions en 2020 et correspondent exclusivement aux impôts différés sur les actifs incorporels reconnus dans le cadre de l'allocation du prix payé pour l'achat de Aciex en 2014.

7.2 Principales données financières consolidés

ETAT CONSOLIDÉ DU RESULTAT NET

	Notes	2021	2020
Chiffre d'affaires des collaborations	**5.2**	**8 583**	**14 423**
Paiement de redevances	**5.3**	(1 350)	(1 516)
Chiffre d'affaires net	**5.4**	**7 233**	**12 907**
Frais de recherche et développement	**5.5**	(17 910)	(12 728)
Frais administratifs	**5.6**	(7 000)	(6 677)
Autres produits	**5.7**	843	1 083
Autres charges	**5.8**	(211)	(93)
Résultat opérationnel avant amortissement des immobilisations incorporelles		**(17 045)**	**(5 508)**
Amortissement des immobilisations incorporelles	**9.1**	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles		(27 760)	-
Résultat opérationnel		**(46 010)**	**(6 760)**
Produits financiers	**5.9.2**	3 456	1 168
Charges financières	**5.9.2**	(4 851)	(12 478)
Résultat financier net	**5.9.2**	**(1 395)**	**(11 310)**
Résultat avant impôt		**(47 405)**	**(18 070)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**6 / 21**	3 644	(28)
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Résultat par action	**7**	**(1.17)**	**(0.54)**
Résultat de base et résultat dilué par action (en euros)	**7**	(1.17)	(0.54)

7.3 ETAT CONSOLIDÉ DE LA SITUATION FINANCIERE

ACTIFS	Notes	2021	2020
Actifs non courants			
Goodwill	**10**	25 637	23 663
Immobilisations incorporelles	**9**	39 974	64 848
Immobilisations corporelles	**8**	1 023	1 166
Autres actifs financiers non courants	**13**	237	68
Total actifs non courants		**66 871**	**89 745**
Actifs courants			
Clients		1 086	1 723
Subventions publiques à recevoir	**11**	1 452	736
Autres actifs courants	**12**	377	237
Charges constatées d'avance	**12**	2 853	2 630
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**14**	41 970	47 195
Total des actifs courants		**47 738**	**52 521**
TOTAL DES ACTIFS		**114 609**	**142 266**

PASSIFS			
Capitaux propres			
Capital social	**15**	43 138	37 030
Prime d'émission		536 200	528 595
Réserve de conversion		5 953	2 959
Actions propres		(847)	(605)
Déficit cumulé		(508 892)	(467 144)
Total des capitaux propres		**75 552**	**100 835**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	**20**	21 160	13 429
Impôts différés	**21**	9 236	11 868
Provisions	**17 ; 18**	661	730
Total passifs non courants		**31 057**	**26 027**
Passifs courants			
Passifs financiers courants	**20**	346	5 646
Dettes fournisseurs		3 649	2 421
Produits différés	19	1 970	5 174
Autres passifs courants	22	2 035	2 163
Total passifs courants		**8 000**	**15 404**
TOTAL DES PASSIFS		**114 609**	**142 266**

7.4 Principales données financières pour Nicox SA

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2021 [12mois]	Net exercice 2020 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	50 000		
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 819 315	2 818 181	1 134	3 212
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 927 593**	**2 926 459**	**1 134**	**3 212**
Autres immobilisations incorporelles	2.2	727 989	717 588	10 401	39 353
Immobilisations corporelles	**2.2**	**727 989**	**717 588**	**10 401**	**39 353**
Participations	2.3	55 631 552	40 200 037	15 431 515	55 631 553
Autres immobilisations financières	2.3	1 373 526		1 373 526	1 461 491
Immobilisations financières	**2.3**	**57 005 078**	**40 200 037**	**16 805 041**	**57 093 044**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**60 660 660**	**43 844 084**	**16 816 576**	**57 135 609**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	1 058 855		1 058 855	1 696 818
Autres créances	2.4	32 607 211	0	32 607 211	24 750 158
Disponibilités	2.5	41 231 739		41 231 739	46 798 038
Charges constatées d'avance	2.6	2 730 742		2 730 742	2 349 055
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**77 628 547**	**0**	**77 628 547**	**75 594 070**
Ecarts de conversion actif	2.10	0		0	2 242 524
TOTAL COMPTES DE REGULARISATION		**0**		**0**	**2 242 524**
TOTAL DE L'ACTIF		**138 289 207**	**43 844 084**	**94 445 123**	**134 972 203**

PASSIF	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Capital social	2.7	43 138 185	37 030 335
Primes d'émission	2.7	527 545 675	519 940 192
Report à nouveau	2.7	(455 731 717)	(443 643 501)
Résultat de l'exercice	2.7	(50 337 492)	(12 088 216)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**	**64 614 651**	**101 238 810**
Provisions pour risques	2.8	3 030	2 242 524
Provisions pour charges	2.8	660 703	754 184
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8	**663 733**	**2 996 708**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2.9	18 957 822	18 957 822
Emprunts et dettes financières divers	2.9	3 943 511	3 924 972
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	3 190 399	1 388 016
Dettes fiscales & sociales	2.9	1 086 390	1 290 407
Produits constatés d'avance	2.11	1 970 354	5 173 529
TOTAL DES DETTES		**29 148 476**	**30 734 746**
Ecart de conversion Passif	2.10	**18 263**	**1 939**
TOTAL DU PASSIF		**94 445 123**	**134 972 203**

Bilan (suite)

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Production vendue de services – refacturation diverses	2.14	215 093	288 765
Redevances pour concessions de brevet	2.14	6 504 239	14 299 990
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**	**6 719 332**	**544 237**
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13	149 963	12 794
Autres produits de gestion courantes	2.14	335	4
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		**6 869 630**	**14 601 553**
Autres achats et charges externes	2.12	(14 573 643)	(11 686 215)
Impôts, taxes et versements assimilés		(100 687)	(74 522)
Salaires et traitements		(2 091 591)	(2 219 207)
Charges sociales		(1 044 282)	(1 170 468)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(31 029)	(32 737)
Dotations aux provisions pour risques & charges		(44 690)	(204 839)
Autres charges	2.15	(1 652 304)	(1 816 055)
CHARGES D'EXPLOITATION		**(19 538 226)**	**(17 204 043)**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(12 668 596)**	**(2 602 490)**
Autres intérêts et produits assimilés	2.16	489 670	1 386 717
Produit sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	73 324	109 060
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.16	2 242 524	7 733 801
Différences positives de change	2.16	1 073 509	387 729
Produits sur cessions du prêt obligataire et de la participation minoritaire		0	5 000 000
PRODUITS FINANCIERS		**3 879 027**	**14 617 307**
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.8	(40 203 069)	(2 242 524)
Intérêts et charges assimilées	2.16	(1 515 894)	(1 668 416)
Différences négatives de change	2.16	(90 186)	(1 270 323)
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	2.16	(48 121)	(19 573 035)
Charges sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	(406 977)	(80 482)
CHARGES FINANCIERES		**(42 264 247)**	**(24 834 780)**
RESULTAT FINANCIER		**(38 385 220)**	**(10 217 473)**
RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		**(51 053 816)**	**(12 819 963)**

COMPTE DE RESULTAT (suite)	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
PRODUITS EXCEPTIONNELS		**0**	**0**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		0	(3 926)
CHARGES EXCEPTIONNELLES		**0**	**(3 926)**
RESULTAT EXCEPTIONNEL		**0**	**(3 926)**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)	2.21	(716 324)	(735 673)
TOTAL DES PRODUITS		10 748 657	29 218 860
TOTAL DES CHARGES		(61 086 148)	(41 307 076)
PERTE		**(50 337 492)**	**(12 088 216)**

7.5 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 2021, est présenté ci-après par date d'échéance :

	Factures reçues non réglées à la date de cloture de l'exercice dont le terme est échu						Factures émises non réglées à la date de cloture de l'exercice dont le terme est échu					
	0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)	0 Jour (Indicatif)	1 à 30 Jours	31 à 60 Jours	61 à 90 Jours	91 Jours et plus	Total (1 jour et plus)
(A) Tranches de retard de paiement												
Nombre de Factures Concernées	109					**8**	2					**2**
Montant total TTC des factures concernées	2 026 395	120 821	-	1 184	-	**122 005**	204 265	-	-	-	-	-
Pourcentage du Montant total TTC des achats de l'exercice		99,03%	0,00%	0,97%	0,00%	**122 005**						
Pourcentage du chiffre d'affaires TTC de l'exercice												
(B) Factures exclues du (A) relatives à des dettes et créances litigieuses ou non comptabilisées												
Nombre des Factures					6	**6**					1	
Montant des Factures					5 364	**5 364**					20 110	

7.6 Recherche et développement

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

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

La part externalisée des travaux de recherche et de développement représentait au 31 décembre 2021 76.1% 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)**
2021	17 910	72%
2020	12 728	65%
2019	17 747	69%

7.7 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	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	4 031	4 375
Dépenses externes	13 619	8 226
ZERVIATE	*100*	*(9)*
NCX 4251	*3 918*	*673*
*NCX 470 **	*8 804*	*6 715*
Autres frais non alloués par projets	*797*	*847*
Autres dépenses	260	127
Total des frais de R&D	**17 910**	**12 728**

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

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

En milliers d'euros	**Exercice**	
	2021	**2020**
Dépenses liées au portefeuille de brevets	558	445

8 TRÉSORERIE ET CAPITAUX COMPLETER

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

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

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

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

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

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

remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

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

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

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, au Liban, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats Arabes Unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

Les paiements d'étapes et les redevances à reconnaitre en 2020 au titre des accords décrits ci-dessus ne permettront pas de couvrir les dépenses opérationnelles de la Société.

Au 31 décembre 2021, la trésorerie, et les équivalents de trésorerie consolidés de Nicox s'élevaient à € 42,0 millions contre € 47,2 millions au 31 décembre 2020. En janvier 2019, la Société a conclu avec Kreos Capital un financement par emprunt obligataire pouvant atteindre 20 millions d'euros, structuré sous la forme d'une émission obligataire et comportant 3 tranches. Ces tranches ont toutes été sousrcrites en 2019, les fonds de la dernière tranche n'ayant toutefois été reçus que le 2 janvier 2020. Ce prêt a été restructuré en Novembre 2021 et comporte désormais une part obligataire convertible en actions pour 3,3 millions d'euros. Nicox a également obtenu en 2020 un prêt garanti par l'état d'un

montant de €2,0 millions d'euros dans le contexte de la pandémie de la Covid-19. Par ailleurs la Société a réalisé une augmentation de capital auprès d'investisseurs privés institutionnels d'un montant brut de €15,0 millions d'euros en décembre 2021 qui lui ont permis d'étendre ses capacités de financement au-delà de 12 mois.

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

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

TYPES D'OPÉRATIONS	**1996**	**1997**	**1999**	**2001**	**2004**	**2006**	**2007**	**2009**	**2015**	**2016**	**2017**	**2019**	**2020**	**2021**	**Total**
Capital Risque	2	6,3													8,3
Introduction en Bourse (Paris)			33,2												33,2
Offre				59,3			130	69,9							258,9
Private investment in public entity (PIPE)					26	45,5		30,5	27	18	26,3	12,5	15	15	215,8
Private investment in public entity (PIPE) – Pfizer							15								15
TOTAL	**2**	**6,3**	**33,2**	**59,3**	**26**	**45,5**	**145**	**100**	**27**	**18**	**26,3**	**12,5**	**15**	**15**	**531,2**

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

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

8.2.1 Flux de trésorerie liés aux activités opérationnelles.

En 2021, les flux de trésorerie nets résultants des activités opérationnelles s'élèvent à €(18,5) millions contre € (5,4) millions en 2020. L'augmentation de la consommation de trésorerie liée aux activités opérationnelles en 2021 s'explique par l'effort de recherche et de developpement très soutenu en 2021 ayant entrainé une augmentation de €5,2 millions de dépenses de recherche et développement supplementaires en 2021 par rapport à 2020 liée à la concomittance de trois études cliniques sur l'exercice (Mont Blanc, Denali et Mississippi). Par ailleurs, en 2020, des paiements non recurrents relatifs à l'amendement de l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine reconnus en chiffre d'affaires pour €9,5 millions avaient réduit la consommation de trésorerie nette.

- **Flux de trésorerie liés aux activités d'investissement.**

Les flux de trésorerie liés à des activités d'investissement s'élèvent à €0,0 millions en 2021 contre €4,9 millions en 2020. Le flux de €4,9 millions en 2020 provennait de la cession en juillet de la participation minoritaire de la Société dans Iris TopCo et de son prêt obligataire à VISUfarma cédés au principal actionnaire de ces sociétés GHO Capital.

- **Flux de trésorerie net liés aux activités de financement.**

Les flux de trésorerie liés à des activités de financement s'élèvent à €13,4 millions en 2021 contre €19,6 millions en 2020 et sont consécutives en 2021 à une augmentation de capital par émission d'actions nouvelles auprès d'investisseurs institutionnels pour un montant net de €13,7 millions . En 2020, les flux net liés au activités de financement s'expliquaient par (i) un emprunt obligataire pour un flux net de €4,1 millions à (ii) un prêt garanti par l'Etat pour €2,0 millions d'euros à (iii) a une levée de fond par émission d'actions nouvelles auprès d'investisseurs institutionnels pour €13,9 millions nets et à (iv) des locations financement pour €(0,4) millions.

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

Au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat (à hauteur de 90%) avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de la COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, avait une maturité initiale de 12 mois qui a été entendue de 12 mois supplémentaires. La période de remboursement s'élève à 5 ans à partir d'août 2022.Le contrat d'émission d'obligations avec Kreos Capital VI (UK) Limited conclu le 29 janvier 2019 pour un montant de 20 millions d'euros et modifié par un avenant siné en janvier 2021 portant sur la période de remboursement du capital , a été modifié par un nouvel avenant en date du 30 novembre 2021 (L'Avenant). Préalablement à la signature de l'Avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoit notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost avant le mois de juin 2023 et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoit également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000 euros, représenté par 3 300 000 obligations de 1 euro de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1 euro de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67 euros, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 euros restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos. Les prêts garantis par l'état, le prêt Kreos ainsi qu'une levée de fond d'un montant net de €13,7 millions d'euros réalisée en décembre 2021 auprés d'ivestisseurs institutionnels spécialisés permettent à la Société d'être financée jusqu'au quatrième trimestre 2023

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

Les suretés apportées en garantie de l'emprunt ci-dessus décrit pourraient restreindre l'utilisation des capitaux de la Société si celle-ci faisait défaut dans le contexte du remboursement de cet emprunt. Le cas échéant cette restriction pourrait influer négativement sur la bonne conduite des activités de la Société (voir section 3.1.1 « risques liés à la consommation de trésorerie »).

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

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

9 ENVIRONNEMENT REGLEMENTAIRE

Les activités de développement, approbation, fabrication et commercialisation des produits pharmaceutiques sont très réglementées. Pour plus d'informations, se reporter à la section 3.2.8 « Risques liés aux contraintes réglementaires » du présent document d'enregistrement universel.

10 INFORMATIONS SUR LES TENDANCES

Les évènements importants depuis le 1er janvier 2022 sont décrits à la section 5.4.2 du Document d'enregistrement universel.

Les incertitudes liées aux perspectives et à l'activité sont décrits à la section 3 du Document d'enregistrement universel.

Il n'est intervenu depuis la clôture de l'exercice 2021 aucun changement significatif de la performance financière du groupe.

11 PREVISIONS OU ESTIMATIONS DU BENEFICE

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

12 ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE ET DIRECTION GENERALE

12.1 Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance

L'administration de Nicox SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 6 membres dont 5 sont indépendants.

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par l'article L. 225-17 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement deux femmes. L'écart entre le nombre d'hommes (4) et de femmes (2) n'est donc pas supérieur à deux conformément aux dispositions des articles L.22-10-3 et L.225-18-1 du Code de commerce dans les sociétés dont le Conseil d'administration est composé au plus de huit membres.

Les informations relatives aux organes d'administration et de direction de la Société et notamment la déclaration négative figurent dans la section 12.2 « Conflits d'intérêt, engagements relatifs aux nominations, restrictions aux cessions de titres de la Société » du document d'enregistrement universel.

12.1.1 Conseil d'administration

Le tableau ci-dessous récapitule l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2021 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années.

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2021**
Garufi Michele 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	PDG	Administrateur	LaMed Pharma	Srl	Italie	Administrateur d'Eagleye Biosciences (Suisse)	577 051
				Administrateur	NanoRetinal	Inc.	Etats-Unis	Administrateur de Novaera (Italie)	
								Administrateur d'Iris TopCo (VISUFARMA) (Royaume-Uni)	
								Administrateur de OncoBiotek SA (France)	

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2021**
Labbé Jean-François 15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023	Administrateur indépendant	Administrateur*	Deinove	SA	France	Administrateur de Transgène SA (France) jusqu'en juin 2018	0
			Président du Comité d'Audit	Managing Director	SpePharm Holding	BV	Pays-Bas	Administrateur d'Algotherapeutix (France) jusqu'en septembre 2020	
			Membre du Comité des rémunérations						

* * jusqu'en février 2022

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2021**
von Bidder Luzi Andreas 09/04/1953	11/08/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur indépendant	Président du Conseil d'administration	EyeSense	AG	Suisse		10 000
			Membre du Comité d'audit	Administrateur	Ferring	SA	Suisse	Solvias AG (Suisse)	
			Membre du Comité de gouvernance d'entreprise	Administrateur	Ixodes	AG	Suisse	Oculare AG (Suisse)	
				Administrateur	Orasis	Limited	Israel		
			Membre du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale						

Mandats Sociaux	**Mandats au sein de la Société**			**Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel**					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2021**
Kaplan Les 06/08/1950	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur Indépendant					Administrateur d'Acadia Pharmaceuticals, Inc. (USA)	82 034
			Président du Comité science et technologie					Président du Conseil d'administration d'Aciex Therapeutics, Inc. (USA)	
			Membre du Comité de gouvernance d'entreprise					Administrateur de Neurotech, Inc. (USA)	
			Membre du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnemmentale						

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2021**
Graves Adrienne 14/12/1953	08/08/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur indépendant	Administrateur	Retina Global	Fondation	Etats-Unis	Administrateur d'Envisia, Inc. (Etats-Unis)	0
			Présidente du Comité des rémunérations	Administrateur	Qlaris Bio	Inc.	Etats-Unis	Administrateur d' Aerpio Therapeutics, Inc. (Etats-Unis)	
			Membre du Comité science et technologie	Administrateur	TherOptix	Inc.	Etats-Unis	TearLab Inc (Etats-Unis)	
				Administrateur	Foundation Fighting Blindness	Fondation	Etats-Unis	Administrateur d' Encore Vision Inc. (Etats-Unis)	
				Administrateur	Surface Ophthalmics	Inc.	Etats-Unis	Administrateur d' Akorn Inc. (Etats-Unis) jusqu'en septembre 2020	
				Administrateur	Oxurion	NV	Belgique		
				Administrateur	Greenbrook TMS		Canada		
				Président du conseil d'administration	Iveric Bio		Etats-Unis		
				Administrateur	Glaucoma Research Foundation	Fondation	Etats-Unis		
				Administrateur	ASCRS Foundation	Fondation	Etats-Unis		
				Administrateur	Himalayan Cataract Project	Fondation	Etats-Unis		
				Administrateur Emérite	American Academy of Ophthalmology Foundation	Fondation	Etats-Unis		

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société			Mandats et fonctions extérieurs à la date de dépôt du document d'enregistrement universel					
Nom - Prénom date de naissance	**Date de première nomination**	**Date d'échéance du mandat en cours**	**Fonction principale exercée dans la Société**	**Fonctions exercées**	**Dénomination ou raison sociale**	**Forme juridique**	**Pays du siège social**	**Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années**	**Actions Nicox détenues au 31/12/2021**
Silvernail Lauren 07/09/1958	16/05/2017	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur indépendant	Chief Financial Officer	Evolus	Inc.	Etats-Unis	Revance Therapeutics, CFO et Chief Business Officer	0
			Membre du Comité des rémunérations						
			Membre du Comité d'audit						
			Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise						
			Présidente du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnemmentale						

Comité de direction : Le Comité de direction de Nicox se compose à la date du présent document de cinq personnes :

Nom (âge)	Date embauche ou de première nomination	Fonctions occupées au sein du groupe Nicox
Michele Garufi (68)	1996	Président Directeur Général
Gavin Spencer (53)	2005	Vice-Président Exécutif & Chief Business Officer
Sandrine Gestin (55)	1999	Vice-Présidente, Finances
Doug Hubatsch (55)	2021	Vice-Président Exécutif & Chief Scientific Officer
Emmanuelle Pierry (54)	2002	General Counsel, Head of Legal Affairs

Michele Garufi – Président Directeur Général – Avant de fonder la Société Nicox, Dr. Garufi était Vice-Président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), Assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), Assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe français Lipha (1978-1982). Michele Garufi est co-fondateur et membre du Conseils d'administration de LaMed, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique ainsi que co-fondateur, membre du Conseil d'administration de NanoRetinal Inc, une société de R&D axée sur les maladies oculaires rares et co-fondateur de ALDA Srl, une société italienne de recherche en oncologie. Précédemment, il a été membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Suisse, Novexel SA, France, Lica SA., Suède, Scharper SpA, Italie, Delife Srl, Italie, Relivia Srl, Italie, OncoBioTek Srl, Italie, et VISUfarma (Iris TopCo), Royaume-Uni. Dr. 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. Il a été membre de l'équipe nationale italienne de natation.

Gavin Spencer – Vice-Président Exécutif & Chief Business Officer – Dr. Spencer est Chief Business Officer depuis 2017. Il était auparavant Vice-Président Exécutif Corporate Development depuis 2012. Il a rejoint la société Nicox en 2005. Avant de rejoindre Nicox, le Dr. Spencer a occupé le poste de Manager Senior, nouvelles technologies et innovation de produits chez Novartis Consumer Health où il était responsable de l'identification, évaluation et développement de nouvelles technologies. Le Dr. Spencer a commencé sa carrière chez Boots Healthcare International dans le développement et l'évaluation de nouveaux produits. Le Dr. Spencer a plus de 24 ans d'expérience managériale et opérationnelle dans les sciences de la vie où il a occupé de nombreuses fonctions stratégiques. Il a eu un rôle clé dans la construction et la gestion des partenariats, notamment l'accord avec Pfizer en 2006, l'accord avec Bausch+Lomb en 2010, la transaction avec VISUfarma en 2016 et la collaboration avec Ocumension. Le Dr. Gavin Spencer a été diplômé avec mention en chimie et est titulaire d'un doctorat en chimie de l'Université d'Aberdeen.

Sandrine Gestin – Vice Présidente, Finances – Madame Gestin a rejoint Nicox en 1999 et a occupé plusieurs postes au sein de la Société dont celui de directeur comptable, contrôleur financier et, plus récemment, VP Finance. Avant de rejoindre Nicox, Madame Gestin a travaillé pendant 10 ans chez IBM France et s'occupait de la consolidation des filiales à l'étranger. Madame Gestin a un diplôme MSTCF (Maîtrise des Sciences et Techniques Comptables et Financières) de l'IAE (Institut d'administration des entreprises), Nice, France.

Doug Hubatsch – Vice-Président Exécutif & Chief Scientific Officer –

Doug Hubatsch a rejoint la Société Nicox en décembre 2021. Précedemment, il a occupé le poste de Global Medical Head for Ocular Surface Disease and Digital Medicines au sein du Département Global Medical Affairs chez Novartis Pharmaceuticals. Fort de plus de 25 ans d'expérience dans la recherche axée sur la découverte, le développement et les affaires médicales chez Novartis, Alcon, Roche et AstraZeneca, Doug Hubatsch a participé au lancement de plus de 10 produits au cours de sa carrière, dont Simbrinza (Alcon) pour le glaucome et Xiidra (Novartis) pour la sécheresse oculaire.

Emmanuelle Pierry – General Counsel, Head of Legal – Madame Pierry est en charge des affaires juridiques de la société Nicox depuis 2002. Avant de rejoindre Nicox, Madame Pierry a été avocat au Barreau de Paris pendant 10 ans, avec une pratique de conseil et de contentieux dans des cabinets d'avocats internationaux à Paris. Elle est titulaire du Certificat d'Aptitude à la Profession d'Avocat, d'un Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées (DESS – Master 2) de l'Université Paris I, Panthéon Sorbonne et du diplôme de l'Institut de Droit des Affaires de l'Université Paris II, Panthéon -Assas.

José Boyer a été membre du Comité de direction et Vice President et Head of R&D par interim du 16 octobre 2020 au 31 janvier 2021. Le Dr. Boyer a plus de 30 années d'expérience dans les domaines de la recherche universitaire et le développement de médicaments dans l'industrie pharmaceutique. Il a exercé des fonctions de direction dans le développement en ophtalmologie chez Parion Biosciences et Inspire Pharmaceuticals.

12.1.2 Comité consultatif clinique

En 2021, deux réunions formelles du Comité consultatif clinique sur le glaucome ont eu lieu, ainsi qu'un certain nombre de discussions individuelles avec des membres du Comité consultatif et d'autres experts, à la fois par téléphone et en présentiel à l'occasion de conférences d'ophtalmologie aux États-Unis. Il s'agissait principalement de discussions sur l'environnement du glaucome, sur les études cliniques de phase 3 sur le NCX 470 Mont Blanc et Denali en cours (NCX-470-02 et NCX-470-03). Plusieurs réunions virtuelles se sont également tenues avec des experts de la sécheresse oculaire et de la blépharite pour examiner les résultats obtenus dans l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 dans la blépharite (NCX-4251-02).

12.2 Conflits d'intérêt, engagements relatifs aux nominations, restrictions aux cessions de titres de la Société

Conformément au Code de gouvernance d'entreprise MiddleNext actualisé et au Règlement intérieur du Conseil d'administration, le Conseil d'administration a examiné, en décembre 2021, l'existence potentielle de conflits d'intérêt et a pris acte que tous les administrateurs avaient confirmé par écrit ne pas avoir de conflit d'intérêt avec leur mandat social au sein de Nicox SA.

A la connaissance de la Société, il n'existe donc pas de conflit d'intérêt potentiel entre les devoirs des administrateurs à l'égard de la Société et leurs intérêts privés et/ou d'autres intérêts ou fonctions.

A la connaissance de la Société, il n'existe pas de prêts ou garanties consentis aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société n'utilise pas d'actifs appartenant aux mandataires sociaux ou dirigeants et la Société ou à leurs proches.

A la connaissance de la Société aucun mandataires sociaux ou dirigeant n'a fait l'objet :

- d'une condamnation pour fraude prononcée au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une faillite, mise sous séquestre, liquidation ou placement d'entreprises sous administration judiciaire au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une mise en cause et/ou sanction publique officielle prononcée par des autorités statutaires ou règlementaires (y compris des organismes professionnels désignés) au cours des cinq dernières années au moins ;
- d'une déchéance par un tribunal du droit d'exercer la fonction de membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance d'un émetteur ou d'intervenir dans la gestion ou la conduite des affaires d'un émetteur au cours des cinq dernières années au moins.

Les restrictions de conservation de certains titres Nicox appartenant à Michele Garufi sont décrites à la section 13.1« politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2022 » du document d'enregistrement universel.

Il n'existe aucun arrangement ou accord conclu avec les principaux actionnaires ou cocontractants de la Société en vertu duquel l'une quelconque des personnes visées à la section 12.1« Composition et fonctionnement des organes d'administration, de direction et de surveillance » du présent document d'enregistrement universel a été sélectionnée en tant que membre d'un organe d'administration de direction ou de surveillance ou en tant que Directeur Général. Il est toutefois précisé que Monsieur Jean-François Labbé avait été nommé, en 2010, à la demande d'un actionnaire, la Banque Publique d'Investissement (BPI – ex. Fonds Stratégique d'Investissement).

13 REMUNERATION ET AVANTAGE

13.1 Politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2022

La politique de rémunération prend en compte l'intérêt social de la Société et des filiales et contribue à la stratégie commerciale ainsi qu'à la pérennité de la Société en allouant une part variable conditionnée pour les administrateurs à la présence aux réunions du Conseil d'administration ou des comités du Conseil d'administration, et pour le Président Directeur Général conditionnée à la réalisation d'objectifs opérationnels liés aux phases de développement de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société. La politique de rémunération des mandataires sociaux associent ainsi ces derniers à la bonne marche de la Société et favorise l'alignement de leurs intérêts avec l'intérêt social et l'intérêt des différents actionnaires.

La politique de rémunération des mandataires sociaux est arrêtée par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations. La politique de rémunération, qui se veut encourageante et fidélisante, doit être révisée quand elle ne permet plus d'offrir une structure de rémunération cohérente en conformité avec les pratiques de marché observées dans des sociétés françaises et étrangères comparables tant en termes d'activité que de capitalisation boursière. Les conditions de rémunération et d'emploi des salariés de la Société font également partie intégrante du processus de détermination et de révision de la politique de rémunération en étant prises en compte dans l'analyse de cohérence de la structure de rémunération mise en place par la Société.

Cette politique de rémunération est établie dans le respect des mesures mises en place par la Société pour prévenir les conflits d'intérêts. Ainsi, le Président Directeur Général n'est pas membre du Comité des rémunérations.

La politique de rémunération des mandataires sociaux décrite à la présente section s'appliquera aux mandataires sociaux nouvellement nommés ou dont le mandat est renouvelé, et ce dans l'attente le cas échant de son approbation par l'assemblée générale des actionnaires.

L'assemblée générale des actionnaires du 28 avril 2021 a fixé à 450 000 euros le montant annuel maximum de la rémunération que le Conseil d'administration peut répartir entre ses membres pour l'exercice en cours et les exercices suivants jusqu'à nouvelle décision de l'Assemblée générale. En 2022, ce montant maximum restera donc inchangé.

Les critères de répartition de la rémunération des administrateurs pour 2022 sont l'assiduité des administrateurs et leurs travaux au sein des comités de travail.

Le Président Directeur Général ne bénéficie pas de rémunération en sa qualité d'administrateur.

Il est rappelé que les administrateurs sont nommés pour quatre ans et, le cas échéant, peuvent être révoqués librement par l'assemblée générale ordinaire de la Société.

Les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature qui peuvent être accordés au Président Directeur Général en raison de son mandat à compter du 1er janvier 2022 ont été arrêtés par le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, lors de sa séance en date du 16 décembre 2021.

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 2022 comme suit :

- une rémunération fixe annuelle de 350 000 euros ;
- une rémunération variable annuelle pouvant atteindre 50 % de la rémunération fixe annuelle, déterminée en fonction de l'atteinte des objectifs société pour 2022. Ces objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés au développement clinique de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière. Il est précisé que la réalisation des objectifs devra être évaluée par le Conseil d'administration en appliquant les différents critères financiers et non-financiers retenus.
- un avantage en nature consistant en l'usage d'un véhicule de fonction ;
- absence de rémunération variable pluriannuelle ;
- absence d'indemnité relative à une clause de non-concurrence ;
- absence de régime de retraite supplémentaire ;
- absence de rémunération en qualité d'administrateur ;
- une indemnité de départ en cas de révocation de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf cas de révocation pour faute grave. Le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil qu'au moins un produit pharmaceutique approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe au moment de cette révocation ;
- Le montant de l'indemnité s'élèverait à une somme correspondant à deux années de rémunération s'entendant comme comprenant tant la rémunération fixe que la rémunération variable, calculée sur la base de la rémunération versée au cours du dernier exercice clos avant la date de la révocation ;
- Il n'est pas prévu de conditions de résiliation pour cet engagement pris par la Société.

Le Président Directeur Général est affilié au régime obligatoire de retraite (tranches A à C). Il n'est affilié à aucun régime de retraite complémentaire.

Le Président Directeur Général pourra également se voir attribuer des options de souscription ou d'achat d'actions dans la limite des autorisations consenties par les actionnaires et sous réserve du respect de certaines conditions de performance et de présence.

Le Conseil d'administration appréciera d'ici l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022 si, compte tenu des autorisations conférées par les actionnaires, il est opportun d'attribuer au Président Directeur Général un complément d'actions gratuites et/ou d'options de souscription d'actions au-delà des attributions d'ores et déjà réalisées.

Il est rappelé que le Président Directeur Général est nommé pour quatre ans, son mandat d'administrateur est révocable librement et à tout moment par l'assemblée générale ordinaire de la Société, et son mandat de directeur général est révocable librement et à tout moment par le Conseil d'administration.

En application de l'article L.22-10-8, II du Code de commerce, la politique de rémunération des mandataires sociaux décrite à la présente section 13.1 sera soumise à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2022.

13.2 Rémunération des mandataires sociaux au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021

13.2.1 Rémunération du Président Directeur Général au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Conformément à l'article L.22-10-34 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés ou attribués à Michele Garufi, Président Directeur Général, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021 seront soumis à l'approbation de l'Assemblée générale ordinaire annuelle appelée à approuver les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021. 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 2021 et le 31 décembre 2020 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du Document d'enregistrement universel, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

13.2.1.1 Synthèse des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le montant de la rémunération fixe de Michele Garufi au titre de l'exercice 2021 s'élève à 350 000 euros et représente 70% de sa rémunération totale au titre de l'exercice 2021. Sous réserve d'un vote favorable de l'assemblée générale ordinaire appelée à approuver le comptes de l'exercice 2021, une rémunération variable de €122 500 sera versée à Michele Garufi. Michele Garufi a également perçu 10 000 euros en rémunération de fonctions de mandataire social de Nicox Research Institute Srl.

Le montant des avantages en nature, liés au bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction, s'élève à 2950 euros au titre de 2021.

La rémunération totale du Président Directeur Général de la Société est en ligne avec la politique de rémunération adoptée lors de l'assemblée générale ordinaire du 28 avril 2021 et contribue aux performances à long terme de la Société, l'atteinte d'objectifs société liés à la stratégie du Groupe ayant donné lieu au versement d'une rémunération variable et à l'attribution d'options de souscription d'actions.

Le tableau ci-après présente la synthèse des rémunérations versées et la valorisation des options et actions attribuées au Président Directeur Général, seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2020 et de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Rémunérations dues au titre de l'exercice (détaillées au tableau suivant)	€ 513 224	€ 475 450
Valorisation des rémunérations variables pluriannuelles attribuées	-	-
Valorisation des options attribuées au cours de l'exercice	€ 258 100	€ 294 300
Valorisation des actions gratuites attribuées au cours de l'exercice	€ 71 400	-
Valorisation des autres plans de rémunération de long terme	-	-
TOTAL	**€ 842 724**	**€ 769 750**

13.2.1.2 Ventilation des rémunérations du Président Directeur Général de la Société

Le tableau ci-après présente la ventilation de la rémunération fixe, variable et autres avantages octroyés au Président Directeur Général seul dirigeant mandataire social de la Société, au titre des exercices clos le 31 décembre 2020 et le 31 décembre 2021.

Michel Vounatsos Président Directeur Général	Exercice 2020		Exercice 2021	
	Montants dus	**Montants versés**	**Montants dus**	**Montants versés**
Rémunération fixe	€ 350 000(1)	€ 350 000(1)	€ 350 000(1)	€ 350 000(1)
Rémunération variable annuelle (2)	€ 160 000	€ 148 750	€ 122 500	€ 175 000
Rémunération variable pluriannuelle	-	-	-	-
Rémunération exceptionnelle	-	-	-	-
Rémunération en qualité d'administrateur	Néant	Néant	Néant	Néant
Avantages en nature (3)	€ 3 224	€ 3 224	€ 2 950	€ 2 950
TOTAL	**€ 513 224**	**€ 501 974**	**€ 475 450**	**€ 527 950**

(1) Le Président Directeur Général a par ailleurs reçu €10.000 en rémunération de fonctions de mandataire social 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. La rémunération variable pour 2020 et 2021 pouvait atteindre 50% du montant de la rémunération fixe pour 2020 et pour 2021. Au titre de 2020, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 100%. Au titre de 2021, le Conseil d'administration a considéré que les objectifs société avaient été atteints à hauteur de 70 %. La rémunération variable n'est versée qu'à l'issue du vote de la résolution correspondante de l'assemblée générale annuelle.

(3) Bénéfice de l'usage d'un véhicule de fonction.

Les variations de rémunération d'une année sur l'autre sont fonction du pourcentage d'atteinte des objectifs société de l'année considérée, la part variable de la rémunération du Président Directeur Général étant calculée avec ce pourcentage. Il est précisé que les objectifs société incluent notamment des objectifs opérationnels liés au développement clinique de certains produits de la Société ainsi que des objectifs liés à la situation financière et en particulier au niveau de trésorerie de la Société.

13.2.1.3 Option de souscription ou d'achat d'actions et bons de souscription de parts de créateur d'entreprise attribuées par la Société ou par toute société du Groupe

Le tableau ci-après présente la synthèse des options de souscription d'actions attribuées par le Conseil d'administration durant l'exercice 2021 au Président Directeur Général.

	Plan n°5
Date d'assemblée	30 juin 2020
Date du Conseil d'administration	14 janvier 2021
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	135 000
Détail des actions par mandataire social	
Michele Garufi	135 000
Point de départ d'exercice des options	14 janvier 2023 (1)
Date d'expiration	14 janvier 2029
Prix d'exercice par option (euros)	3,5181
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)
Nombre d'actions souscrites	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	135 000
Valorisation des options selon la méthode retenue pour les comptes consolidés (coût total de l'attribution en euros)	294 300

(1) L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2021 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. 10% des actions obtenues par exercice des options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

Lors de sa réunion du 15 février 2022, le Conseil d'administration, sur recommandation du Comité des rémunérations, a décidé l'attribution de 135 000 options de souscription d'actions au Président Directeur Général.

- Ces 135 000 options seront exerçables au prix de € 2,3716 et sont exerçables à compter du 15 février 2024 et jusqu'au 15 février 2030, à condition que le Conseil d'administration ait constaté l'atteinte, à hauteur de 50 % au moins, des objectifs société pour 2022 ;
- dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (s'entendant comme 50 % des 135 000 options de souscription d'actions

attribuées plus une) sera annulée, l'autre moitié des droits demeurant acquis au bénéficiaire et exerçables immédiatement sous réserve de la condition de présence dans le Groupe ;

- 10 % des actions à provenir des 135 000 options de souscription d'actions devront être conservés par le Président Directeur Général au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions.

13.2.1.4 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général

Au cours de l'exercice 2021, il n'y a pas eu d'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général.

-	-	-	-	-	-	-
Total		**-**				

13.2.1.5 Actions attribuées gratuitement au Président Directeur Général devenues disponibles

Le tableau ci-après présente la synthèse des actions gratuites attribuées au Président Directeur Général, qui sont devenues disponibles au cours de l'année 2021.

Michele Garufi **Président Directeur Général**	Plan du n°19 du 12 février 2019	10 000	(2)
Total	-	**10 000**	-

Ces actions étaient soumises à une période d'acquisition de deux ans et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2019, que les objectifs Société 2019 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Il est précisé que 90% des actions sont devenues cessibles le 12 février 2021 et que 10% de ces actions devront être conservées par Michele Garufi jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général.

13.2.1.6 Historique des attributions d'options de souscription ou d'achat d'actions, bons de souscription de parts de créateur d'entreprise, bons de souscription d'action et d'actions gratuites au Président Directeur Général

	Plan n°2	Plan n°3	Plan n°4	Plan n°5
Date d'assemblée	22 octobre 2014	24 mai 2018	24 mai 2018	30 juin 2020
Date du Conseil d'administration	30 janvier 2015	12 février 2019	27 janvier 2020	14 janvier 2021
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	40 000[1]	30 000	145 000	135 000
Détail des actions par mandataire social				
Michele Garufi	40 000[1]	30 000	145 000	135 000
Point de départ d'exercice des options	30 janvier 2019 [2]	12 février 2021 [5]	27 janvier 2022[6]	14 janvier 2023[7]
Date d'expiration	30 janvier 2021	12 février 2027	27 janvier 2028	14 janvier 2029
Prix d'exercice par option (euros)	1,87[3]	6,0546	4,7910	3,5181
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	[4]	[4]	[4]	
Nombre d'actions souscrites	-	-	-	-
Nombre cumulé d'options de souscription d'actions annulées ou caduques	200 000	Néant	Néant	Néant
Options de souscription d'actions restantes en fin d'exercice	-	30 000	145 000	135 000

(1) Ce chiffre tient compte du regroupement d'actions par 5 intervenu le 3 décembre 2015.

(2) L'exercice de ces options de souscription d'actions était subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2015 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

(3) Il s'agit du prix de souscription par option, étant rappelé que 5 options seront nécessaires pour souscrire une action nouvelle suite au regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

(4) 10% des actions obtenues par exercice des options de souscription d'actions attribuées à Michele Garufi, devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions de Président Directeur Général de la Société.

(5) L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2019 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

(6) L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2020 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

(7) L'exercice de ces options de souscription d'actions est subordonné à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté que les objectifs Société pour 2021 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

13.2.1.7 Historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général

Le tableau ci-après présente l'historique des attributions gratuites d'actions au Président Directeur Général de la Société, étant précisé qu'il n'a pas été attribué d'actions gratuites au Président Directeur Général au cours de l'année 2021.

	Plan n°15	**Plan n°16**
Date d'assemblée	24 mai 2018	24 mai 2018
Date du Conseil d'administration	12 février 2019	27 janvier 2020
Nombre total d'actions gratuites attribuées	10 000	15 000
Détail des actions par mandataire social		
Michèle Garufi	10 000	15 000
Date d'acquisition définitive des actions gratuites	(1)	(2)
Date de disponibilité	12 février 2021 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants	27 janvier 2022 pour 90% des actions et à la date de cessation de ses fonctions de Président Directeur Général pour les 10% restants
Nombre d'actions gratuites définitivement acquises au 31 décembre 2021	10 000	-
Nombre cumulé de droits à actions gratuites annulés	-	-
Droits à actions gratuites restants en fin d'exercice	-	15 000

(1) Ces actions étaient soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 12 février 2021) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté,

fin 2019, que les objectifs de la Société pour 2019 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

(2) Ces actions étaient soumises à une période d'acquisition de 2 ans (soit jusqu'au 27 janvier 2022) et leur acquisition était subordonnée à ce que le Conseil d'administration de la Société ait constaté, fin 2020, que les objectifs de la Société pour 2020 ont été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

13.2.1.8Contrats 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 2020 et le 31 décembre 2021.

Dirigeants mandataires sociaux	Contrat de travail		Régime de retraite supplémentaire		Indemnité ou avantage dus ou susceptibles d'être dus à raison de la cessation ou du changement de fonctions		Indemnité relative à une clause de non-concurrence	
	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non
Michele Garufi **Président Directeur Général** Date de début du mandat : 28 avril 2021 Date de fin du mandat : Assemblée générale ordinaire appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024		X		X	X (cf. 13.1)			X

13.2.1.8.1 Ratio d'équité et évolution annuelle de la rémunération des performances de la Société, de la rémunération moyenne des salariés de la société, autres que les dirigeants et des ratios mentionnés ci-dessus, au cours des 5 exercices les plus récents

13.2.1.9 Ratio d'équité entre le niveau de la rémunération du Président-Directeur général et la rémunération moyenne et médiane des salariés de la Société

	Exercice clos le 31/12/2021	Exercice clos le 31/12/2020	Exercice clos le 31/12/2019	Exercice clos le 31/12/2018	Exercice clos le 31/12/2017	Exercice clos le 31/12/2016
Ratio avec rémunération moyenne	6.6	6	4.1	9.8	4.5	6.4
Ratio avec rémunération médiane	10.3	9.2	5.6	11.9	4.5	9.1

Les éléments de la rémunération du Président Directeur Général sont le salaire brut annuel de Nicox SA et Nicox SRL (inclus les bonus), l'avantage en nature, les valeurs des attributionsd'options de souscription d'actions et d'actions gratuites en cours d'année.

La rémunération retenue est la rémunération brute non chargée versée chaque année toutes primes et avantages inclus sur une base équivalents temps plein.

L'effectif retenu est l'effectif de la société Nicox SA présent sur une année entière pendant 5 années.

La valorisation des options de souscription d'action et des actions gratuites est la valorisation à la juste valeur selon IFRS2.

13.2.1.10 Évolution annuelle de la rémunération, des performances de la Société et de la rémunération moyenne des salariés de la société, autres que les dirigeants, au cours des 5 exercices les plus récents

	Exercice clos le 31/12/2021	Exercice clos le 31/12/2020	Exercice clos le 31/12/2019	Exercice clos le 31/12/2018	Exercice clos le 31/12/2017	Exercice clos le 31/12/2016
Rémunération du Président Directeur Général (en euros)	1 012 915	833 704	666 345	1 608 642	679 151	1 060 713
Ratio avec rémunération moyenne	6,6	6	4.1	9.8	4.5	6.4
Ratio avec rémunération médiane	10,3	9,2	5.6	11.9	4.5	9.1
Performance de la société (cours de bourse et/ou bénéfice net par action)	(59%)	(6.95)	(19.43)%	(50.00)%	14.84%	(6.59)%
Rémunération moyenne sur une base équivalent temps plein des salariés de la société autres que les dirigeants mandataires sociaux	154 342	138 475	160 653	164 123	149 264	138 475

13.2.1.11 Rémunération des mandataires sociaux non dirigeants au titre de l'exercice clos le 31 décembre 2021

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 2021 et le 31 décembre 2020 par (i) la Société, (ii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la société dans laquelle le mandat est exercé, (iii) les sociétés contrôlées, au sens de l'article L. 233-16 du Code de commerce, par la ou les société(s) qui contrôle(nt) la société dans laquelle le mandat est exercé et (iv) la ou les société(s) qui contrôle(nt) au sens du même article, la société dans laquelle le mandat est exercé. La Société appartenant à un Groupe à la date du document d'enregistrement universel, l'information porte sur les sommes versées par toutes les sociétés de la chaîne de contrôle, que ces rémunérations soient ou non en lien avec le mandat exercé dans la Société.

13.2.1.12 Rémunération de l'activité des administrateurs et autres rémunérations perçues par les mandataires sociaux non dirigeants

Le tableau ci-après présente les rémunération de l'activité des administrateurs et autres rémunérations versés aux mandataires sociaux non dirigeants au cours des exercices clos le 31 décembre 2021 et le 31 décembre 2020 (le Président Directeur Général, seul mandataire social dirigeant, ne perçoit pas de rémunération pour son activité d'administrateur).

Mandataires sociaux non dirigeants	**Montants au titre de l'exercice 2020**		**Montants au titre de l'exercice 2021**	
	Rémunération due en 2020	Rémunération versée en 2020	Rémunération due en 2021	Rémunération versée en 2021
Jean-François Labbé				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€60 000	€50 000	€60 000	€60 000
Autres rémunérations	-	-	-	-
Adrienne Graves				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€60 000	€50 000	€60 000	€60 000
Autres rémunérations	-	-	-	-
Luzi von Bidder				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€60 000	€50 000	€60 000	€60 000
Autres rémunérations	-	-	-	-
Les Kaplan				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€60 000	€50 000	€60 000	€60 000
Autres rémunérations	-	-	-	-
Lauren Silvernail				
Rémunération de l'activité des administrateurs	€60 000	€50 000	€60 000	€60 000
Autres rémunérations	-	-	-	-
TOTAL	**€ 300 000**	**€250 000**	**€300 000**	**€300 000**

Nicox rembourse aux administrateurs leurs frais de déplacement relatifs aux réunions du Conseil d'administration, soit un montant global d'environ €3 000 en 2021.

Il est précisé par ailleurs qu'aucun des administrateurs du Groupe ne bénéficie de primes d'arrivée, ni de régimes de retraite complémentaire.

La Société a souscrit une police d'assurance responsabilité civile des dirigeants qui couvre les administrateurs. Cette police est décrite à la section 3.7.1« Assurances » du présent document d'enregistrement universel.

Par ailleurs, au sein du Groupe Nicox (dont l'organigramme figure à la section 6.1 du présent document d'enregistrement universel), seuls les mandataires sociaux de Nicox Research Institute Srl reçoivent une rémunération au titre de leur mandat social. Les rémunérations versées au titre de 2021 se sont élevées à :

- Elizabeth Robinson : €15 000
- Michele Garufi : € 10 000

13.2.1.13 Historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant

Les tableaux ci-après présentent l'historique des attributions de bons de souscription d'action à chaque mandataire social non dirigeant.

	Plan n°7	**Plan n°8**
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 mai 2018
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000
Détail des actions par mandataire social		
Birgit Stattin Norinder(3)	24 000	24 000
Jean-François Labbé	24 000	24 000
Adrienne Graves	24 000	24 000
Luzi von Bidder	24 000	24 000
Les Kaplan	24 000	24 000
Lauren Silvernail	24 000	24 000
Point de départ d'exercice des bons	(3)	(4)
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023
Prix d'exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)	(2)

	Plan n°7	Plan n°8
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulés ou caduques	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	144 000	144 000

(1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.

(2) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.

(3) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018.

La Société, sur la base d'une consultation émise par ses conseils, estime que l'émission de bons de souscription d'actions aux administrateurs est juridiquement valable et n'est pas assimilable à une attribution d'options de souscription pour les raisons suivantes :

- à la différence d'une attribution d'options qui est décidée par le Conseil d'administration, l'émission de bons de souscription au profit des administrateurs est du ressort de l'Assemblée générale qui est seule compétente pour valablement la décider ; en particulier, l'Assemblée désigne nommément les bénéficiaires ;

- les caractéristiques des bons sont différentes de celles des options : les bons ne bénéficient pas des dispositions fiscales favorables applicables aux options, et sont soumis aux dispositions qui régissent les valeurs mobilières.

Le 27 septembre 2018, le Conseil d'administration de la Société s'est engagé, dans le cadre des émissions ultérieures de bons de souscription d'actions au profit d'administrateurs non dirigeants de la Société, à les émettre à des conditions de marché.

13.2.1.14 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 2021 attribué aux membres du comité de direction, s'est élevé à € 2 378 000 sur l'exercice 2021, incluant la valorisation d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions pour un montant de € 487 000.

Au 31 décembre 2021, les 5 membres du Comité de Direction en fonction détenaient 430 000 options de souscription d'actions permettant de souscrire globalement 430 000 actions.

Au 31 décembre 2021, les 5 membres du Comité de Direction en fonction, détenaient un total de 45 000 droits à actions gratuites.

S'agissant du Président Directeur Général, le Conseil d'administration a décidé que 10% des actions gratuites qui lui ont été attribuées devront être conservées au nominatif jusqu'à la cessation de ses fonctions, étant toutefois précisé qu'il n'a pas été attribué d'actions gratuites au Président du Conseil d'administration au cours de l'année 2021.

Il n'a été attribué aucun bon de souscription d'actions aux membres du Comité de direction.

13.3 Opérations sur titres effectuées par les dirigeants de la Société

13.3.1 Opérations sur titres effectuées par le Président Directeur Général

Néant

13.3.2 Opérations sur titres effectuées par les administrateurs

Néant

13.4 Montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages

Le montant des cotisations de retraite versées pour Michele Garufi dans l'exercice est de € 93 000.

14 RAPPORT SUR LE GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE

Nicox SA
Société anonyme au capital de 43 223 135 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 27 avril 2022 conformément aux dispositions de l'article L. 225-37 du Code de commerce. Il a notamment pour objectif de rendre compte de la composition, des conditions de préparation et d'organisation des travaux du Conseil d'administration mises en place au sein de la Société, des éventuelles limitations apportées aux pouvoirs du Directeur Général, la politique de rémunération des mandataires sociaux, ainsi que les informations visées aux L.22-10-9 et L. 22-10-11 du Code de commerce. Il vous est présenté en complément du rapport de gestion contenu dans le document d'enregistrement universel pour 2021.

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

I. LISTE DE L'ENSEMBLE DES MANDATS ET FONCTIONS EXERCES DANS TOUTE SOCIETE PAR CHAQUE MANDATAIRE SOCIAL

Un tableau récapitulant l'ensemble des mandats et fonctions en cours exercés dans toute société par chacun des administrateurs en fonction au cours de l'année 2021 ainsi que tout autres mandats échus exercés au cours des cinq dernières années figure à la section 12.1.1 du document d'enregistrement universel.

II. CONVENTIONS VISEES A L'ARTICLE L. 225-37-4 2° DU CODE DE COMMERCE

Il n'existe pas de convention telle que prévue par l'article L. 225-37-4 2° du Code de commerce.

III. TABLEAU RECAPITULATIF DES DELEGATIONS EN COURS DE VALIDITE

Le tableau récapitulatif des délégations financières en cours est présenté à la section 19.4 « Délégations d'augmentation de capital en cours de validité » du document d'enregistrement universel.

IV. CONDITIONS DE PRÉPARATION ET D'ORGANISATION DES TRAVAUX DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

IV.1. Composition du Conseil d'administration

L'administration de Nicox SA est confiée à un Conseil d'administration qui comprend actuellement 6 membres dont 5 ont été considérés indépendants par référence aux critères figurant dans le Code MiddleNext. Les administrateurs considérés comme indépendants sont Madame Adrienne Graves, Madame Lauren Silvernail, Jean-François Labbé, Luzi von Bidder et Les Kaplan. L'administrateur considéré non indépendant est Michele Garufi, Président Directeur Général.

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

La Société s'attache à respecter le principe de représentation équilibrée des hommes et des femmes prévu par L. 225-17 du Code de commerce. Le Conseil d'administration compte actuellement deux femmes. L'écart entre le nombre d'hommes (4) et de femmes (2) n'est donc pas supérieur à deux conformément aux dispositions des articles L.225-18-1 et L.22-10-3 du Code de commerce dans les sociétés dont le Conseil d'administration est composé au plus de huit membres.

Biographie des administrateurs

Michele Garufi est Président Directeur Général depuis le 15 février 1996. Son mandat d'administrateur viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2020. Michele Garufi, né en 1954 à Milan, Italie, a été diplômé avec mention en chimie pharmaceutique de l'Université de Milan en 1977. Il a également obtenu un diplôme de pharmacien en 1989. Michele Garufi a une grande expérience de la gestion de partenariats, d'accords de licences et du marketing international de l'industrie pharmaceutique européenne. Avant 1996, il était Vice-Président de la Division Internationale et Directeur des Activités Licences du Groupe Recordati ainsi que Directeur Général de la filiale espagnole de Recordati Italie. Auparavant, il a été Directeur de la Division Internationale d'Italfarmaco (1988-1992), assistant du Directeur Général de Poli Chimica (1984-1988), assistant du Président de Medea Research (1983) et Directeur Technique de l'une des filiales italiennes du groupe français Lipha (1978-1982). Michele Garufi est actuellement co-fondateur et membre du Conseil d'administration de LaMed Pharma Srl, une société privée italienne fournissant des services à l'industrie pharmaceutique, ainsi que co-fondateur et membre du Conseil d'administration de NanoRetinal Inc, une société de R&D axée sur les maladies oculaires rares. Il a été, membre des Conseils d'administration de Novuspharma SpA, Italie, Novexel SA, France, Lica SA, Suède, Scharper SpA, Italie, OncoBiotek Srl, Italie, Delife Srl, Italie, Relivia Srl, Italie, et VISUfarma (Iris TopCo), Royaume-Uni. M. Garufi est âgé de 68 ans. Dans sa jeunesse, il a été membre de l'équipe nationale italienne de natation. Il peut être contacté à l'adresse suivante : Drakkar D, 2405 route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis. Il détient 577 051 actions à la date du présent document.

Jean-François Labbé est administrateur de Nicox depuis juin 2010, Président du Comité d'audit depuis juillet 2013 et membre du Comité des rémunérations. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2023. La candidature de Monsieur Labbé avait été proposée par la Banque Publique d'Investissement. Monsieur

Labbé est le fondateur et Managing Director de SpePharm Holding BV, une société pharmaceutique spécialisée paneuropéenne. Avant de fonder SpePharm, Jean-François Labbé a été Président Directeur Général d'OTL Pharma de 2001 à 2004 et Chief Operating Officer de Prostrakan UK de 2004 à 2005. M. Labbé a effectué sa carrière dans l'industrie pharmaceutique chez Roussel-Uclaf à partir de 1974 puis chez Hoechst-Roussel et enfin HMR, où il a occupé différents postes de direction en Europe et aux Etats Unis, et dont il a été membre du comité exécutif jusqu'à sa fusion avec Aventis en 1999. M. Labbé a obtenu un MBA de l'Ecole des Hautes Etudes Commerciales (HEC), Paris. Monsieur Labbé est âgé de 72 ans. Il peut être contacté au 27 allée des Bocages - 78110 Le Vésinet. Il ne détient aucune action Nicox.

Madame Adrienne Graves a été cooptée administrateur de Nicox en août 2014. Elle est Présidente du Comité des rémunérations et membre du Comité Science et Technologie. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024. Scientifique dans le domaine oculaire de formation, Mme Graves est un leader international de l'ophtalmologie dans l'industrie pharmaceutique. Elle a occupé le poste de Président Directeur Général de Santen Inc. de 1995 à 2010, où elle a établi une forte présence à l'international, conduit l'approbation et la commercialisation de plusieurs produits ophtalmiques et a dirigé des équipes internationales au travers d'acquisitions et de partenariats. Avant les quinze années passées au sein de Santen, le Dr Graves a occupé pendant 9 ans diverses fonctions chez Alcon Laboratories Inc d'abord en tant que Senior Scientist pour la mise en place du premier laboratoire de fonction visuelle d'Alcon, puis elle a occupé des postes de direction en R&D, notamment le développement clinique dans de multiples domaines thérapeutiques en tant que Director of International Ophthalmology. Le Dr Graves est Président du Conseil d'administration d'Iveric Bio, une société américaine et administrateur indépendant d'Oxurion NV, une société belge, Greenbrook TMS, une société canadienne, Qlaris Bio, TherOptix et Surface Ophthalmics, des sociétés privées américaines. Le Docteur Graves est également administrateur de *l'American Society of Cataract Refractive Surgery Foundation* (ASCRS) aux Etats-Unis, de la *Glaucoma Research Foundation* aux Etats-Unis, de *Retina Global, Himalayan Cataract Project*, fondation américaine et de la *Foundation Fighting Blindness* aux Etats-Unis. Mme Graves occupe le poste d'administrateur émérite de l'*American Academy of Ophthalmology Foundation*. Elle a été précédemment membre des conseils d'administration d'Encore Vision de 2011 à 2017, société acquise par Novartis, d'Envisia Therapeutics de 2014 à 2017, société acquise par Aerie Pharmaceuticals, de TearLab Corporation de 2005 à 2018, d'Akorn de 2012 à 2020 et d'Aerpio Therapeutics de 2012 à 2017. Elle a co-fondé OWL (Ophthalmic World Leaders) et Glaucoma 360. Le Dr Graves a obtenu une licence en psychologie avec mention de l'Université Brown (Etats-Unis), un doctorat en psychobiologie de l'Université du Michigan (Etats-Unis) complété par un stage postdoctoral en neurosciences visuelles à l'Université de Paris. Elle est âgée de 68 ans. Mme Graves peut être contactée au 110 N. Corcoran Street #2401 (NC) 27701 Durham, Etats Unis. Elle ne détient aucune action Nicox.

Luzi A. von Bidder a été coopté administrateur de Nicox en août 2014. Il est membre du Comité d'audit, du Comité de gouvernance d'entreprise et du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024. Il était président d'Acino Holding AG jusqu'en 2013. Auparavant, M. von Bidder a occupé la fonction de Président Directeur Général de Novartis Ophthalmics AG. Il a également été membre du comité exécutif de Novartis Pharma et a occupé différents postes chez Ciba-Geigy. M. von Bidder est actuellement membre du Conseil d'administration de Ferring Pharmaceuticals, Ferring Ventures, Ixodes AG, Orasis Ltd, et d'EyeSense GmbH dont il est également Président du conseil. M. von Bidder est titulaire d'une licence en sciences économiques de l'université HSG (St. Gallen, Suisse). Il est âgé de 69 ans. Il peut être contacté Kirchenweg 5, 8008, Zürich, Suisse. Il détient 10 000 actions Nicox.

Les Kaplan est administrateur de Nicox depuis octobre 2014. Il est Président du Comité Science et Technologie, membre du Comité de gouvernance d'entreprise et du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnemmentale. 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. Le renouvellement de son mandat pour quatre années sera soumis à l'assemblée générale ordinaire convoquée pour le 14 juin 2022. Il a été Directeur général d'Aciex Therapeutics, Inc., une société pharmaceutique de développement en ophtalmologie, acquise par Nicox en octobre 2014. Le Dr. Kaplan a débuté sa carrière chez Allergan, Inc. où il a occupé les fonctions de Président de la recherche et développement et conduit les approbations de plus de 20 produits pharmaceutiques majeurs. Avant de rejoindre Allergan, le Dr. Kaplan a occupé des postes dans le domaine de la recherche chez Upjohn Company et à l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis) et a enseigné la chimie à l'Université Temple (Philadelphie, Etats-Unis) et à l'Université de Californie (Etats-Unis). Il a été précédemment membre des conseils d'administration d'Allergan, d'Altheos (Etats-Unis), d'Acadia Pharmaceuticals, Inc (Etats-Unis) et de Neurotech, Inc (Etats-Unis). Le Dr. Kaplan est diplômé en chimie de l'Université de l'Illinois (Etats-Unis) et est titulaire d'un doctorat en chimie organique de l'Université de Californie (Los Angeles, Etats-Unis). Il est âgé de 71 ans. Il peut être contacté au 1710 Anglers Dr, Steamboat Springs, CO81487, Etats Unis. Il détient 82 034 actions Nicox.

Lauren Silvernail a été nommé administrateur de Nicox en mai 2017. Elle est Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise et du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnemmentale et membre du Comité d'audit. Son mandat viendra à expiration à l'issue de l'Assemblée générale appelée à statuer sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2024. Madame Silvernail est actuellement *Chief Financial Officer* et E*xecutive Vice President of Corporate Development* d'Evolus Inc. Madame Silvernail cessera ses fonctions au sein d'Evolus le 31 mai 2022 pour cause de retraite. Précédemment, elle était *Chief Financial Officer* et *Chief Business Officer* de Revance Therapeutics, Inc. Avant de rejoindre Revance Therapeutics, Inc., Madame Silvernail était *Chief Financial Officer* et *Vice President of Corporate Development* d'ISTA Pharmaceuticals, Inc. de 2003 à 2012. Auparavant, de 1995 à 2003, Madame Silvernail a occupé différents postes opérationnels et de développement d'entreprise et, en dernier lieu, la fonction de *Vice President of Business Development*, chez Allergan Inc. Auparavant, de 1990 à 1994, elle a été associé gérant de Glenwood Ventures et membre du conseil d'administration de plusieurs sociétés de Glenwood. Madame Silvernail a commencé sa carrière chez Varian et Bio-Rad Laboratories. Elle a obtenu un M.B.A. à l'Université de Californie, Los Angeles et une licence en biophysique à l'Université de Californie à Berkeley. Elle est agée de 63 ans. Elle peut être contactée au 10 Hertford, CA 92657 Newport Coast, Etats-Unis. Elle ne détient aucune action de Nicox.

Indépendance des administrateurs

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

Le règlement intérieur du Conseil d'administration, mis à jour en 2021, 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 2021, à savoir :

- ne pas avoir été, au cours des cinq dernières années et ne pas être salarié ni mandataire social

dirigeant de la société ou d'une société de son groupe ;

- ne pas avoir été, au cours des deux dernières années, et ne pas être en relations d'affaires significative avec la société ou son groupe (client, fournisseur, concurrent, prestataire, créancier, banquier, etc) ;
- ne pas être actionnaire de référence de la société ou détenir un pourcentage de droit de vote significatif ;
- ne pas avoir de relation de proximité ou de lien familial proche avec un mandataire social ou un actionnaire de référence ;
- ne pas avoir été, au cours des six dernières années, commissaire aux comptes de l'entreprise.

CONFORMITE DE CHAQUE ADMINISTRATEUR AUX CRITERES D'INDEPENDANCE DU CODE MIDDLENEXT (1) (2)		
Administrateur	**Conforme**	**Non conforme**
Michele Garufi (1)		X
Jean-François Labbé (2)	X	
Adrienne Graves	X	
Luzi von Bidder	X	
Les Kaplan	X	
Lauren Silvernail	X	

(1) Lors de sa délibération du 16 décembre 2021, le Conseil a estimé que le seul administrateur non indépendant en application des critères d'indépendance du Code MiddleNext actualisé est Michele Garufi en sa qualité de Président Directeur Général.

(2) Il est précisé que la candidature de Monsieur Labbé avait été proposée par la Banque Publique d'Investissement (ex. Fonds Stratégique d'Investissement) lors de sa nomination en 2010.

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

Aux termes de déclarations recueillies fin 2021, cinq administrateurs, à savoir Mesdames Adrienne Graves et Lauren Silvernail ; Jean-François Labbé, Luzi von Bidder et Les Kaplan ont déclaré qu'ils n'étaient liés, directement ou indirectement, à aucune des sociétés du Groupe, ni à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux.

Un seul administrateur a déclaré qu'il était lié comme suit à une société du Groupe, à leurs administrateurs ou Directeurs Généraux : Michele Garufi en qualité de mandataire social de Nicox SA, Nicox Research Institute Srl, Nicox Ophthalmics, Inc.

Aux termes du Règlement intérieur du Conseil d'administration, l'administrateur confronté à une situation de conflit d'intérêt doit en informer le Conseil, doit s'abstenir de voter ou de participer aux délibérations et, le cas échéant, démissionner, étant précisé qu'une absence d'information équivaut à la reconnaissance qu'aucun conflit d'intérêt n'existe.

Administrateurs

La Société est administrée par un Conseil d'administration de trois membres au moins et de dix-huit au plus. Toutefois, en cas de fusion, le Conseil d'administration pourra être composé de vingt-quatre membres au plus pendant un délai de trois ans à compter de la date de la fusion telle qu'elle est fixée à l'article L.236-4 du Code de commerce.

Les administrateurs sont nommés par l'Assemblée Générale ordinaire des actionnaires. La cooptation d'administrateurs intervient dans les conditions fixées par la loi.

La durée de leurs fonctions est de quatre années.

Les fonctions d'administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée Générale Ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire son mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée Générale ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission.

Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la société est tenu de communiquer à chaque administrateur tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de sa mission.

Censeurs

L'Assemblée générale ordinaire peut également nommer une ou plusieurs personnes avec le titre de censeur pour une durée de 4 ans. Les Censeurs assistent aux séances du Conseil d'administration mais ne disposent pas du droit de vote sur les décisions soumises au Conseil. Les censeurs sont convoqués aux séances du Conseil dans les mêmes conditions que les administrateurs et bénéficient des mêmes droits d'information.

Il n'y a pas de Censeur au sein de la Société actuellement.

Contrats de service

Il n'existe pas de contrats de service liant les membres des organes d'administration ou de direction à la Société, où à l'une quelconque de ses filiales, et prévoyant l'octroi d'avantages aux termes d'un tel contrat.

IV.2. Fonctionnement du Conseil d'administration

Règlement intérieur du Conseil d'administration

Le fonctionnement du Conseil d'administration de la Société et de ses comités de travail est régi par un règlement intérieur qui a été mis à jour en 2021, 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 2021.

les modalités de tenue des réunions du Conseil d'administration. Le Règlement prévoit que sous réserve des limites et exceptions prévues par la loi, sont réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité les administrateurs qui participent à la réunion par des moyens de visioconférence ou de télécommunication permettant leur identification et garantissant leur participation effective, dont la nature et les conditions sont déterminées par la règlementation en vigueur et sous les réserves prévues par cette dernière. A cet égard, il précise que la participation par des moyens de visio-conférence ou de télécommunication n'est pas ouverte pour les réunions du Conseil ayant pour objet l'établissement des comptes annuels, des comptes consolidés et du rapport de gestion.

- les modalités d'information des membres du Conseil d'administration. Le Règlement intérieur prévoit notamment l'obligation d'informer régulièrement les administrateurs sur la situation financière de la Société, sur la trésorerie dont elle dispose et sur les engagements financiers. Il prévoit également que le Président du Conseil d'administration doit communiquer aux administrateurs toute information significative concernant la Société. Le Règlement intérieur prévoit le droit, pour tout membre du Conseil d'administration, à obtenir communication de toute information ou document dont il estime avoir besoin pour exercer ses fonctions, et/ou à rencontrer l'un quelconque des principaux dirigeants de l'entreprise hors la présence du Président du Conseil d'administration. Il prévoit également que les administrateurs doivent recevoir, préalablement à la tenue des réunions, tous les documents et informations nécessaires à l'accomplissement de leur mission. Ces documents et informations leur seront adressés par mel, dans la mesure du possible environ une semaine avant la réunion.

- la liste des décisions pour lesquelles le Président Directeur Général doit obtenir un accord préalable du Conseil d'administration. Cette liste comprend notamment : les décisions d'implantation à l'étranger ou de retrait de ces implantations ; les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du Groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ; la prise ou la cession de participations dans d'autres sociétés ; tous échanges portant sur des biens, titres ou valeurs ; l'acquisition ou la cession d'immeubles ; les sûretés consenties sur les biens sociaux ou l'obtention de financements excédant € 150 000.

- les conditions de désignation et le rôle des Comités de travail. Le règlement intérieur prévoit que le Conseil peut constituer des comités en son sein pour préparer ses travaux. Le Conseil fixe le rôle imparti à chaque comité, étant précisé que ces comités interviennent sous la responsabilité exclusive et collective des membres du Conseil d'administration. Les comités ont pour mission d'éclairer par leurs analyses les décisions du Conseil, ils formulent à cette fin des propositions, recommandations et avis. Les membres des comités doivent participer personnellement aux réunions et ne peuvent se faire représenter par un autre membre. Les comités ne peuvent délibérer qu'en présence d'au moins la moitié de ses membres. Les comités peuvent se saisir de toute question entrant dans leur domaine de compétence. Ils peuvent également être saisis par le Conseil d'administration ou son Président.

- les attributions du Comité d'audit. Le Comité d'audit a pour mission de s'assurer de la qualité du Contrôle Interne et de la fiabilité de l'information fournie aux actionnaires et aux marchés financiers. Il est notamment chargé du suivi du processus d'élaboration de l'information financière, de l'évaluation des procédures, du suivi des risques, du suivi du contrôle des comptes sociaux et consolidés par les Commissaires aux comptes (examen des hypothèses retenues pour les arrêtés de comptes, examen des comptes annuels, semestriels et le cas échéant trimestriels

avant leur examen par le Conseil d'administration, examen, en consultation avec les Commissaires aux comptes, des principes et méthodes comptables retenus, examen des opérations importantes pouvant générer un conflit d'intérêt), du suivi de l'indépendance des Commissaires aux comptes, de la procédure de sélection des Commissaires aux comptes, de leurs honoraires, du recours aux Commissaires aux comptes pour des travaux autres que le contrôle des comptes.

- la composition du Comité d'audit. Le Comité d'audit est composé de trois membres, tous administrateurs indépendants nommés pour la durée de leur mandat d'administrateur et compte au moins un membre présentant des compétences particulières en matière financière ou comptable. Le Directeur Général n'est pas membre du Comité d'audit. Le Comité d'audit se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins deux fois par an, avant les réunions du Conseil examinant les comptes annuels et semestriels. Le Comité d'audit peut procéder à des visites ou à l'audition des responsables d'entités opérationnelles ou fonctionnelles utiles à la réalisation de sa mission. Il peut également entendre les commissaires aux comptes, même en – dehors de la présence des dirigeants. Il peut recourir à des experts extérieurs avec l'accord préalable du Conseil d'administration

- les attributions du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations a pour mission de faire des propositions sur la politique générale de rémunération des dirigeants mandataires sociaux (parts fixe et variable, avantages en nature, retraite, indemnités de départ) et d'attribution d'actions gratuites, d'options ou de bons de souscription ou d'achat d'actions ; de faire des recommandations concernant l'ensemble des éléments de rémunération de chaque dirigeant mandataire social (y compris les avantages en nature) ; de faire des propositions concernant l'enveloppe globale des rémunération de l'activité des administrateurs et leur répartition, concernant l'ensemble des éléments de rémunération (y compris l'attribution d'options de souscription d'actions ou d'actions gratuites) et des principaux dirigeants non mandataires sociaux (Directeurs Sénior, Vice-Présidents, VP Finance) ; d'examiner l'augmentation annuelle de la masse salariale ; d'examiner les projets d'attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, les critères d'attribution et les modalités applicables à ces attributions ; de collecter les informations relatives aux rémunérations et avantages versés aux mandataires de la Société et des sociétés qu'elle contrôle.

- la composition du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité des rémunérations. Le Comité des rémunérations se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité des rémunérations peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les attributions du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise a pour mission de proposer des critères permettant d'évaluer l'indépendance des membres du Conseil, d'évaluer l'efficacité, la pertinence et la mise en œuvre des procédures de gouvernement d'entreprise et de formuler des recommandations pour leur amélioration, soumettre des propositions sur la composition et les attributions des comités, examiner les candidatures aux postes d'administrateur et de management stratégique.

- la composition du Comité de gouvernance d'entreprise. Le Comité de gouvernance d'entreprise compte de trois à cinq membres. Il se compose, si possible pour moitié, d'administrateurs

considérés indépendants. Le Président Directeur Général n'est en principe pas membre du Comité de gouvernance d'entreprise mais il est associé aux travaux du Comité concernant la sélection d'administrateurs et de dirigeants mandataires sociaux. Le Comité de gouvernance d'entreprise se réunit chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins une fois par an. Le Comité de gouvernance d'entreprise peut demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne.

- les attributions du Comité science et technologie. Le Comité science et technologie a pour mission d'assister le Conseil dans la supervision des aspects scientifiques et techniques des activités de la société et pour fournir périodiquement des informations au Conseil. Sa mission consiste principalement à assister le Conseil dans sa mission de surveillance quant aux objectifs des programmes de R&D en examinant les progrès et performances de la Direction dans l'atteinte des objectifs et la limitation des risques associés, examiner le pipeline de recherche de la Société, examiner et présenter des recommandations au Conseil sur les aspects scientifiques, techniques et médicaux des opérations qui doivent être soumises à l'approbation du Conseil, identifier les nouvelles tendances et nouveaux développements significatifs en matière scientifique et de R&D et leur impact potentiel sur la Société, examiner le portefeuille de propriété intellectuelle de la Société et sa stratégie dans ce domaine, réaliser toutes activités que le Comité jugera nécessaire ou approprié pour exercer ses responsabilités pour assister le Conseil dans sa surveillance des activités R&D de la Société. Le Comité peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, notamment le *Chief Scientific Officer*, le *Head of Development*, le *Chief Business Officer*, le *Chief Financial Officer*, des conseils externes.

- la composition du Comité science et technologie. Le Comité est composé au minimum de deux et au maximum de cinq administrateurs. Autant que possible, il se compose de membres considérés comme indépendants. En principe, le Président du Conseil d'administration, le Directeur général et les Directeurs généraux délégués ne sont pas membres du Comité Science et Technologie. Toutefois, le Président du Conseil d'administration est associé aux travaux du Comité à la demande de ses membres. Le Comité se réunit à chaque fois qu'il le juge nécessaire et au moins trois fois par an. Il fixe le calendrier de ses réunions. Il peut également se réunir à la demande de deux de ses membres, de son Président ou du Président du Conseil d'administration.

  les attributions du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale. Le Comité assiste le Conseil dans la supervision des aspects sociaux, sociétaux et environnementaux des activités de la Société et pour fournir périodiquement des informations au Conseil. Sa mission consiste à examiner les questions sociales, sociétales et environnementales et à réfléchir aux axes d'amélioration à proposer au Conseil, notamment pour permettre au Conseil de réfléchir au partage de valeur et à l'équilibre entre le niveau de rémunération de l'ensemble des collaborateurs, la rémunération de la prise de risque de l'actionnaire et les investissements nécessaires à la pérennité de l'entreprise. Le Comité RSE, en fonction des sujets, travaille en lien avec les autres comités de travail.

  la composition du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale. Le Comité est composé au minimum de deux et au maximum de cinq administrateurs. Autant que possible, il se compose de membres considérés comme indépendants, en tout état de cause, il est présidé par un membre indépendant. En principe, le Président du Conseil d'administration, le Directeur général et les Directeurs généraux délégués ne sont pas membres du Comité RSE. Toutefois, le Président

du Conseil d'administration est associé aux travaux du Comité à la demande de ses membres. Le Comité se réunit à chaque fois qu'il le juge nécessaire et au une trois fois par an. Il fixe le calendrier de ses réunions. Il peut également se réunir à la demande de deux de ses membres, de son Président ou du Président du Conseil d'administration. Le Comité peut, dans le cadre des missions qui lui sont imparties, demander au Président de lui communiquer tout document ou lui permettre d'entendre toute personne, y compris des conseils externes. Il peut se faire accompagner par des personnes qualifiées, autant que de besoin.

- les principes de répartition des rémunération de l'activité des administrateurs. Le Conseil d'administration peut notamment prendre en considération pour la répartition des rémunérations de l'activité des administrateurs l'assiduité des membres aux réunions du Conseil et la participation éventuelle aux travaux des Comités.

- un rappel des obligations de confidentialité ;

- 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 2021, le Conseil d'administration de la Société s'est réuni onze fois :

Dates des réunions du Conseil d'administration	Nombre d'administrateurs participant	Nombre total d'administrateurs
14 janvier 2021	6	6
28 janvier 2021	6	6
26 février 2021	6	6
28 avril 2021	5	6
5 mai 2021	5	6
19 juillet 2021	6	6
24 septembre 2021	5	6
13 octobre 2021	6	6
29 novembre 2021	3	6
8 décembre 2021	4	6
16 décembre 2021	6	6
Pourcentage	**88 %**	**-**

Le Conseil d'administration de la Société a, au cours de l'année 2021, notamment délibéré sur les points suivants :

- Mises à jour des statuts pour tenir compte de la livraison d'actions gratuites ;
- Attribution d'options de souscription d'actions ;
- Attribution d'actions gratuites ;
- Approbation des amendements aux termes et conditions du contrat de financement obligataire avec Kreos ;
- Emission de bons de souscription d'actions au profit de Kreos ;
- Emission d'obligations d'obligations convertibles au profit de Kreos ;
- Objectifs société pour 2021 ;
- Arrêté des comptes sociaux et des comptes consolidés de l'exercice ;
- Proposition d'affectation du résultat ;
- Examen de l'activité de la Société ;
- Rapport sur le gouvernement d'entreprise ;
- Document d'enregistrement universel 2020 valant rapport financier annuel et rapport de gestion ;
- Examen des conventions avec des parties liées ;
- Examen des conventions avec des partie liées constituant des opérations courantes conclues à des conditions normales ;
- Examen des mandats des administrateurs et des Commissaires aux comptes ;
- Rapport spécial sur les options de souscription ou d'achat d'actions ;
- Rapport spécial sur les actions gratuites ;
- Atteinte des objectifs 2020 ;
- Rémuneration du Président Directeur Général ;
- Business plan ;
- Budget ;
- Convocation d'une assemblée générale ordinaire et d'une assemblée générale extraordinaire ;
- Désignation du Président du Conseil d'administration et direction générale de la Société ;
- Indemnités dues ou suceptibles d'être dues au Président Directeur Général ;
- Programme de rachat d'actions ;
- Mise à jour du règlement du plan d'options de souscription d'action ;
- Mise à jour du règlement du plan d'actions gratuites ;
- Approbation des états semestriels consolidés 2021 ;
- Reporting à fin juin 2021, comparaison avec le budget ;

- Approbation du rapport semestriel consolidé ;
- Approbation du budget IFRS révisé ;
- Emission d'action nouvelles assorties chacune de bons de souscription d'actions ;
- Convocation des assemblées des masses de porteurs de bons de souscription d'actions et de bons d'attribution d'actions ;
- Examen des risques auxquels la Société est soumise ;
- Discussion sur le fonctionnement du Conseil d'administration ;
- Evaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; liens des administrateurs entre eux et avec la Société ; conflits d'intérêts potentiels ;
- Plan de succession concernant le Directeur Général et les dirigeants clé, plan en cas de d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé ;
- Conséquences sociales, sociétales et environnementales des activités et de la stratégie de la Société ;
- Rémunération de l'activité des administrateurs ;
- Revue de la politique salariale de la Société ;
- Discussion sur les « recommandations » et les « points de vigilance » du code de gouvernance d'entreprise MiddleNext ;
- Modifications du règlement intérieur pour se conformer au code de gouvernance MiddleNext révisé ;
- Examen de l'activité de la Société.

Il est précisé que, conformément aux dispositions de l'article 15 des statuts, les membres du Conseil d'administration ont été convoqués aux réunions du Conseil verbalement et/ou par courrier électronique. Ils ont reçu par voie électronique environ une semaine avant chaque réunion, les documents et informations soumis à l'examen du Conseil, avec des synthèses explicatives.

Conformément à l'article L. 823-17 du Code de commerce, les Commissaires aux comptes ont été convoqués aux réunions du Conseil qui ont arrêté les comptes sociaux et consolidés tant annuels que semestriels.

Dispositions statutaires

La Société est administrée par un Conseil d'administration qui comprend actuellement six membres.

La durée des fonctions des administrateurs est de quatre années. Les fonctions des administrateurs prennent fin à l'issue de la réunion de l'Assemblée générale ordinaire ayant statué sur les comptes de l'exercice écoulé, tenue dans l'année au cours de laquelle expire le mandat.

La limite d'âge pour exercer les fonctions d'administrateur est fixée à 79 ans. L'administrateur atteint par la limite d'âge sera considéré comme démissionnaire d'office à compter de la date de la plus prochaine Assemblée générale ordinaire annuelle qui prendra acte de cette démission. Sous cette réserve, les administrateurs sont toujours rééligibles.

Le Conseil d'administration procède aux contrôles et vérifications qu'il juge opportuns. Le Président ou le Directeur Général de la Société 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 2021 a eu lieu en décembre 2021. Cette discussion a notamment porté sur les conditions de préparation des réunions du Conseil d'administration, la fréquence et la durée des séances, la composition du Conseil (diversification des compétences et équilibre des pouvoirs), le recours à une expertise externe pour des questions techniques. Le Conseil a considéré que les conditions de son fonctionnement étaient satisfaisantes.

Nombre d'actions à détenir par les administrateurs

Les statuts ne prévoient aucune obligation de détention d'actions par les administrateurs.

Composition et fonctionnement des comités

Le Conseil d'administration comporte quatre Comités dont le fonctionnement est régi par le règlement intérieur du Conseil (voir section I.2, Règlement intérieur).

Comité d'audit

Le Comité d'audit est composé de trois administrateurs : Jean-François Labbé, Luzi von Bidder, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Jean-François Labbé. Le 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 16 décembre 2021, 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 2021, le Comité d'audit s'est réuni à six reprises. Le taux de présence à ces réunions a été de 100% pour cinq réunions et de 66.7% pour une réunion. Les travaux du Comité d'audit ont porté, notamment, sur la revue du budget et du budget révisé, sur l'analyse comparative du budget et des données actualisées, sur les principaux sujets de clôture et sur certains sujets fiscaux.

Comité des rémunérations

Le Comité des rémunérations est composé de trois administrateurs : Madame Adrienne Graves, Jean-François Labbé, Madame Lauren Silvernail. Il est présidé par Madame Adrienne Graves.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 16 décembre 2021, 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 2022, le Comité des rémunérations s'est réuni quatre fois. Le taux de présence à ces réunions était de 100%. Les travaux du Comité des rémunérations ont notamment porté sur les sujets suivants : les règles de calcul pour l'attribution des bonus des salariés, les attributions d'actions gratuites et d'options de souscription d'actions, la rémunération du *Chief Scientific Officer*, le plan de recrutement, l'augmentation globale proposée de la masse salariale pour 2022, la rémunération du Directeur Général pour 2022.

Comité de gouvernance d'entreprise

Le Comité de gouvernance d'entreprise est composé de trois administrateurs : Madame Lauren Silvernail, Luzi von Bidder et Les Kaplan. Il est présidé par Madame Lauren Silvernail.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 16 décembre 2021, 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 2021, le Comité de gouvernance d'entreprise s'est réuni une fois. Le taux de présence à cette réunion était de 100%. Les travaux du Comité de gouvernance d'entreprise ont notamment porté sur les modifications apportées au code de gouvernance d'entreprise MiddleNext, sur les « recommandations » et les « points de vigilance » du coe de gouvernance d'entreprise MiddleNext révisé, les risques auxquels la Société est exposée ; le fonctionnement du Conseil ; l'état des liens des membres du Conseil avec la Société, avec les membres de son Conseil d'administration et avec son Directeur Général, l'évaluation annuelle de l'indépendance des administrateurs ; la discussion annuelle sur les conflits d'intérêt ; le plan de succession concernant le Directeur Général et les dirigeants clé et le plan en cas d'indisponibilité temporaire du Directeur Général et des dirigeants clé.

Comité Science et technologie

Le Comité Science et technologie est composé de deux administrateurs : Madame Adrienne Graves et Les Kaplan. Il est présidé par Les Kaplan.

Il est précisé que lors de la discussion annuelle du Conseil d'administration qui s'est tenue le 16 décembre 2021, les administrateurs composant le Comité Science et technologie à cette date ont été considérés indépendants par le Conseil d'administration faisant application des recommandations du code MiddleNext.

Au cours de l'année 2021, le Comité Science et Technologie s'est réuni à douze reprises Le taux de présence à ces réunions était de 100%. Au cours de ces réunions, le Comité a notamment examiné les précautions à prendre dans les études cliniques en cours dans le contexte de l'épidémie de la COVID 19, le suivi du recrutement des patients après le démarrage des études cliniques de phase 3 sur le NCX 470, les résultats de l'essai étude clinique de phase 2b sur le NCX 4251, la préparation de la réunion de fin de phase 2 avec la FDA américaine pour le NCX 4251 et son futur plan du développement.

Modifications statutaires

Les modifications statutaires interviennent dans les conditions fixées par la loi.

V. POLITIQUE DE REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX

La politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2022 est décrite à la section 13.1 du document d'enregistrement universel.

VI. ELEMENTS RELATIFS A LA REMUNERATION DES MANDATAIRES SOCIAUX VISES A L'ARTICLE L.22-10-9 DU CODE DE COMMERCE

Se reporter à la section 13 du document d'enregistrement universel.

VII. LIMITATION DES POUVOIRS DU PRESIDENT DIRECTEUR GENERAL

Directeur Général

L'Assemblée générale ordinaire du 28 avril 2021 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 2024.

Le Conseil d'administration de la Société, lors de sa délibération du 28 avril 2021, 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 28 avril 2021, 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 2024, soit pour la durée de son mandat d'administrateur tel que renouvelé par l'Assemblée générale ordinaire du 28 avril 2021 .

Les limitations apportées par le Conseil d'administration aux pouvoirs du Président Directeur Général, résultent de l'article 4 du Règlement intérieur du Conseil d'administration exposé ci-dessous :

Article 4 : Exercice par le Président Directeur Général de ses pouvoirs

« Sont soumises à l'autorisation préalable du Conseil d'administration les décisions suivantes du Président Directeur Général :

a) les décisions significatives d'implantation à l'étranger par création d'établissement, de filiale directe ou indirecte ou par prise de participation ainsi que les décisions de retrait de ces implantations ;
b) les opérations significatives susceptibles d'affecter la stratégie du groupe ou de modifier sa structure financière ou son périmètre d'activité ;
c) la prise ou la cession de toutes participations dans toutes sociétés créées ou à créer, la participation à la création de toutes sociétés, groupements et organismes, la souscription à toutes émissions d'actions, de parts sociales ou d'obligations ;
d) tous échanges, avec ou sans soulte, portant sur les biens, titres ou valeurs ;
e) l'acquisition ou la cession de tous immeubles ;
f) les sûretés consenties sur les biens sociaux ;
g) l'obtention de financements pour des montants excédant € 150 000.

Plus généralement, le Président soumettra à l'approbation préalable du Conseil d'administration toute opération significative se situant en dehors de la stratégie annoncée de l'entreprise. Le caractère significatif ou non des opérations relève de l'appréciation du Président, sous sa responsabilité. »

La Société n'a pas, à ce jour, de Directeurs Généraux délégués.

VIII. GOUVERNEMENT D'ENTREPRISE ET DECLARATION DE CONFORMITE AU CODE MIDDLENEXT

La Société se réfère au Code MiddleNext. Le Conseil d'administration a pris connaissance des éléments présentés dans la rubrique « Points de vigilance » du code MiddleNext. S'agissant de recommandations contenues dans le code MiddleNext, la Société les applique à l'exception de celle mentionnée dans le tableau ci-après :

Recommandations du Code Middlenext	Explications sur leur non application
(Recommandation 1) Les administrateurs doivent assister aux réunions de l'Assemblée générale des actionnaires.	Les assemblées générales de la Société réunissent généralement moins de cinq actionnaires. En 2021, les assemblées générales se sont tenues à huis clos.
(Recommandation 21) Condition de performance applicable aux stock-options appréciées sur une période d'au moins 3 ans.	L'exercice des stock-options est conditionnée à l'atteinte des objectifs société de l'année, période qui est considérée pertinente compte tenu des échéances de la Société.

Le tableau ci- après dresse par ailleurs un bilan des recommandations Middlenext' auxquelles la Société doit se conformer en raison de la cotation de ses actions aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext Paris.

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R1 : Déontologie des membres du conseil	X [1]		
R2 : Conflits d'intérêts	X		
R3 : Composition du conseil – Présence de membres indépendants au sein du conseil	X		
R4 : Information des membres du conseil	X		
R5 : Formation des administrateurs	X		
R6 : Organisation des réunions du conseil et des comités	X		
R7 : Mise en place de comités	X		
R8 : Comité responsabilité sociale, sociétale, environnementale	X		
R9 : Mise en place d'un règlement intérieur du conseil	X		
R10 : Choix de chaque administrateur	X		
R11 : Durée des mandats des membres du conseil	X		
R12 : Rémunération de l'administrateur	X		
R13 : Mise en place d'une évaluation des travaux du conseil	X		
R14 : Relations avec les « actionnaires »			X [1]
R15 Politique de diversité et d'équité	X		
R16 : Définition et transparence de la rémunération des dirigeants mandataires sociaux	X		
R17 : Préparation de la succession des « dirigeants »	X		
R18 : Cumul contrat de travail et mandat social	X		
R19 : Indemnités de départ	X		

Recommandations du Code Middlenext	Conforme	Envisage de s'y conformer	Considère non approprié
R20 : Régimes de retraite supplémentaires	X		
R21 : Stock-options et attribution gratuite d'actions			X (2)
R22 : Revue des points de vigilance	X		

(1) Les administrateurs ne participent pas aux assemblées générales compte tenu du faible nombre d'actionnaires présents aux assemblées générales (4 aux assemblées de 2020, assemblées tenues à huis clos en 2021).

(2) Condition de performance applicable aux stock-options appréciées sur une période de moins de 3 ans.

IX. CONDITIONS DE PARTICIPATION DES ACTIONNAIRES AUX ASSEMBLEES GENERALES

Les conditions de participation des actionnaires aux assemblées générales sont exposées à la section 19.2.5 « assemblées générales » du document d'enregistrement universel. Elles figurent à l'article 19 des statuts de la Société.

X. DESCRIPTION DE LA PROCEDURE MISE EN PLACE PAR LA SOCIETE EN APPLICATION DE L'ARTICLE L.22-10-12 DU CODE DE COMMERCE ALINEA 2

Le 27 janvier 2020, le Conseil a adopté une Charte relative à la procédure d'évaluation des conventions entre parties liées constituant des opérations courantes conclues à des conditions normales.

Cette charte prévoit que le Directeur Général doit être informé immédiatement et préalablement à la signature de toute convention susceptible d'être qualifiée de convention entre parties liées :

- par la personne directement ou indirectement intéressée qui est informée d'une convention envisagée susceptible d'être qualifiée de convention entre parties liées au sens de l'article L. 225-38 du Code de commerce; et
- Plus généralement, par toute personne de la Société qui est informée d'une convention envisagée susceptible d'être qualifiée de convention entre parties liées au sens de l'article L. 225-38 du Code de commerce.

Le Directeur Général, avec l'assistance des Commissaires aux comptes de la Société et, le cas échéant, du Conseil d'administration, examinera les conventions envisagées et déterminera si elles doivent être qualifiées de conventions entre parties liées ou de conventions courantes.

Le Directeur Général examinera les conventions courantes, dont les conditions peuvent avoir évolué, annuellement pour déterminer si elles remplissent toujours les critères requis.

Conformément aux dispositions de l'article L. 225-39, paragraphe 2 du Code de commerce, les personnes directement ou indirectement intéressées dans la convention dont il s'agit ne participeront pas à son évaluation.

Les conclusions de l'examen seront soumises au Conseil d'administration.

XI. INFORMATIONS REQUISES PAR L'ARTICLE L.22-10-11 DU CODE DE COMMERCE

Conséquences d'un changement de contrôle de la société sur les principaux accords

Après examen des principaux accords de la Société, il apparaît que les accords suivants pourraient se trouver affectés par un changement de contrôle de la Société, dans les conditions ci-après présentées :

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

En cas de changement de contrôle de la Société, Kreos Capital a la possibilité de demander un remboursement anticipé des sommes dues dans le cadre du contrat.

Les autres informations requises au titre de l'article L. 22-10-1 du Code de commerce figurent aux sections 13 « Politique de rémunération des mandataires sociaux à compter du 1er janvier 2021 », 16 « Principaux actionnaires », 19.1 « Capital social », 19.2 « Actes constitutifs et statuts » et 19.1.7 « Délégations d'augmentation de capital en cours de validité » du document d'enregistrement universel.

Fait le 27 avril 2022

Le Conseil d'administration

15 SALAIRES

15.1 Rapport social

En 2021, la Direction de Nicox a poursuivi l'orientation stratégique de son activité de Recherche et Développement.

Le Groupe Nicox est constitué de Nicox SA et de ses filiales ci-dessous.

Au 31 décembre 2021 le groupe Nicox est donc constitué de :

- Nicox SA, le siège du Groupe, basé à Sophia-Antipolis en France.
- Nicox Research Institute Srl, chargé de la recherche et du développement préclinique du Groupe et basé à Bresso en Italie.
- Nicox Ophthalmics Inc basé à Durham (NC) aux USA.

15.1.1 Effectifs du groupe Nicox

La répartition des effectifs du Groupe Nicox est présentée ci-dessous :

Départements	Décembre 2021	Décembre 2020	Décembre 2019	Décembre 2018	Décembre 2017	Décembre 2016	Décembre 2015	Décembre 2014	Décembre 2013
Recherche et développement	20	22	22	19	16	18	24	19	13
Marketing / Commercial	0	0	0	0	0	0	88	87	70
Autres	12	12	13	15	12	15	22	21	18
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

Au 31 décembre 2021, le Groupe employait 32 collaborateurs en contrat à durée indéterminée. Le Groupe n'emploie pas d'intérimaires et contrat à durée déterminée. 2 collaborateurs sont à temps partiel.

- 14 personnes sont salariées de Nicox SA (dont 1 à temps partiel).
- 9 personnes sont salariées de Nicox Research Institute Srl (dont 2 à temps partiel).
- Enfin 9 collaborateurs sont employés par Nicox Ophthalmics Inc aux USA.

Durant l'année 2021 et au niveau du Groupe Nicox, 7 collaborateurs ont quitté la société, 5 collaborateurs ont été embauchés pour une durée indéterminée.

Au 31 décembre 2021, 62% des collaborateurs sont des femmes (65% en 2020), 38% sont des hommes (35 % en 2020).

La moyenne d'âge est de 50 ans au 31 décembre 2021 (45 ans au 31 décembre 2020).

Enfin, le plus jeune collaborateur avait 24 ans et le plus âgé 64 ans au 31 décembre 2021.

15.1.2 Organisation du temps de travail

Nicox suit les règles locales de gestion du temps de travail. Elles sont différentes selon les pays.

Pour la France:

Début 2015, la Direction des Ressources Humaines (DRH) et les partenaires sociaux de Nicox SA ont mis en place 2 accords pour améliorer l'organisation du temps de travail :

- l'accord relatif à la durée et à l'organisation du temps de travail. Il a fait l'objet d'une validation du LEEM (organisme professionnel des entreprises du médicament) ;
- l'accord relatif au travail depuis son domicile ou télétravail, modifié et renouvelé en octobre 2019.

Ces deux 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 2021, le temps de travail est suivi grâce aux outils informatiques proposés par le fournisseur paie (système de gestion des absences) et grâce à un tableau de suivi d'heures pour les collaborateurs soumis à l'horaire collectif.

Les heures supplémentaires sont soit payées, soit récupérées.

Les collaborateurs peuvent se référer à la Convention Collective Nationale du secteur CONVENTION COLLECTIVE NATIONALE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Pour les Etats-Unis:

Une règlementation interne (« Employee handbook ») est rédigée et mise en place aux Etats-Unis.

Le système de gestion des jours de congés est suivi en interne et en 2020 a été mise en place la politique de gestion PTO (paid off time).

Pour l'Italie :

Le système automatisé de gestion des congés et absences mis en place depuis 2015 en collaboration avec notre prestataire de paie s'est avéré efficace et a permis une réduction des tâches administratives générées par un suivi manuel.

A partir du système, les collaborateurs ont accès et peuvent télécharger des documents personnels tels que les bulletins de paie et la déclaration annuelle (Certificazione Unica).

Dans le courant de l'année 2015, un document interne (« Employee handbook ») a été rédigé et mis à la disposition des collaborateurs pour rappeler les différentes règles en matière de gestion du temps de travail, des congés payés etc.

Les collaborateurs peuvent se référer à la CONVENTION COLLECTIVE NATIONALE DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE.

Pour le Groupe :

La procédure ressources humaines a été implémentée en 2017. La dernière révision date de 2021.

L'objectif de cette procédure est de décrire chaque étape du processus général des ressources humaines:

- Le processus d'embauche ;
- Le processus de paie ;
- Le processus pour les employés licenciés ;
- Le processus des absences ;
- Le processus de frais de voyage ;
- Le processus d'évaluation annuelle des employés ;
- L'attribution des actions gratuites et options de souscription d'actions.

Cette procédure est révisée régulièrement par la Société.

Une procédure qui décrit le processus de création, de mise à jour, d'approbation et de diffusion des organigrammes a été mise en place en 2018 et révisée en 2021.

15.1.3 Absentéisme

L'absentéisme est suivi régulièrement pour Nicox SA grâce aux outils informatiques proposés par le prestataire RH/Paie.

De manière générale, pour l'ensemble du Groupe Nicox, le suivi de l'absentéisme ne permet pas de constater et d'identifier de potentiels dysfonctionnements (désengagement, burn-out etc...) au niveau des équipes. Cet indicateur n'est pas pertinent de ce point de vue.

	janvier	février	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	nov	déc	Total	**Moyenne**
Absences	3	19	29	17	0	0	31	32	24	32	42	53	282	**23,5**
Nombre de jours ouvrés théorique	20	20	23	21	19	22	21	22	22	21	20	23	254	**21,2**
Taux absentéisme	0,94%	5,59%	7,42%	4,76%	0,00%	0,00%	8,68%	8,56%	6,42%	8,96%	12,35%	13,55%		**6,44%**

15.1.4 Nicox SA en 2021

	janvier	février	mars	avril	mai	juin	juil	août	sept	oct	Nov	déc	Total	Moyenne
Absences	0	0	3	21	18	21	25	3	0	0	3	0	94	7.8
Nombre de jours ouvrés théorique	22	20	22	21	18	21	22	21	22	22	20	22	253	21.1
Taux absentéisme	0%	0%	0.80%	5.88%	5.88%	5.88%	6.68%	0.84%	0%	0%	0.88%	0%		**2.24%**

L'absentéisme pour l'année 2021 a augmenté et atteint 6,44 % pour Nicox SA Ce taux est en augmentation par rapport à 2020 (2,24 %). Cette augmentation est due à l'absence d'un personne entre uillet et pour des de santé.
Le taux d'absentéisme correspond au nombre total de jours d'absence rémunérés (maladie, maternité, événement familial, ou accident du travail) divisé par le nombre de jours ouvrés théoriques dans l'année.

Le nombre de jours ouvrés théorique est calculé de la façon suivante : Nombre de salariés inscrits (et non ETP) dans le mois * nb de jours ouvrés du mois X (nombre de jours ouvrés – week-ends – jours fériés du mois).

Les jours d'absences se décomposent de la manière suivante :

	2021 - NICOX SA		
	Féminin	Masculin	Total
ABS NON AUTORISEE	0	0	0
ENFANT MALADE 1/2J	0	0	0
EVENEMENT FAMILIAL	3	0	3
MALADIE	279	0	279
MATERNITE	0	0	0
CONGE PATHOLOGIQUE	0	0	0
Total	282	0	282

En 2021, l'absence pour cause de maternité représente 0% du total. Le nombre de jours d'absence total est en augmentation en 2021 par rapport à 2020.

Les jours d'absences pour Nicox Research Institute se décomposent de la manière suivante :

	2021 - NICOX Research Institute		
	Féminin	Masculin	Total
ABS ENFANT MALADE	0	0	0
EVENEMENT FAMILIAL	0	0	0
GROSSESSE PATHOL.	0	0	0
MALADIE	15	0	15
MATERNITE/CG.ADOPT.	0	0	0
Total	15	0	15

L'absentéisme pour l'année 2021 est de 97 jours, en augmentation par rapport à 2020 avec 15 jours contre 14 jours en 2020.

Pour Nicox Ophthalmics Inc, le nombre de jours total d'absence pour maladie est 16 en 2021.

15.1.5 Rémunérations

Pour attirer et conserver ses talents, Nicox a mis en place une politique de rémunération ambitieuse et globale prenant en compte la performance individuelle du collaborateur et collective de l'entreprise.

La performance individuelle du collaborateur est revue chaque année au moment des entretiens annuels. Selon le niveau d'atteinte des objectifs individuels le salaire de base du collaborateur est revu (ou pas). Le % global d'augmentation au mérite des rémunérations est revu et décidé chaque année en fonction de la situation de l'entreprise. La politique de rémunération est basée sur le mérite uniquement, l'entreprise ne distribue pas d'augmentation générale.

En 2021, 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 options de souscription d'actions à chaque collaborateur selon des plans approuvés par le Conseil d'administration.

Toutes les informations concernant les rémunérations et l'attribution des actions gratuites et des options sont disponibles dans les documents des comptes consolidés.

15.1.6 Relations Sociales

Cette section sur les relations sociales ne concerne que la France, les autres filiales étant dépourvues de partenaires sociaux à ce jour.

Depuis les élections du Comité Social et Economique (CSE) qui ont été organisées le 14 mai 2019 (2ème tour), des réunions ont été organisées tous les mois, conformément au calendrier défini avec le Comité Social et Economique.

Conditions de travail, de sécurité et hygiène

L'activité de Nicox étant avant tout tertiaire, il n'y a pas de risque particulier à signaler pour les activités de bureau.

Aucun accident de travail n'a été constaté en 2021 au sein des filiales du Groupe.

15.1.7 Formation des collaborateurs

Les besoins en formation sont définis, soit dans le cadre de l'entretien annuel de fixation des objectifs individuels, soit dans le cadre de décisions d'entreprise. Dans les deux cas, le stage de formation a pour objectif de développer les compétences du collaborateur pour le rendre plus performant et/ou plus préparé (changement de logiciel etc...) aux évolutions de l'organisation et des réglementations.

De manière générale, Nicox est sensible au développement de ses collaborateurs en facilitant l'accès à la formation tout au long de l'année et en prenant le soin de rencontrer chaque collaborateur afin de bien comprendre son besoin et lui proposer la formation la mieux adaptée.

A l'échelle du Groupe Nicox (pas seulement la France) grâce à notre système global automatisé de gestion de la performance (entretien annuel), chaque collaborateur a l'opportunité de discuter de ses besoins de formation et de développement avec son manager, en relation avec ses objectifs et ceux de l'entreprise, car le développement du professionnalisme et de l'autonomie des collaborateurs est clé pour leur succès à leur poste de travail et par conséquent pour le succès de l'entreprise.

Pour le plan de formation 2021, la Société a décidé de limiter la formation uniquement aux activités strictement nécessaires.

En 2021, pour Nicox S.A 21 heures de formation ont été organisées soit un cours informatique sur Excel pour un collaborateur et des sessions scientifiques pour un autre collaborateur.

Pour le centre de recherche et de développement pré-clinique en Italie, 108 heures de formation ont été suivies en 2021. Il s'agissait de formations informatiques pour 5 collaborateurs qui ont bénéficié d'un financement total. Par ailleurs, il a été organisé des sessions scientifique pour 2 collaborateurs.

12 heures de formation ont été suivies en 2021 sur le thème « sécurité » pour 3 collaborateurs. Les stages organisés étaient obligatoires.

Les salariés de la filiale américaine ont bénéficié de 104 heures de formation scientifique en 2021.

15.1.8 Emploi et insertion des travailleurs handicapés

En 2021, Nicox SA a employé un travailleur handicapé. Nicox n'a pas d'obligation de cotiser à l'Agefiph car l'effectif est inférieur à 20 personnes.

Nicox SA favorise l'emploi des travailleurs handicapés en faisant également appel à un CAT (Centre d'Aide par le Travail) pour le ménage des locaux.

15.1.9 Œuvres sociales

Bien que le Comité d'Entreprise ait été supprimé, la direction a alloué un budget pour les œuvres sociales en 2021 dans le cadre de la réglementation URSSAF. La gestion de ce budget est réalisée par le Comité Social et Economique.

15.1.10 Sous-traitance de certaines activités Ressources Humaines

Les principales activités RH sont centralisées en Italie pour l'ensemble des filiales du Groupe.

Des partenariats avec différents prestataires RH ont été mis en place pour permettre un développement durable des différentes activités RH de Nicox.

Pour répondre aux problématiques locales des différentes entités du Groupe (France, Italie et Etats-Unis) notamment en droit du travail, de paie et d'administration du personnel la responsable RH fait appel à des prestataires locaux ayant la compétence et l'expertise recherchées.

La responsable RH utilise ponctuellement les services de sociétés spécialisées en rémunération pour l'aider à définir la politique de rémunération et avantages sociaux du Groupe.

15.1.11 Participation des salariés au capital social

Au cours de l'année 2021, 99.350 actions gratuites ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics, Inc.) lors de 3 réunions de Conseil d'administration.

Au cours de l'année 2021, 382.850 options de souscription d'actions ont été attribuées aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics, Inc.) lors d'une réunion du Conseil d'administration.

15.1.12 Discrimination et diversité

Aujourd'hui compte tenu de la taille de l'entreprise et de la proximité des équipes, la société ne rencontre pas de problème de discrimination et de diversité, ni à l'embauche, ni dans la gestion des équipes au quotidien.

Cependant, afin de prévenir toute forme de discrimination, la responsable RH indique clairement dans les Règlements Intérieurs (handbook) mis en place dans les pays où Nicox a des salariés que la lutte contre les discriminations et la diversité sont des points importants de sa gestion des Ressources Humaines. La société a également mis en place une politique d'égalité et inclusion.

La mise en place de ces règlements intérieurs permet à l'entreprise de rappeler à ses collaborateurs l'importance du respect des principes fondamentaux et d'engager des sanctions si nécessaire.

15.1.13 Emission de gaz à effet de serre

Aujourd'hui l'entreprise n'a pas mis en place de charte environnementale mais s'engage au quotidien à travers diverses initiatives à lutter contre l'émission de gaz à effet de serre, comme par exemple :

- La mise en place du co-voiturage pour les déplacements professionnels (déplacements Sophia – Bresso) ;
- Le télétravail. Un accord a été signé avec les partenaires sociaux en 2018 (remplaçant un précédent accord de 2014) ;
- Un guide d'éco-conduite attaché à la « Car Policy » ;
- La limitation de la cylindrée des voitures de fonction.

La Société est très consciente de l'importance des questions sociales, sociétales et environnementales.

Nous avons mis en place des procédures régissant la façon dont nous conduisons nos activités, notamment en vue d'assurer l'égalité homme femme, l'inclusion et la lutte contre la corruption. Nous avons examiné les déclarations de nos prestataires concernant l'égalité homme femme, l'inclusion et la lutte contre la corruption et la grande majorité de nos sous-traitants ont mis en place des politiques dans ces domaines.

Nicox sous-traite la mise en œuvre du développement de ses composés (synthèse, formulation et fabrication des molécules et des produits, études non cliniques et études cliniques). Dans nos bureaux, nous avons mis en place des initiatives de développement durable.

Bien que nous ayons peu d'influence sur les politiques environnementales de nos sous-traitants en raison de la taille de notre entreprise, nous examinons et considérons ces aspects pour nos principaux prestataires, y compris dans leur sélection. Nos sous-traitants clé déclarent avoir une politique de réduction de leur impact environnemental, et ceux qui ne l'ont pas mis en place se sont engagés à le faire à court terme. Certains d'entre eux ont été évalués par des agences de notation environnementale, obtenant des scores élevés, et d'autres fournissent des rapports conformes aux normes internationales d'évaluation de la durabilité. Certains prestataires nous ont fourni des rapports détaillés sur leurs progrès dans certains domaines clés

15.2 Participations et options de souscription d'action

15.2.1 Participations

La participation des mandataires sociaux au capital de la Société est détaillée ci-dessous :

Nom du Mandataire social	Nombre d'actions détenues au 15 avril 2022
Michele Garufi	592 051
Madame Adrienne Graves	-
Jean-François Labbé	-
Les Kaplan	82 034
Luzi von Bidder	10 000
Madame Lauren Silvernail	-
TOTAL	**684 085**

Au 15 avril 2022 les organes d'administration et de direction générale de la Société détenaient, à la connaissance de la Société 684 085 actions, soit 1,59% du capital et des droits de vote sur la base du nombre d'actions existantes au 31 mars 2022, date de la plus récente déclaration des droits de vote (article 223-16 du Règlement général de l'AMF).

15.2.2 Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux dix premiers salariés non mandataires sociaux les mieux rémunérés attributaires et options levées par ces derniers y compris également les autres instruments financiers donnant accès au capital (BSA, stock-options, BSPCE ...)

Le tableau ci-après présente la synthèse des instruments financiers donnant accès au capital (actions gratuites et options de souscription d'actions) attribués, souscrits et reçus en 2021 par les dix premiers salariés non mandataires sociaux les mieux:

Actions gratuites (1)

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	12 fév 2019	19 avr 2019	11 juil 2019	16 sep 2019	14 jan 2021	5 mai 2021
Actions gratuites attribuées, durant l'exercice, aux dix salariés de la Société et de ses filiales non mandataires sociaux ayant reçu le plus grand nombre d'actions gratuites	57 500	-	-	-	-	43 700	13 800
Actions gratuites de la Société définitivement acquises, durant l'exercice, par les dix salariés de la Société et de ses filiales, dont le nombre est le plus élevé	82 800	50 000	8 000	12 000	12 800	-	

(1) un droit = une action

Options de souscription d'actions (1)

Options de souscription ou d'achat d'actions consenties aux 10 premiers salariés non mandataires sociaux attributaires et options levées par ces derniers (1)	Nombre total d'actions attribuées / d'actions souscrite ou achetées	Prix moyen pondéré	14 jan 2021
Options consenties, durant l'exercice, par l'émetteur et toute société comprise dans le périmètre d'attribution des options, au 10 salariés de l'émetteur et de toute société comprise dans ce périmètre, dont le nombre d'actions ainsi consenties est le plus élevé (information globale)	129 500	3.52 €	129 500
Options détenues sur l'émetteur et les sociétés visées précédement, levées, durant l'exercice, par les 10 salariés de l'émetteur et de ses sociétés, dont le nombre d'options ainsi achetées ou souscrites est le plus élevé (information globale)	-	-	

(1) un droit = une action

15.2.3 Options de souscription d'actions

Le nombre d'actions susceptibles d'être émises au titre des options de souscription d'action en circulation au 31 décembre 2021 est 1 041 550 (en tenant compte du regroupement par cinq des actions intervenu en 2015) représentant 2.4% du capital social à cette date.

Au cours de l'exercice 2021, il a été attribué 382 850 options de souscription d'actions aux collaborateurs du Groupe (sociétés Nicox SA, Nicox Research Institute SRL et Nicox Ophthalmics Inc) permettant de souscrire 382 850 actions.

Par ailleurs, 271 600 options donnant droit à 111 600 actions ont été annulées suite au départ de salariés ou à l'expiration de ces droits au cours de l'exercice 2021.

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 2021.

Options en circulation au 31 décembre 2021 (1) :

Date du Conseil d'Administration	Options attribués	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 22/10/2014							
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1.87 €	200 000	0	0
	200 000				**200 000**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018							
12/2/2019	176 550	12/2/2021	12/2/2027	6.05 €	41 400	135,150	135,150
27/01/2020	394 750	27/01/2022	27/01/2028	4.79 €	44 100	350,650	350,650
	571 300				**85 500**	**485,800**	**485,800**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/06/2020							
15/10/2020	108 000	31/10/2021	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
15/10/2020	108 000	31/10/2022	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
14/01/2021	382 850	14/01/2023	14/01/2029	3.52 €	19 100	363 750	363 750
	598 850				**43 100**	**555 750**	**555 750**
	1 370 150				**328 600**	**1 041 550**	**1 041 550**

(1) Aucune option n'a été exercée
(2) 5 options = 1 action

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.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits attribués à Michele Garufi, Gavin Spencer, Sandrine Gestin, Emmanuelle Pierry et Tomas Navratil était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2019 et 2020 aient été atteints respectivement à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2021 à Michele Garufi, Gavin Spencer, Sandrine Gestin et Emmanuelle Pierry était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société pour 2021 aient été atteints à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2021, le lecteur est invité à se reporter à la section 15.2.1 « participations » du présent document d'enregistrement universel.

Le 15 février 2022, le Conseil d'administration a attribué 457 500 options de souscription d'actions permettant de souscrire 457 500 actions à un prix d'exercice de € 2,3716. Ces options sont exerçables à compter du 15 février 2024 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 50% des objectifs société 2022). Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restant en vigueur.

15.2.4 Actions gratuites

Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2021 :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués (1)	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre	Total à émettre en tenant compte du regroupement d'action intervenu le 3 décembre 2015
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24 mai 2018						
12 fév 2019	83 650	12 fév 2021	10 000	73 650	-	-
19 avr 2019	8 000	19 avr 2021	-	8 000	-	-
24 mai 2019	1 400	24 mai 2021	-	1 400	-	-
17 jul 2019	12 000	11 jul 2021	-	12 000	-	-
16 sep 2019	12 800	16 sep 2021	-	12 800	-	-
27 jan 2020	99 750	27 jan 2022	14 800	-	84 950	84 950
05 mar 2020	8 000	05 mar 2022	8 000	-	-	-
05 aoû 2020	24 000	05 aoû 2022	-	-	24 000	24 000
15 oct 2020	54 000	15 oct 2022	8 000	-	46 000	46 000
14 jan 2021	83 150	14 jan 2023	6 500	-	76 650	76 650
	386 750		**47 300**	**107 850**	**231 600**	**231 600**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 28 avr 2021						
05 mai 2021	13 800	05 mai 2023	-	-	13 800	13 800
19 jul 2021	2 400	19 jul 2023	2 400	-	-	-
	16 200		**2 400**	**-**	**13 800**	**13 800**
TOTAL	**402 950**		**49 700**	**107 850**	**245 400**	**245 400**

(1) Un droit = une action

Les actions gratuites attribuées sont soumises à des conditions de performance :

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2019 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 était subordonnée, pour certaines attributions, à ce que les objectifs société pour 2020 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Pour d'autres attributions, les critères de performance concernent l'atteinte d'objectifs liés à des études cliniques. Ces critères de performance ont été atteints sauf en ce qui concerne certaines attributions du 5 août 2020 pour lesquelles l'échéance se situe en 2022.

- L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2021 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas.

- Le 12 janvier 2022, 33 700 actions gratuites ont été attribuées. Leur acquisition est subordonnée à ce que le Conseil ait constaté la réalisation d'une condition de performance liée au recrutement de patients dans le programme clinique de phase 3 sur NCX 470.

- Le 15 février 2022, 129 600 actions gratuites ont été attribuées. Leur acquisition est subordonnée à ce que les objectifs société pour 2022 soient réalisés à hauteur de 50% au moins.

- Lors de l'attribution d'actions gratuites au Président Directeur Général il a été attribué au cours du même exercice, des droits donnant accès au capital à l'ensemble des salariés du groupe conformément aux dispositions des articles L. 225-186-1 et L. 225-197-6 du Code de commerce, étant précisé qu'il n'a pas été attribué d'actions gratuites à Michele Garufi en 2021 et 2022.

- Pour les informations relatives aux dix salariés non mandataires sociaux principaux attributaires en 2021, le lecteur est invité à se reporter à la section 15.2.1 « participations » du présent document d'enregistrement universel.

Actions gratuites attribuées durant l'exercice aux dix salariés ayant reçu les 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)	**57 500**	**Assemblée générale du 24 mai 2018 et 28 avril 2021**
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)	**82 800**	**Assemblée générale du 24 mai 2018**

15.3 Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société

Il n'existe pas d'accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société.

16 PRINCIPAUX ACTIONNAIRES

16.1 Nom de toute personne non-membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance détenant, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de la Société devant être notifié en vertu de la législation nationale applicable ainsi que le montant de la participation détenue, ou à défaut, déclaration appropriée indiquant l'absence de telles personnes

Sur la base des déclarations de seuils, notamment statutaires et légaux, reçus par la Société, et sur une base non diluée, son actionnariat est le suivant :

Actionnaires	Au 31 décembre 2021			Au 31 décembre 2020			Au 31 décembre 2019		
	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	0,89	0,89	384 300	1,04	1,04	384 300	1,16	1,16
HBM Healthcare Investments	2 619 102	6,07	6,07	2 619 102	7,07	7,07	2 383 808	7,17	7,17
Armistice Capital	2 570 024[1]	5,96	5,96						
Orbimed	-	-	_	1 309 165	3,54	3,54	1 892 554	5,70	5,70
Michele Garufi (PDG de Nicox SA)	577 051*	1,34	1,34	567 051	1,53	1,53	447 051	1,35	1,35
Elizabeth Robinson (Présidente de Nicox Srl)	74 060	0,17	0,17	74 060	0,20	0,20	74 060	0,22	0,22
Auto-détenues	211 967	0,49	0,49	147 145	0,40	0,40	-	-	-
Public	36 701 481	85,08	85,08	31 929 512	86,23	86,23	28 048 797	84,41	84,41
Total	**43 138 185**	**100**	**100**	**37 030 335**	**100**	**100**	**33 230 570**	**100**	**100**

* Mr Garufi détient 592 051 actions à la date du présent document.

[1] Le 13 avril 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 6 avril 2022, le seuil de 2% du capital

et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 836 551 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 1,935% du capital et des droits de vote de la Société.

La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, est entrée au capital de Nicox à l'occasion du placement privé réalisé par la Société en août 2016. La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, société immatriculée aux îles Cayman dont le siège social est Governers Square, Suite #4-212-2, 23 Limie Tree Bay Avenue, West Bay, Grand Cayman, Iles Caïmans, est une filiale de la société.

Aucun actionnaire autre que ceux mentionnés a la section 16.1.1 du présent document n'a déclaré détenir plus de 2 % du capital ou des droits de vote. A la connaissance de la Société, il n'existe pas de pacte d'actionnaires ou d'action de concert. Il est précisé que la Société, compte tenu de la structure actuelle de son actionnariat, ne prend pas de mesure spécifique pour éviter qu'un contrôle de son capital soit exercé de manière abusive.

La Société n'est pas en mesure de communiquer le nombre approximatif de ses actionnaires. Les informations connues de la Société relativement au nombre d'actions détenues par ses salariés figurent à la section 15.1 « rapport social » du présent document d'enregistrement universel.

Au 15 avril 2022, la Société détenait 228 172 actions propres dans le cadre d'un contrat de liquidité avec Kepler Cheuvreux portant sur l'animation des actions de la société.

Par ailleurs, au 15 avril 2022, 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 8 489 648 actions nouvelles, générant une dilution égale à 16,42% sur la base du capital existant à ce jour et 19,64 % sur la base du capital pleinement dilué.

Le lecteur est également invité à se reporter à la synthèse des instruments dilutifs figurant à la section 19.3 « Synthèse des instruments dilutifs » du présent document d'enregistrement universel.

16.1.1 Déclarations de franchissement de seuils statutaires et/ou légaux au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021, la Société a reçu les déclarations de franchissement de seuil suivantes :

- Le 20 décembre 2021, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la hausse, le 13 décembre 2021, les seuils de 2, 4 et 6% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 3 200 000 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 7,418% du capital et des droits de vote de la Société.
- Le 29 décembre 2021, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 22 décembre 2021, le seuil de 6% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 2 570 024 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 5,958% du capital et des droits de vote de la Société.

Il est précisé que :

- le 27 janvier 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 21 janvier 2022, le seuil de 5% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 2 140 000 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 4,961% du capital et des droits de vote de la Société.

- le 10 mars 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 3 mars 2022, le seuil de 4% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 1 720 000 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 3,979% du capital et des droits de vote de la Société.

-le 13 avril 2022, la société Armistice Capital, LLC, agissant au nom et pour le compte d'Armistice Capital Master Fund Ltd., a déclaré, avoir franchi à la baisse, le 6 avril 2022, le seuil de 2% du capital et des droits de vote de la Société et détenir, pour le compte desdits fonds, 836 551 actions de la Société représentant autant de droits de vote, soit 1,935% du capital et des droits de vote de la Société.

16.2 Droits de vote différents ou déclaration appropriée indiquant l'absence de tels droits de vote

Il n'existe pas de clause statutaire prévoyant un droit de vote double en faveur des actionnaires de la Société. Il n'existe pas non plus de clause statutaire prévoyant une limitation des droits de vote.

16.3 Détention ou contrôle, direct ou indirect, de la Société

Aucune personne physique ou morale ne détient, conjointement ou séparément, directement ou indirectement, le contrôle de la Société.

16.4 Accord, connu de la Société, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure entraîner un changement du contrôle qui s'exerce sur elle

Le Groupe n'a connaissance d'aucun accord susceptible d'entraîner ultérieurement un changement de contrôle de la Société.

17 TRANSACTIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Les opérations avec des apparentés sont présentés à la note « relations avec les parties liées » des comptes consolidés figurant à la section 18.1.6 « Etats financiers » du présent document d'enregistrement universel.

Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements règlementés relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2021 est reproduit ci-après :

Nicox S.A.

Assemblée générale d'approbation des comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport spécial des commissaires aux comptes
sur les conventions réglementées





Nicox S A

Assemblee generale d approbation des comptes de l exercice clos le 31 decembre 2021

Rapport spécial des commissaires aux comptes sur les conventions réglementées

A l'Assemblee Générale de la societe Nicox S A

En notre qualité de commissaires aux comptes de votre société nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementees

Il nous appartient de vous communiquer sur la base des informations qui nous ont été données les caractéristiques les modalités essentielles ainsi que les motifs justifiant de l'intérêt pour la société des conventions dont nous avons été avisés ou que nous aurions découvertes à l'occasion de notre mission sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien fondé ni à rechercher l'existence d autres conventions Il vous appartient selon les termes de l article R 225-31 du Code de commerce d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation

Par ailleurs il nous appartient le cas échéant de vous communiquer les informations prévues à l article R 225-31 du Code de commerce relatives à l'exécution au cours de l'exercice écoulé des conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission

Conventions soumises à l'approbation de l'assemblée générale

Nous vous informons qu il ne nous a été donné avis d aucune convention autorisée et conclue au cours de l exercice écoulé à soumettre a l approbation de l assemblée générale en application des dispositions de l article L 225-38 du Code de commerce

Conventions déjà approuvées par l'assemblée générale

Nous vous informons qu il ne nous a été donné avis d aucune convention déjà approuvée par l assemblée generale dont l exécution se serait poursuivie au cours de l exercice écoulé

Marseille et Paris La Défense le 28 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
Pierre Chauvet	Pierre Chassagne

18 INFORMATIONS FINANCIERES CONCERNANT L'ACTIF ET LE PASSIF, LA SITUATION FINANCIERE ET LES RESULTATS DE LA SOCIETE

18.1 Informations financières historiques

Les comptes consolidés 2021 sont inclus dans le document d'enregistrement universel.

18.1.1 Informations financières historiques auditées pour les trois derniers exercices et rapport d'audit établi pour chacun de ces trois exercices.

Les informations financières historiques auditées en 2021 sont détaillées au chapitre 18.1.5.

En application de l'article 19 du Règlement 2017/1129 du Parlement européen et du Conseil, les informations suivantes sont incluses par référence dans le présent document d'enregistrement universel :

- les comptes consolidés figurant au chapitre 18.1.5 (pages 201 à 264) et le rapport d'audit correspondant figurant au chapitre 18.1.5 (pages 265 à 270) du document d'enregistrement universel de l'exercice 2020 déposé auprès de l'AMF le 1er mars 2021, sous le numéro D. 21- 0083 ;

- les informations financières figurant au chapitre 7 (pages 111 à 121) du document d'enregistrement universel de l'exercice 2020, déposé auprès de l'AMF le 1er mars 2021, sous le numéro D. 21- 0083 ;

- les comptes consolidés figurant au chapitre 18.1.5 (pages 193 à 259) et le rapport d'audit correspondant figurant au chapitre 18.1.5 (pages 260 à 265) du document d'enregistrement universel de l'exercice 2019 déposé auprès de l'AMF le 6 mars 2020, sous le numéro D. 20- 0109 ;

- les informations financières figurant au chapitre 7 (pages 105 à 115) du document d'enregistrement universel de l'exercice 2019, déposé auprès de l'AMF le 6 mars 2020, sous le numéro D. 20- 0109.

18.1.2 Changement de date de référence comptable

Sans objet

18.1.3 Normes comptables

Les normes et principes comptables appliqués par la Société sont décrits à la note 3 des comptes consolidés inclus dans le paragraphe 18.1.5 ci-dessous et à la note 1.2 des comptes annuels inclus dans le paragraphe 18.4ZERVIATE pour 43, ci-dessous.

18.1.4 Changement de référentiel comptable

Sans objet

18.1.5 États financiers

APPROBANS AUDIT ERNST & YOUNG Audit

Nicox S A

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

APPROBANIS AUDIT
22 boulevard Charles Moretti
La Palmeraie du Canet
13014 Marseille
S A R L au capital de € 100 000
525 098 786 R C S Marseille

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
regionale d'Aix - Bastia

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

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
regionale de Versailles et du Centre

Nicox S A.
Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l Assemblée Générale de la societé Nicox S A

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblees generales nous avons effectue l audit des comptes consolidés de la société Nicox S A relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021 tels qu ils sont joints au présent rapport

Nous certifions que les comptes consolidés sont au regard du referentiel IFRS tel qu'adopte dans l Union européenne reguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine a 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 comite d'audit

Fondement de l'opinion

Référentiel d'audit

Nous avons effectue notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France Nous estimons que les elements que nous avons collectes sont suffisants et appropries 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 regles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de deontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la periode du 1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liee à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulieres pour la preparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'etat d'urgence sanitaire induisent de multiples consequences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

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

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

■ **Valeur recouvrable des autres immobilisations incorporelles**

Risque identifié

Au 31 décembre 2021, la valeur nette comptable des autres immobilisations incorporelles de votre groupe s'élève à M€ 40, au regard d'un total de bilan de M€ 115.

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

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des autres immobilisations incorporelles 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 notes 3.7 et 9 de l'annexe aux comptes consolidés.

Notre réponse

Nos diligences ont principalement consisté à :

- prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie élaborées en concertation avec les principaux partenaires du groupe, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats d'études cliniques obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ;
- examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables, et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ;
- impliquer des spécialistes pour la revue du modèle mathématique et examiner le taux d'actualisation ;
- examiner la permanence des principes et des méthodes comptables et la méthodologie retenue par la direction.

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

Traitement de l'amendement Kreos de Décembre 2021 dans le référentiel IFRS

Risque identifié

En décembre 2021, votre groupe a annoncé avoir renégocié l'emprunt souscrit auprès de Kreos notamment au travers d'une extension de la maturité de cet emprunt.

30% de l'emprunt obligataire d'origine a été converti en :

- obligations convertibles en actions pour un montant de M€ 3,3
- obligations non convertibles incluant une prime de remboursement à échéance pour un montant de M€ 1,8

Tel qu'exposé dans les notes 3,16 et 20 de l'annexe aux comptes consolidés, votre groupe considère que ces obligations convertibles doivent être analysées comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante capitaux propres.

Nous avons considéré ce sujet comme un point clé de l'audit en raison du niveau de jugement requis pour apprécier le traitement comptable de ces obligations convertibles en actions et leur évaluation.

Notre réponse

Dans le cadre de notre audit, nos travaux ont notamment consisté à :

- obtenir les contrats d'emprunts amendés pour prendre connaissance de leurs termes et conditions et examiner les consultations écrites portant sur le traitement comptable des conseils externes ;
- vérifier l'enregistrement dans les comptes consolidés conformément à leurs caractéristiques contractuelles et au référentiel comptable IFRS tel qu'appliqué par votre groupe ;
- rapprocher le montant de la dette en principal à une confirmation obtenue du tiers ;
- revoir les valorisations retenues par votre groupe en procédant, avec l'aide de nos spécialistes, à des valorisations indépendantes.

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

Vérification spécifiques

Nous avons également procédé, conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par les textes légaux et réglementaires des informations relatives au groupe données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

Format de présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président-directeur général. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox S.A. par votre assemblée générale du 16 juin 2020 pour le cabinet APPROBANS AUDIT et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2021, le cabinet APPROBANS AUDIT était dans la deuxième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingt-troisième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Marseille et Paris-La Défense, le 28 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT

Pierre Chauvet

ERNST & YOUNG Audit

Pierre Chassagne

Annexe : ETATS FINANCIERS CONSOLIDES AU 31 DECEMBRE 2021

Comptes consolidés pour l'exercice clos les 31 décembre 2021 avec des données comparatives au 31 décembre 2020

TABLE DES MATIERES

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés	P-196
Etat consolidé du résultat net	P-197
Etat consolidé des autres éléments du résultat global	P-198
Etat consolidé de la situation financière	P-199
Etat consolidé des flux de trésorerie	P-200
Etat consolidé de variation des capitaux propres	P-201
Notes aux états financiers consolidés	P-202

	Notes	2021	2020
Chiffre d'affaires des collaborations	**5.2**	**8 583**	**14 423**
Paiement de redevances	**5.3**	(1 350)	(1 516)
Chiffre d'affaires net	**5.4**	**7 233**	**12 907**
Frais de recherche et développement	**5.5**	(17 910)	(12 728)
Frais administratifs	**5.6**	(7 000)	(6 677)
Autres produits	**5.7**	843	1 083
Autres charges	**5.8**	(211)	(93)
Résultat opérationnel avant amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles		**(17 045)**	**(5 508)**
Amortissement des immobilisations incorporelles	**9.1**	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles	**4.6**	(27 760)	-
Résultat opérationnel		**(46 010)**	**(6 760)**
Produits financiers	**5.9.2**	3 456	1 168
Charges financières	**5.9.2**	(4 851)	(12 478)
Résultat financier net	**5.9.2**	**(1 395)**	**(11 310)**
Résultat avant impôt		**(47 405)**	**(18 070)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**6 / 21**	3 644	(28)
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Résultat par action	**7**	**(1.17)**	**(0.54)**
Résultat de base et résultat dilué par action (en euros)	**7**	(1,17)	(0.54)

	Notes	2021	2020
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Activité à l'étranger - écart de conversion		2 994	(4 853)
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		**2 994**	**(4 853)**
Gains et pertes actuariels	**18**	2	(186)
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**2**	**(186)**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		**2 996**	**(5 039)**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		**(40 765)**	**(23 137)**

ACTIF	Notes	2021	2020
Actifs non courants			
Goodwill	**10**	25 637	23 663
Immobilisations incorporelles	**9**	39 974	64 848
Immobilisations corporelles	**8**	1 023	1 166
Autres actifs financiers non courants	**13**	237	68
Total actifs non courants		**66 871**	**89 745**
Actifs courants			
Clients		1 086	1 723
Subventions publiques à recevoir	**11**	1 452	736
Autres actifs courants	**12**	377	237
Charges constatées d'avance	**12**	2 853	2 630
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**14**	41 970	47 195
Total des actifs courants		**47 738**	**52 521**
TOTAL ACTIF		**114 609**	**142 266**
PASSIFS			
Capitaux propres			
Capital social	**15**	43 138	37 030
Prime d'émission		536 200	528 595
Réserve de conversion		5 953	2 959
Actions propres		(847)	(605)
Déficit cumulé		(508 892)	(467 144)
Total des capitaux propres		**75 552**	**100 835**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	**20**	21 160	13 429
Impôts différés	**21**	9 236	11 868
Provisions	**17 ; 18**	661	730
Total passifs non courants		**31 057**	**26 027**
Passifs courants			
Passifs financiers courants	**20**	346	5 646
Dettes fournisseurs		3 649	2 421
Produits différés	19	1 970	5 174
Autres passifs courants	22	2 035	2 163
Total passifs courants		**8 000**	**15 404**
TOTAL PASSIF		**114 609**	**142 266**

	Notes	2021	2020
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation	**8.8 ; 9.8**	29 421	1 743
Coût amorti d'obligations non convertibles		-	627
Charges liées aux paiements en actions	**16**	1 463	1 314
Provisions	**17 ; 18**	(67)	6
Impôts différés	**6 ; 21**	(3 679)	-
Intérêts	**4.1**	189	-
Profit sur cession d'actif		(8)	-
Pertes sur cession / dépréciation du prêt obligataire		2 784	5 984
Différences de change sans effet sur la trésorerie		(2 276)	2 290
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(15 934)**	**(6 134)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		274	(1 799)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	**11**	(716)	128
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		1 098	(2 761)
Augmentation / (Diminution) des produits constatés d'avance		(3 203)	5 174
Variation du besoin en fonds de roulement		**(2 547)**	**742**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(18 481)**	**(5 392)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières	**4.1**	(167)	4 969
Acquisition d'immobilisations incorporelles	**9**	-	-
Acquisition d'immobilisations corporelles	**8**	(8)	(20)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**(175)**	**4 949**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	**15**	13 713	13 954
Actions propres		91	(633)
Augmentation/(diminution) des emprunts nets de frais d'émission	**20**	-	6 643
2Remboursement des dettes en location financement		(395)	(380)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**13 409**	**19 584**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**(5 246)**	**19 141**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**14**	**47 195**	**28 102**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		21	(48)
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**14**	**41 970**	**47 195**

	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 2020	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 265)**	**(18 922)**	**109 297**	**109 297**
Incidence de l'application de la décision IFRIC sur IAS19 (1)						12		12	12
Au 1er janvier 2020 après changement de méthode comptable	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 253)**	**(18 922)**	**109 309**	**109 309**
Résultat net							(18 098)	(18 098)	(18 098)
Autres éléments du résultat global					(4 853)	(186)		(5 039)	(5 039)
Résultat global de la période					**(4 853)**	**(186)**	**(18 098)**	**(23 137)**	**(23 137)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 922)	18 922		
Émission d'actions ordinaires	3 529 565	3 530	10 424					13 954	13 954
Paiements en actions	270 200	270	(270)			1 314		1 314	1 314
Bons de souscription d'actions sur contrat de prêt				(605)				(605)	(605)
Au 31 décembre 2020	**37 030 335**	**37 031**	**528 595**	**(605)**	**2 959**	**(449 047)**	**(18 098)**	**100 835**	**100 835**
Résultat net							(43 761)	(43 761)	(43 761)
Autres éléments du résultat global					2 994	2		2 996	2 996
Résultat global de la période					**2 994**	**2**	**(43 761)**	**(40 765)**	**(40 765)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 098)	18 098		
Émission d'actions ordinaires	6 000 000	6 000	7 712					13 712	13 712
Paiements en actions	107 850	107	(107)			1 463		1 463	1 463
Actions propres				(242)				(242)	(242)
Composante de capitaux propres sur obligations convertibles en actions [2]						549		549	549
Au 31 décembre 2021	**43 138 185**	**43 138**	**536 200**	**(847)**	**5 953**	**(465 131)**	**(43 761)**	**75 552**	**75 552**

(1) Inclut les impacts des décisions définitives de l'IFRIC d'avril 2021 sur l'attribution des avantages aux périodes de service, comme décrit dans la note 18

(2) Net d'impôt différé

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

1.1 Résumé des principales activités de la Société

Le Groupe Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Nicox a deux programmes en développement clinique à un stade avancé : l'un dans le glaucome (deux études de phase 3 en cours) et l'autre dans la sécheresse oculaire (une étude de phase 2b achevée dans la blépharite avec une analyse post hoc dans la sécheresse oculaire), un candidat médicament en développement préclinique dans le glaucome et deux produits licenciés et commercialisés par des partenaires exclusifs :

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali (Denali est financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est). Ces études visent la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en développement pour les patients atteints de sécheresse oculaire. Une étude clinique de phase 2b dans la blépharite, l'étude Mississippi, a été achevée avec une analyse post hoc réalisée dans la sécheresse oculaire. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Les activités restantes de développement pharmaceutique, non clinique et clinique du NCX 4251 n'étant pas encore financées, la Société n'a pas prévu de calendrier pour démarrer ces dernières activités.
- NCX 1728, un candidat médicament en développement préclinique sélectionné parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, en cours d'étude pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO.
-
- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine. VYZULTA est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis.

- ZERVIATE®, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale de la société Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Le partenaire chinois exclusif de Nicox, Ocumension Therapeutics, pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Chine et dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans d'autres territoires.
  Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

  Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2021 sont présentées à la note 28.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2021. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2020.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 27 avril 2022. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation. Le Groupe estime actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et assurer ainsi une continuité d'exploitation pendant les douze prochains mois.

2.2. Nouvelles normes, interprétations et amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2021 mais n'ont aucun impact significatif sur les états financiers du Groupe :

- Modifications d'IAS 1 et IAS 8 – Définition du terme « significatif »;
- Modification des références au cadre conceptuel dans les normes;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 1;
- Modifications d'IFRS 3 – Définition d'une entreprise ;
- Modification temporaire d'IFRS 16 – Compensation de loyers dans le cadre de Covid-19 ;
- IFRIC Update:
  - 2019-11: Durée de location et durée d'utilité des améliorations locatives
  - 2020-01: Définition d'un contrat de location – Droits à décider
  - 2020-03: Hyperinflation - Présentation des écarts de change, Différences de change cumulées avant hyperinflation, Présentation des montants comparatifs à compter d'un traitement en hyperinflation, Coûts de formation pour la réalisation d'un contrat

L'IFRS IC a publié dans son update d'avril 2021 une décision définitive clarifiant la façon dont sont calculés les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies comportant une obligation de présence au moment du départ en retraite, un plafonnement des droits à partir d'un certain nombre d'années d'ancienneté et dépendant de l'ancienneté du salarié à la date de départ en retraite.

Selon cette décision, l'IFRS IC a considéré que l'engagement devait être constitué uniquement sur les années de services précédant le départ en retraite au titre desquels le salarié génère un droit à l'avantage. L'application de cette décision a conduit à un changement de méthode comptable dont les effets sont reflétés de manière rétrospective conformément à la norme IAS 8. En conséquence, les exercices publiés ont été

ajustés avec prise en compte de l'impact à compter du 1er janvier 2020 correspondant à la date d'ouverture de l'exercice présenté en comparatif. L'ajustement à cette date a été effectué en contrepartie des capitaux propres. Les coûts des services, y compris passés, la charge d'intérêt et les écarts actuariels ont été ajustés. Les impacts de cette décision sont présentés dans la note sur les provisions pour retraites et autres avantages postérieurs à l'emploi (note 18.)

2.3. Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1. *Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables*

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2020. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- IFRS 17 – Contrats d'assurance ;
- Modifications d'IAS 1 - Classement des passifs en tant que courants ou non courants ;
- Modifications d'IAS 16 – Revenus pré-utilisation d'un actif corporel ;
- Modifications d'IFRS 4 – Report de l'application IFRS 9 ;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2;
- Modifications d'IAS 37, Contrats déficitaires
- Améliorations annuelles - 2018-2020.

3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés.

3.1. Principes de consolidation

3.1.1. *Filiales*

Les filiales sont des entités contrôlées par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Avec une participation de 100%, le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

3.1.2. *Perte de contrôle*

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat global / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

3.1.3. *Transactions éliminées lors de la consolidation*

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupes sont éliminés.

3.2. Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill*.

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

3.3. Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Les actions non consolidées et non cotées sur un marché actif sont évaluées à la juste valeur par le biais du résultat net.

Les actifs représentatifs d'un droit de créance sont évalués au coût amorti.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

3.4. Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

3.4.1. *Transactions en devise étrangère*

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

3.4.2. *Conversion en euros*

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

3.5. Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée. Les actifs loués et retraités au titre d'IFRS 16 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Véhicules de fonction	3-5 ans
Constructions	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

3.6. Immobilisations incorporelles

3.6.1. *Recherche et développement*

3.6.1.1 *Activités de recherche et développement générées en interne*

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six

critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

3.6.1.2 *Activités de recherche et développement acquises séparément*

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe qui sont payées au travers de compléments de prix conditionnés, ne sont pas capitalisées à ce titre car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

3.6.2. *Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises*

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. En juin 2019, suite à l'achèvement de l'actif, le Groupe a commencé à amortir ZERVIATE pour les droits portant sur le territoire américain.

3.6.3. *Activités de Recherche et Développement acquises séparément*

Les paiements relatifs aux activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés dans le poste "Activités de recherche et développement acquises séparément", à condition qu'ils correspondent à la définition d'un actif incorporel : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) supposée générer des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparés ou découlant de droits contractuels ou légaux). Conformément aux dispositions d'IAS 38.25, la première condition de capitalisation (la probabilité que l'entité obtienne des avantages économiques futurs de l'actif) est considérée comme remplie pour les activités de recherche et de développement acquises séparément. Considérant que le montant des paiements est vérifiable, la deuxième condition de capitalisation (ce coût peut être mesuré avec précision) a également été remplie. Par conséquent, le paiement du montant initial et les paiements échelonnés à des tiers pour des produits pharmaceutiques qui n'ont pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont capitalisés en immobilisations incorporelles et sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée de vie utile, à compter de la date à laquelle cette autorisation est obtenue.

Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe devaient être rémunérées au moyen d'une contrepartie éventuelle et, de ce fait, n'ont pas été capitalisées, car elles ne pouvaient pas être évaluées de manière fiable au moment de l'acquisition.

3.6.4. *Autres immobilisations incorporelles*

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée.

Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

3.7. Tests de dépréciation

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe à l'actif net correspondant (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 9 et 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

3.8. Autres actifs financiers

Les créances clients et autres créances sont comptabilisées au coût amorti, qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement ne nécessitent un ajustement significatif de l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Une provision pour moins-value sur les créances clients est comptabilisée si leur valeur recouvrable est inférieure à leur valeur comptable.

3.8.1. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à trois mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

3.8.2. Subventions publiques à recevoir

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

3.9. Rémunération en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (consultants, membres du comité consultatif clinique sur le glaucome) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du comité consultatif clinique sur le glaucome font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

3.10. *Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)*

Le Groupe a mis en œuvre un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 dont l'objectif est l'animation de la liquidité de l'action Nicox par un prestataire d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité. Lorsque le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

3.11. Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs éventuels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres ; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

3.12. Engagements de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

3.13. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.

Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.

Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étapes basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence.

Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

3.14. Contrats de location

Un locataire comptabilise un actif associé au droit d'utilisation et un passif financier qui représente la dette de location. : Le droit d'utilisation n'est pas comptabilisé sur une ligne séparée mais dans la ligne correspondante de l'actif sous-jacent. Le droit d'utilisation est amorti sur la durée prévue de la location et le passif locatif, initialement comptabilisé à la valeur actuelle des loyers sur la durée prévue de la location, est dénoué au taux d'intérêt implicite du contrat de location si celui-ci peut être aisément établi, ou au taux d'emprunt marginal dans le cas contraire.

Dans l'état du résultat, l'amortissement du droit d'utilisation est inclus dans la marge opérationnelle avant amortissement des immobilisations incorporelles et une charge financière correspondant à l'intérêt sur la dette de location est comptabilisée en frais financiers.

Dans l'état des flux de trésorerie, les intérêts débiteurs versés sont affectés aux flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation et le remboursement de la dette de location est affecté aux flux de trésorerie liés aux activités de financement.

3.15. Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal ;

- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

3.16. Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres dettes financières, sont comptabilisés à l'origine à leur juste valeur diminuée des coûts de transactions directement attribuables puis au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

Concernant la dette Kreos, la restructuration de la dette étant évaluée comme étant substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette a été considérée comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de la restructuration. La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat en frais administratifs.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur. (cf note 20).

3.17. Événements postérieurs à la clôture Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 30.

4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des

hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

4.1. Juste valeur des instruments financiers

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument. Cette hiérarchie de la juste valeur comprend les niveaux suivants :

- niveau 1: utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;
- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ; et
- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

Le tableau ci-dessous présente les notes requises par IFRS 7 relatif aux principes de valorisation des instruments financiers.

Nature de l'instrument financier	Principe de valorisation	Niveau de la juste valeur	Modèle de valorisation
Titres de créances négociables, billets de trésorerie, dépôts à vue et dépôts à terme	Coût amorti	n/a	S'agissant d'instruments de durée inférieure à 3 mois, le coût amorti constitue une approximation acceptable de la juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés
Dettes financières	Coût amorti	n/a	La juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés est déterminée par actualisation des flux futurs résiduels sur la base des données de marché observables à cette date.
Dettes locatives	Coût amorti	n/a	La dette au titre des loyers futurs est actualisée à l'aide du taux marginal d'emprunt.

4.2. Accords de licence concédés

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et pouvait recevoir des paiements additionnels d'un montant de 14.5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et des paiements pouvant atteindre 16,25 millions d'euros conditionnés à des objectifs commerciaux, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

En mars 2020, Nicox a signé un amendement de l'accord sur le NCX 470 avec Ocumension. En vertu de cet amendement, Ocumension a payé à Nicox €15 millions (dont €14 millions remboursables sous certaines conditions) en remplacement de l'intégralité des paiements d'étape du contrat initial. Par cet amendement, Ocumension a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et est engagé à payer 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 dans le glaucome (étude Denali) pour le NCX 470. Les deux sociétés mènent conjointement cette étude aux Etats-Unis et en Chine. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas peu probable où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

Le Groupe a considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles obligations de performance dans le cadre de la signature de cet amendement et que 1 million d'euros pouvait être reconnu immédiatement en chiffre d'affaires. Les 14 millions d'euros résiduels (reconnus initialement en produits constatées d'avance) ne sont comptabilisés en chiffre d'affaires que dans la seule mesure où il devient hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Sur les 14 millions d'euros, reconnus initialement en produits constatés d'avance, les produits résiduels s'élèvent au 31 décembre 2021 à 1.5 millions d'euros et seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative aux potentielles clauses de remboursement ne donne pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève en 2021 à 3.0 millions d'euros contre 10.5 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2020.

Le Groupe a considéré que l'étude conjointe de phase 3 (l'étude Denali) entrait dans le champ de la norme IFRS 11 partenariats et que les dépenses afférentes à cette étude seraient constatées au sein de l'état consolidé du résultat net au fur et à mesure qu'elles sont encourues.

Le Groupe a également amendé en Juillet 2021 l'accord de concession de licence sur ZERVIATE avec Ocumension lui concédant les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. En conséquence, Ocumension a effectué un paiement immédiat à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Ces deux millions de dollars ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires sur l'exercice 2021.

Les autres accords de licence n'ayant pas nécessité d'estimations et de jugement comptable déterminant sur l'exercice 2020 sont décrits en note 23.1

4.3. Emprunt souscrit auprès de Kreos

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2019, la Société a émis deux tranches d'emprunts non convertibles avec des BSA attachés à la première tranche. La Société a également émis une tranche d'emprunt non convertible en 2020. En 2021, l'emprunt a été restructuré une première fois en février avec une extension de 18 mois de la période de non remboursement du capital et un prolongement de 18 mois de la durée de l'emprunt, 30% du montant restant dû converti en actions et l'émission de 100 000 BSA.

Il a fait l'objet d'un nouvel avenant en date du 30 novembre 2021. Préalablement à la signature de cet avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition

relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000 euros, représenté par 3 300 000 obligations de 1 euro de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1 euro de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67 euros, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 euros restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos.

Suite à sa restructuration, l'empreunt est désormais composé des trois dettes suivantes :

- Obligations convertibles pour un montant nominal de 3 300 milliers d'euros,
- Obligations non convertibles pour un montant nominal de 11 870 milliers d'euros
- Obligations non convertibles avec prime de remboursement pour un montant nominal de 1 787 milliers d'euros

La restructuration de la dette étant considéré comme substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette Kreos pour un montant nominal total de 16 958 000 euros a été considéré comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de restructuration.

La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat, pour un montant de 2 962 000 euros. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat, pour un montant de 355 000 euros.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour un montant de 635 000 euros (avant impôt différé). La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur pour un montant total de 3 268 000 euros.

Postérieurement à la comptabilisation initiale, les obligations comptabilisées en dettes sont évaluées au coût amorti. La valeur comptable de ces obligations comptabilisées en dettes s'élève à 18 520 000 euros au 31 décembre 2021.

4.4 Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de

paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. La performance des objectifs 2021 a été évaluée en décembre 2021 par le conseil d'administration à 70 %, ce qui est en ligne avec la charge comptabilisée.

4.5 Covid-19

Le Groupe surveille attentivement les effets de la pandémie sur ses activités et informe le marché en cas d'impact, notamment sur ses programmes en développement, sur ses besoins en financement ou sur ses revenus. Le Groupe n'a pas identifié de perte de valeur susceptible de conduire à une dépréciation de ces actifs incorporels y compris son Goodwill en raison de la pandémie. Cette hypothèse a été appréhendée dans le cadre des tests de perte de valeur qui se sont conclus par une dépréciation de €12,1millions de la valeur comptable de ZERVIATE et par une dépréciationn de €15,1 millions de la valeur comptable de NCX4251 Ces dépréciations n'ont pas de lien avec la andémie En ce qui concerne sa trésorerie, au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois (sans intérêt sur cette période). La maturité initiale a été étendue de 12 mois supplémentaires suivie d'une période de remboursement de 5 ans à la demande du Groupe. Par ailleurs le Groupe a réalisé en décembre 2021 une levée de fonds de 15 millions d'euros bruts et a restructuré sa dette avec Kreos (cf note 4.2) ce qui lui a permis de sécuriser son horizon de trésorerie au moins jusqu'au dernier trimestre 2023. La pandémie de COVID-19, ainsi que toute autre contexte sanitaire comparable, peut avoir un fort impact sur la progression des programmes de développement du Groupe dans les délais prévus. Cela pourrait avoir un effet négatif significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que sur son développement et ses perspectives.

4.6 Dépréciation d'actifs incorporels

Le marché américain des anti-allergiques évolue avec de nombreux produits concurrents passant de la prescription à l'OTC, et avec une présence importante de génériques sur ordonnance. L'impact de ces changements a amené Nicox à revoir son estimation des revenus futurs potentiels de ZERVIATE aux États-Unis, entraînant une perte de valeur pour le territoire américain de 12 682 000 € basée sur la valeur recouvrable qui se fonde sur la valeur d'utilité du ZERVIATE. Cette dépréciation a été comptabilisée au compte de résultat consolidé sur la ligne « Dépréciation d'immobilisations incorporelles ». La valeur nette comptable de ZERVIATE après dépréciation s'élève à 26 600 000 € et correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été concédés au partenaire Ocumension

En février 2022, Nicox a annoncé que le développement du NCX 4251 se ferait dans l'indication sécheresse oculaire et non dans l'indication blépharite comme précédemment envisagé (cf note 30). Cette décision a fait suite à des résultats *post hoc* encourageants de l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 et à une réunion positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. Par conséquent, Nicox a revu intégralement son plan de développement pour le NCX 4251, ce qui a entrainé une dépréciation de cet actif d'un montant de €15 078 000. Cette dépréciation résulte principalement d'une révision à la hausse des coûts de développement, des délais pour conduire les études et aboutir à une mise sur le marché et d'une révision du pourcentage de succès alloué aux prochains essais cliniques. La valeur nette comptable de NCX 4251 après dépréciation s'élève à €13 400 000 correspondant à la valeur d'utilité qui a été determinée pour cet actif. La dépréciation a été reconue dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Dépréciation des immobilisations incorporelles ».

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Information sectorielle

Conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – Secteurs opérationnels, le découpage sectoriel ne comprend qu'un seul secteur qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2021 et 2020, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis, les actifs corporels principalement localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

5.2. Chiffre d'affaires des collaborations

Le Chiffre d'affaires des collaborations se décompose comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Paiements d'étape	4 821	10 538
Redevances de concessions de licence	3 762	3 885
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**8 583**	**14 423**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2021 provient principalement des amendements aux accords de licence conclus avec le partenaire Ocumension pour les candidats médicament NCX 470 et ZERVIATE pour la Chine (cf note 4.2) soit 56.2% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Baush + Lomb et Eyevance soit 43.8% du chiffre d'affaires de l'exercice.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2020 provenait principalement de l'amendement à l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine (cf note 4.2) soit 73.0% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Baush + Lomb et Eyevance soit 27.0 % du chiffre d'affaires de l'exercice.

Pour plus d'information, voir également les notes 4.2 et 23.1.5 et 23.1.6

5.3. Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA. Ces paiements se sont élevés à 1 350 000 euros en 2021 contre 1 516 000 euros en 2020.

5.4. Chiffre d'affaires net des collaborations

Le chiffre d'affaires net des collaborations, qui se calcule en déduisant du chiffre d'affaires les paiements de redevances, s'élève à 7 233 000 euros en 2021, contre 12 907 000 euros en 2020.

5.5. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2021 et 2020, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à 17 910 000 euros et 12 728 000 euros et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	4 031	4 375
Dépenses externes	13 619	8 226
ZERVIATE (AC170)	100	(9)
NCX4251	3 918	673
*NCX470**	8 804	6 715
Autres frais non alloués par projets	797	847
Autres dépenses	260	127
Total des frais de R&D	**17 910**	**12 728**

'* Déduction faite des frais refacturés à Ocumension relatifs à l'étude Denali (cf note 4.2)

L'augmentation des dépenses de développement sur l'exercice 2021 s'explique principalement par la concomitance des études cliniques Mont Blanc, Denali pour NCX 470 et Mississipi pour NCX 4251.

5.6 Frais administratifs

Les frais généraux et administratifs en 2021 et 2020 s'élèvent respectivement à 7 000 000 euros et 6 677 000 €. 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 2021 et 2020 respectivement 661 000 euros et 651 000 euros de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des consultants du Groupe.

5.7. Autres produits

Les autres produits en 2021 et 2020 s'élèvent respectivement à 843 000 euros et 1083 000 euros et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	716	737
Gains latents sur actifs et passifs en devise	53	218
Divers	74	128
Total	**843**	**1 083**

5.8. Autres charges

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Perte de change latente	(205)	(77)

Autres	(6)	(16)
Total	**(211)**	**(93)**

5.9. Charges par nature

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

5.9.1. Frais de personnel

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(4 211)	(4 694)
Charges sociales	(1 563)	(1 702)
Retraites	67	(6)
Charges liées aux paiements en actions	(1 453)	(1 314)
Total des frais de personnel	**(7 160)**	**(7 716)**

5.9.2. Résultat financier

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Gain de change	3 403	172
Intérêts capitalisés sur prêt obligataire (voir note 4.3)	-	-
Intérêts sur équivalents de trésorerie	-	891
Autres produits financiers	53	105
Total des produits financiers	**3 456**	**1 168**
Perte de change	-	(3 398)
Intérêts financiers versés sur emprunt	(2 023)	(2 205)
Perte sur le prêt obligataire et la participation minor (voir note 4.3)	(2 814)	(6 874)
Autres charges	(14)	(1)
Total des charges financières	**(4 851)**	**(12 478)**
Résultat financier	**(1 395)**	**(11 310)**

6. IMPOT SUR LE RESULTAT

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(35)	(28)
(Charge) produit d'impôts différés [1]	3 679	-
Total (charge) produit d'impôt	**3 644**	**(28)**

(1) Inclut principalement en 2021 3,5 millions d'euros relatif au retournement d'impôts différés passifs en lien avec la dépréciation du NCX4251 (cf note 21).

En février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère située en France Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en Septembre 2020 par une notification de redressement portant initialement sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484.6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 million d'euros de retenue à la source. L'administration a finalement abandonné un des chefs de redressement portant sur les déficits reportables ramenant la somme en litige à 24,8 millions d'euros. Le Groupe conteste fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En 2021 un recours hiérarchique a été sollicité par le Groupe. La dernière étape de ce recours hiérarchique est intervenue en octobre 2021. A l'issue de cette étape, l'administration a informé le Groupe qu'elle maintenait sa position sur les deux points de redressement contestés. Le Groupe envisage à ce stade une réclamation lors de la mise en recouvrement des sommes notifiées. Cette mise en recouvrement n'est pas intervenue à ce jour.

Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt	(47 405)	(18 071)
Taux d'impôt applicable à la Société	26,50%	28,00%
Impôt / (déficit reportable)	12 562	5 060
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	4 919	(467)
Des paiements en action	(388)	(368)
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(3 832)	(4 264)
Des changements d'estimation sur les bases d'impôts différés	-	-
Des autres différences	221	11
(Charge) / produit d'impôt effectif	3 644	(28)
Taux d'impôt effectif	7.69%	0.15%

7. RESULTAT PAR ACTION

7.7. 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	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	

Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(43 761)	(18 098)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	37 486 570	33 717 626
Résultat de base par action	**(1,17)**	**(0,54)**

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 2021 et 2020, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

8.7. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 190	1 178
Équipement informatique	478	475
Matériel de transport	122	134
Mobilier	247	238
Agencement et installations	291	287
Constructions	1 427	1 498
Valeur brute	**3 755**	**3 810**
Équipement de laboratoire	(1 187)	(1 177)
Équipement informatique	(454)	(422)
Matériel de transport	(63)	(86)
Mobilier	(236)	(235)
Agencement et installations	(277)	(253)
Constructions	(515)	(471)
Amortissement cumulé	**(2 732)**	**(2 644)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**1 023**	**1 666**

8.8. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**3 894**	**(2 224)**	**1 670**
Acquisitions / Amortissements	65	(474)	(409)
Cessions ou mises au rebut	(41)	30	(11)
Effet de la variation des taux de change	(108)	24	(84)
Valeur au 31 décembre 2020	**3 810**	**(2 644)**	**1 166**

Acquisitions / Amortissements	228	(433)	(205)
Cessions ou mises au rebut	(381)	380	(1)
Effet de la variation des taux de change	98	(35)	63
Valeur au 31 décembre 2021	**3 755**	**(2 732)**	**1 023**

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2021 est de 1 596 000 euros (1 669 000 euros en 2020) pour une valeur nette de 986 000 euros, (1 107 000 euros en 2020). La dotation aux amortissements enregistrée en 2021 est de 426 000 euros (379 000 euros en 2020).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
Frais de recherche et développement	(26)	(30)
Frais administratifs et commerciaux	(407)	(444)
Total des dotations aux amortissements	**(433)**	**(474)**

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

9.7. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	74 136	68 581
Logiciels	357	357
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**74 543**	**68 988**
Brevets, droits, licences	(34 268)	(3 766)
Logiciels	(251)	(324)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(50)	(50)
Amortissement/dépréciation cumulé	**(34 569)**	**(4 140)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**39 974**	**64 848**

Au 31 décembre 2021, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 74.1 millions d'euros et se décompose de la façon suivante :

(i) ZERVIATE pour 43,0 millions d'euros équivalents à 48,7 millions de dollars (dont 16,4 millions d'euros équivalents à 18,6 millions de dollars correspondant à la valeur allouée au territoire américain) ; la valeur nette comptable de ZERVIATE allouée au territoire

américain a été intégralement dépréciée au 31 décembre 2021 (cf note 4.6) soit 12,7 millions d'euros.

(ii) (ii) et à NCX 4251 pour 29.1 millions d'euros équivalents à 33 millions de dollars. NCX 4251 a été déprécié pour un montant de 15.1 millions d'euros correspondants à 17.8 millions de dollars au 31 décembre 2021 (cf note 4.6). Le solde concerne des brevets d'une valeur brute de 2.0 millions intégralement dépréciée.

La valeur nette de ZERVIATE après dépréciation s'élève à 26.6 millions d'euros équivalents à 30.1 millions de dollars au 31 décembre 2021. La valeur nette de NCX 4251 après dépréciation s'élève à 13,4 millions d'euros équivalent à 15,2 millions de dollars au 31 décembre 2021. La valeur nette des immobilisations incorporelles non amorties s'éleve donc à 40,0 millions d'euros.

La propriété intellectuelle associée à NCX 4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ce produit seront achevées, elle sera amortie sur la durée d'utilité estimée qui sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.

Le Groupe réalise un test de dépréciation au titre des deux actifs non amortis reconnus au bilan tel que précédemment décrit (ZERVIATE et NCX 4251). Ces tests sont sensibles aux hypothèses spécifiques à la nature de l'actif. Au-delà du taux d'actualisation, les principales hypothèses utilisées en 2021 portent sur :

- Les prévisions à moyen et long terme notamment de taille et de taux de pénétration du marché, et
- La probabilité de succès des projets de recherche et développement en cours.

Les hypothèses utilisées pour la réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels sont revues au moins annuellement.

Les taux d'actualisation après impôts utilisés en 2021 sont compris entre 7% et 14%.

La valeur des immobilisations incorporelles du Groupe, telle que reprise dans les états financiers consolidés, dépend de la capacité du Groupe à conclure avec succès des partenariats ou accords de licence avec des tiers. Cela pourrait conduire à une perte de valeur si le Groupe ne parvient pas à conclure certains accords.

En décembre 2021, le résultat des tests d'impairement ont conduit la société à déprécier les deux actifs ZERVIATE et NCX 4251 (cf note 4.6).

9.8. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**75 203**	**(3 083)**	**72 120**
Acquisitions / Amortissements		(1 269)	(1 269)
Cessions ou mises au rebut	(69)	69	
Effet de la variation des taux de change	(6 146)	143	(6 003)
Reprises			
Valeur au 31 décembre 2020	**68 988**	**(4 140)**	**64 848**
Acquisitions / Amortissements/ dépréciations (1)		(28 980)	(28 980)

Cessions ou mises au rebut			
Effet de la variation des taux de change	5 555	(1 449)	4 106
Reprises			
Valeur au 31 décembre 2021	**74 543**	**(34 569)**	**39 974**

(1) Dépréciation de ZERVIATE et de NCX4251 (cf note 4.6)

Les dotations aux amortissements et les dépréciations des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(1)	(1)
Frais administratifs et commerciaux	(14)	(16)
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles (1)	(27 760)	
Total dotations aux amortissements et provisions	**(28 980)**	**(1 269)**

(1) Déprécation de ZERVIATE et de NCX 4251 (cf note 4.6)

10. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2021 correspond exclusivement au *goodwill* du Groupe.

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**25 847**	**-**	**25 847**
Effet de la variation des taux de change	(2 184)		(2 184)
Valeur au 31 décembre 2020	**23 663**		**23 663**
Effet de la variation des taux de change	1 974		1 974
Valeur au 31 décembre 2021	**25 637**		**25 637**

10.7. Test de dépréciation des goodwill

La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2021		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Goodwill	25 637	-	25 637
Immobilisations incorporelles	74 543	(34 569)	39 974
Total	**100 180**	**(34 569)**	**65 611**

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 2021.

A ce titre, les variations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :

- une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
- une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de – 20 points en deçà des taux de base utilisés, où ;
- une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de – 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2021 et 2020.

11. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1er Janvier 2021	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2021
Crédit d'Impôt Recherche	737	715		1 452
Autres subventions publiques	-			
Total	**737**	**715**		**1 452**

	Au 1 er Janvier 2020	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2020
Crédit d'Impôt Recherche	864	737	864	737
Autres subventions publiques	-	-	-	-
Total	**864**	**737**	**864**	**737**

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

12. AUTRES ACTIFS COURANTS ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA.

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	217	158
Autres créances	160	79
Total	**377**	**237**

13. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	237	68
Total des actifs financiers non courants	**237**	**68**

14. TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Liquidités	31 970	36 258
Equivalents de trésorerie (1)	10 000	10 937
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**41 970**	**47 195**

(1) Les Equivalents de trésorerie sont composés de Comptes à Terme. Au regard des critères d'IAS 7, ceux-ci ont été considérés comme répondant à la définition d'équivalent de trésorerie

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2021, le capital social du Groupe est composé de 43 138 185 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 2020	**33 231**	**518 441**	**33 230 570**	**1**
Emission d'actions ordinaires*	3 530	10 154	3 529 565	
Paiement en actions	270	(270)	270 200	
Au 31 décembre 2020	**37 031**	**528 595**	**37 030 335**	**1**
Emission d'actions ordinaires**	6 000	7 712	6 000 000	
Paiement en actions	107	(107)	107 850	
Au 31 décembre 2021	**43 138**	**536 200**	**43 138 185**	**1**

*Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 3 529 565 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 15.0 millions d'euros

** Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 15.0 millions d'euros

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

15.7. Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 16.1).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**930 300**	**770 300**
Attribué au cours de la période	382 850	382 850
Annulées ou expirées au cours de la période	271 600	111 600
Exercées au cours de la période	-	-
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**1 041 550**	**1 041 550**

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**930 300**	**770 300**
Attribué au cours de la période	382 850	382 850
Annulées ou expirées au cours de la période	271 600	111 600
Exercées au cours de la période	-	-
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**1 041 550**	**1 041 550**

15.8. Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, au bénéfice de certains administrateurs et membres du comité consultatif clinique sur le glaucome des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 16.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

Nombre de bons à émettre	
Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2021	**348 000**
Attribués au cours de l'exercice	-
Annulés ou devenus caduques pendant l'exercice	-
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**348 000**

15.9. Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, depuis le premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 16.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2020	**276 500**	**276 500**
Attribuées au cours de la période	99 350	99 350
Annulées ou expirées au cours de la période	22 600	22 600
Livrées au cours de la période	107 850	107 850
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2021	**245 400**	**245 400**

16. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

16.1 Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas. 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 28 avril 2021.

Le 28 Avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribués	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 22/10/2014							
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1.87 €	200 000	0	0
	200 000				**200 000**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018							
12/2/2019	176 550	12/2/2021	12/2/2027	6.05 €	41 400	135,150	135,150
27/01/2020	394 750	27/01/2022	27/01/2028	4.79 €	44 100	350,650	350,650
	571 300				**85 500**	**485,800**	**485,800**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/06/2020							
15/10/2020	108 000	31/10/2021	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
15/10/2020	108 000	31/10/2022	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
14/01/2021	382 850	14/01/2023	14/01/2029	3.52 €	19 100	363 750	363 750
	598 850				**43 100**	**555 750**	**555 750**
	1 370 150				**328 600**	**1 041 550**	**1 041 550**

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période (1)	**930 300**	**770 300**	**4.74 €**
Attribuées pendant la période	382 850	382 850	3.52 €
Annulées	271 600	111 600	5.93 €
En circulation à la fin de la période (1)	**1 041 550**	**1 041 550**	**4.17 €**

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois (4 ans et 3 mois au 31 décembre 2020).

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 886 000 euros au 31 décembre 2021 (2020 : 564 000 euros)).

16.2 Bons de souscription d'actions

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par

le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	*Plan N°8*	*Plan N°9*
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons		(2)	
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix d'exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice	(1)	(1)	
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	144 000	144 000	60 000

(1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.
(2) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018.

l n'y a pas eu d'impact lié à la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe en 2021 contre 67 000 euros en 2020.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par les plans :

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)**
En circulation en début de période	**348 000**	**348 000**	**9.31**
Attribuées pendant la période	-	-	-
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	348 000	348 000	9.31
Exerçables à la fin de la période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

16.3 Actions gratuites

16.3.1. Assemblée générale du 30 mai 2017

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2017 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

16.3.2 Assemblée générale du 25 mai 2018

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Janvier 2019 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

16.3.3 Assemblée générale du 28 avril 2021

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 2avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les actions gratuites émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/05/2017					
15/01/2018	139 200	15/01/2020	-	139 200	-
20/02/2018	100 000	20/02/2020	-	100 000	-
16/05/2018	21 600	16/05/2020	-	21 600	-
	260 800		-	**260 800**	-
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018					
5/12/2018	21 400	5/12/2020	12 000	9 400	-
12/2/2019	83 650	12/2/2021	10 000	73 650	-
19/04/2019	8 000	19/04/2021	-	8 000	-
24/05/2019	1 400	24/05/2021	-	1 400	-
11/7/2019	12 000	11/7/2021	-	12 000	-
16/09/2019	12 800	16/09/2021	-	12 800	-
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	-	84 950
5/3/2020	8 000	5/3/2022	8 000	-	-
5/8/2020	24 000	5/8/2022	-	-	24 000
15/10/2020	54 000	15/10/2022	8 000	-	46 000
14/01/2021	83 150	14/01/2023	6 500	-	76 650
	408 150		**59 300**	**117 250**	**231 600**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 28/04/2021					
5/5/2021	13 800	5/5/2023	-	-	13 800
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	-	-
	16 200		**2 400**	-	**13 800**
TOTAL	**685 150**		**61 700**	**378 050**	**245 400**

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à 577 000 euros au 31 décembre 2021 (2020: 683 000 euros).

17 PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2020	*Dotation*	*Profits et pertes actuariels*	*Montant utilisé au cours de l'exercice*	*Variation de périmètre*	*Au 31 décembre 2020*
						En milliers d'euros
Engagements de retraite *	538	6	186	-	-	730
Total des provisions	**538**	**6**	**186**	**-**	**-**	**730**
Provisions non courantes	**538**	**6**	**186**			*730*
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-

* Voir note 18 ci-dessous

	Au 1er janvier 2021	**Dotation**	**Profits et pertes actuariels**	**Montant utilisé au cours de l'exercice**	**Variation de périmètre**	**Au 31 décembre 2021**
				En milliers d'euros		
Engagements de retraite *	730	(67)	(2)			661
Total des provisions	**730**	**(67)**	**(2)**			**661**
Provisions non courantes	**730**	**(67)**	**(2)**			**661**
Provisions courantes	-					

* Voir note 18 ci-dessous

18 ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

Le Groupe a appliqué conformément à IAS 8 l'interprétation IFRIC IC de mai 2021 sur le principe d'attribution des avantages aux périodes de services. Ce changement de méthode comptable a conduit à comptabiliser une diminution, au 1er janvier 2020, de l'engagement de retraite de 12 000 euros et à minorer de 12 000 euros les profits et pertes actuariels de l'exercice 2020. Le solde de l'engagement au 31 décembre 2020 s'établit à 730 000 euros par rapport à 754 000 euros avant ce changement de méthode comptable.

L'impact sur le résultat global au titre du régime de retraite s'élève à (69 000) euros au 31 décembre 2021 (2020 : 192 000 euros). La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2021 s'élève à 661 000 euros (2020 : 730 000 euros).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	45,20%
Augmentations de salaires	2,0%	2,0%
Taux d'actualisation [1]	0,88%	0,25%
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	Cadre: 65 ans Non cadre: 63 ans	Cadre : 65 ans Non cadres : 63 ans

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation en correspond à une moyenne entre le taux IBOXX Corporates AA et le Taux Bloomberg de maturité 15 ans.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2020	**538**
Coûts des services rendus au cours de la période	2
Frais financiers	4
Gains et pertes actuariels	186
Au 31 décembre 2020	**730**
Coûts des services rendus au cours de la période	(69)
Frais financiers	2
Gains et pertes actuariels	(2)
Au 31 décembre 2021	**661**

19 PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à 1 970 000 euros au 31 décembre 2021 (2020 : € 5 174 000) et correspondent principalement aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension pour le NCX 470 (cf. note 4.2). Ces produits seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

20 PASSIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Emprunts [1]	20 520	12 687
Locations	640	742
Total des passifs financiers non courants	**21 160**	**13 429**

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Emprunts [1]		5 289
Locations	346	357
Total des passifs financiers courants	**346**	**5 646**

(1) Voir note 4.3

La dette financière sous la ligne « Emprunts » des tableaux ci-dessous est une dette uniquement à taux fixe. A l'exception des passifs de location de l'entité américaine libellés en dollar américain, l'ensemble des autres passifs financiers sont en euros.

L'emprunt a été restructuré au cours de l'exercice 2021 (cf 4.3), et est désormais composé des trois dettes suivantes :

- Obligations convertibles pour un montant nominal de 3 300 milliers d'euros,
- Obligations non convertibles pour un montant nominal de 11 870 milliers d'euros
- Obligations non convertibles avec prime de remboursement pour un montant nominal de 1 787 milliers d'euros

La restructuration de la dette étant considéré comme substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette Kreos pour un montant nominal total de 16 958 000 euros a été considéré comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de restructuration.

La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat, pour un montant de 2 962 000 euros. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat, pour un montant de 355 000 euros.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour un montant de 635 000 euros (avant impôt différé). La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur pour un montant total de 3 268 000 euros.

Postérieurement à la comptabilisation initiale, les obligations comptabilisées en dettes sont évaluées au coût amorti. La valeur comptable de ces obligations comptabilisées en dettes s'élève à 18 520 000 euros au 31 décembre 2021.

En millier d'euros	Nominal	Maturité	Juste valeur (composante dette) à la date de restructuration	Valeur nette comptable au 31.12.2021	TIE
Obligation non convertible	11 870	1er janvier 2026*	11 733	11 735	9,4%
Obligation convertible	3 300	1er janvier 2026	3 268	3 269	9,5%
Obligation non convertible avec prime de remboursement	1 787	1er janvier 2026	3 503	3 516	9,2%
	16 957		**18 504**	**18 520**	

*avec une option permettant d'allonger de 6 mois la date de maturité (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost

21 PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2021, les passifs d'impôts différés s'élèvent à 9 237 000 euros (2020 : 11 868 000 euros). Ils correspondent aux impôts différés passifs calculés sur la base d'ajustements de juste valeur dans le cadre de l'exercice de l'allocation du prix d'acquisition de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics Inc., net des actifs d'impôt différés. La variation en 2021 résulte de la prise en compte du retournement de l'impôt différé passif de 3 465 000 euros (4 101 000 dollars) constaté sur la dépréciation du NCX4251 et de la conversion de devises étrangères pour 834 000 euros. Le Groupe a des déficits fiscaux en France et aux États-Unis. Le Groupe a procédé à une étude fiscale en 2019 portant sur les déficits fiscaux utilisables par sa filiale américaine. Conformément à l'article 382 du « Internal Revenue Code » (IRC) américain au sujet des déficits reportables en avant, le Groupe a estimé disposer de déficits reportables en avant au titre de l'impôt fédéral et de l'impôt d'état encourus préalablement à l'acquisition de Nicox Opthalmics, Inc. pour un montant de 50.9 millions de dollars utilisable dans la limite de la période légale de 20 années. Par ailleurs, les déficits reportables générés aux Etats-Unis depuis la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017 et les déficits reportables générés en France ne sont pas sujet à une limitation dans le temps pour leur utilisation. Les déficits reportables générés en France pouvant être imputés à hauteur de la moitié des bénéfices fiscaux générés en France. A l'exception des impôts différés actifs reconnus pour compenser les impôts différés passifs sur les bons de souscription d'actions relatifs au contrat de prêt en France et des actifs d'impôt différés en lien avec les activités de développement achevée en 2019 aux Etats Unis reconnus pour compenser les passifs d'impôt différés associés, aucun actif d'impôt différé n'a été reconnu dans les états consolidés de la situation financière au 31 décembre 2021et au 31 décembre 2020, car le Groupe n'était pas assuré de pouvoir récupérer de crédit d'impôt sur un revenu imposable quelconque dans un futur prévisible.

Pertes reportables en milliers d'euros	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Maison mère (1)	497 366	484 647
Filiale américaine	69 150	58 312
Total pertes reportables du Groupe	**566 516**	**542 959**

(1) 24,8 millions d'euros sont contestés par l'administration fiscale (cf note 6)

22 AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	172	123
Provisions relatives aux frais de personnel	1 613	1 814
Autres	250	226
Total autres passifs courants	**2 035**	**2 163**

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*

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de vYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024 %. Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum

de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

23.1.2 *Pfizer*

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

23.1.3 *Fera Pharmaceutical*

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19. Nicox et Fera ont amendé l'accord existant pour y

inclure l'indication de la COVID-19 et Nicox a octroyé à Fera 10 000 bons de souscription d'actions correspondant à 10 000 actions Nicox. En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

23.1.4 *Ocumension Therapeutics*

23.1.5.1 L'accord portant sur le NCX 470 est décrit en note 4.2

23.1.5.2 NCX 4251 et ZERVIATE- Accord pour le marché chinois

En juin 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 4251 pour la blépharite sur le marché chinois. Ocumension est responsable, à ses frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation de NCX 4251 sur le territoire concerné, sous la supervision d'un comité de développement paritaire constitué de représentants des deux sociétés. Ocumension a obtenu les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite pour le territoire convenu. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu en juin 2019 un paiement initial de 2,3 millions de dollars (2 millions d'euros). Le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et de vente pouvant atteindre 11,3 millions de dollars, ainsi que des redevances échelonnées de 5 % à 10 % sur les ventes de NCX 4251.

En mars 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusive avec Ocumension pour le développement et la commercialisation du produit ZERVIATE pour le traitement de la conjonctivite allergique pour le marché chinois. Ocumension a reçu les droits exclusifs pour développer et commercialiser ZERVIATE, à ses propres frais, sur le territoire couvert par l'accord. L'accord a été modifié en mars 2020, accordant à Ocumension des droits exclusifs supplémentaires de ZERVIATE dans la majorité de la région de l'Asie du Sud-Est. Dans le cadre d'un nouvel avenant en juillet 2021, Ocumension a versé à Nicox 2 millions de dollars en paiement anticipé intégral des futurs jalons de développement et réglementaires de ZERVIATE. Nicox reste éligible pour recevoir jalons de ventes tels que prévus dans l'accord initial et pouvant s'élever jusqu'à 17,2 millions de dollars US ainsi que des redevances échelonnées comprises entre 5% et 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE by Ocumension. Les autres termes de l'accord initial restent inchangés. Toutes les activités de développement seront supervisées par un comité de gouvernance conjoint composé de représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. . En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 pour ZERVIATE en Chine (cf note 30 événements post clôture). ZERVIATE s'est avéré statistiquement non inférieur au difumarate d'émédastine, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données cliniques utilisées par la FDA américaine pour ZERVIATE aux États-Unis pourraient être suffisants pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

En septembre 2017, le Groupe a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu d'Eyevance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017 et un paiement d'étape de 3 millions de dollars en juillet 2019 suite à la réalisation par Nicox d'activités règlementaires et de fabrication de sa responsabilité. Le Groupe pourrait recevoir d'Eyevance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements

d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15 %, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE. Le Groupe est aussi engagé à payer à Eyevance une somme d'un montant de 363 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui résultaient d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette charge à payer est compensée par une partie des redevances versées par Eyevance jusqu'à l'apurement de l'intégralité de la somme due.

23.1.5 *Samil Pharmaceutical Co., Ltd*

Nicox a signé en décembre 2019 un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical Co., Ltd pour le développement et la commercialisation en Corée du Sud de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Samil Pharmaceutical les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. Nicox pourrait recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIATE en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars. Nicox a reçu un paiement non significatif à la signature du contrat en 2021, et pourrait recevoir potentiellement d'autres paiements lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 189 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. L'approbation de ZERVIATE dans ce territoire devrait nécessiter, au-delà du dossier approuvé d'autorisation de mise sur le marché américain, un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui est associé. En février 2022, l'accord a été étendu en février 2022 pour inclure le Vietnam.

23.1.6 *ITROM Pharmaceutical*

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, au Liban, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats arabes unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

23.1.7 *Laboratorios Grin*

En mai 2021, Nicox a concédé à Grin les droits exclusifs de développement et de commercialisation de la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% au Mexique. Nicox a reçu un montant non divulgué à la signature du contrat et des potentiels paiements d'étape liés à l'approbation réglementaire et aux ventes. Nicox pourrait recevoir des redevances basées sur un pourcentage à deux chiffres des ventes nettes de ZERVIATE. Grin sera responsable, à ses frais, du développement, de la fabrication et de la commercialisation de ZERVIATE au Mexique.

23.2. Autres engagements à verser

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
Engagements dans la Recherche et Développement (en K€)	20 175 [1]	13 939	6 236	
Total				

[1] 11 981 K€ concernent les études Mont Blanc et Denali et sont sujets à refacturation à Ocumension à hauteur de 50 ou 100% (net de refacturation : 3 591 K€ à moins d'un an et 2 459 K€ de un à cinq ans).

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par (1) des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, (2) des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires, (3) des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche et (4) d'un emprunt obligataire. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1. Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le Groupe est libellée en dollars américains . Au cours de l'exercice 2021, environ 66,4 % des dépenses opérationnelles (58,8 % en 2020) ont été réalisés en dollars américains

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers des contrats de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés à B&L et les droits de ZERVIATE pour le marché américain concédés à EYEVANCE pour lesquels le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape respectivement d'un montant net pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars pour VYZULTA et 37.5 millions de dollars pour ZERVIATE ainsi que des redevances nettes de 6 à 12% pour VYZULTA et de 8 à 15% pour ZERVIATE. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 13 487 149 € au 31 décembre 2021, 32 % de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixe. La dette du Groupe est également basée sur un taux fixe.

25.3. Risque de marché

Au 31 décembre 2021, 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 2021, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans le cadre de la restructuration de son prêt avec Kreos Capital (cf note 4.3) 3,3 millions d'euros du capital restant ont été émis sous forme d'obligations convertibles. L'échéance est le 1er janvier 2026 avec le même taux d'intérêt que le prêt initial soit de 9,25 % par an, payable en espèces. Le prêt convertible est garanti par les mêmes garanties déjà en place pour le prêt à terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions au gré de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) jusqu'à l'échéance du 1er janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 €. Si l'évolution du cours de l'action Nicox ne permettait pas de convertir les obligations avant l'échéance du 1 er janvier 2026 le montant total du Prêt Convertible restant serait dû en un seul versement à ce moment-là.

Le Groupe détient un contrat de liquidité qui est adossé à un contrat d'animation du titre. L'exposition au risque est limitée à un investissement maximum de 1 million d'euros. La moins-value latente au titre de ce contrat au 31 décembre 2021 s'élevait à €306 000

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2021, le Groupe détenait 42 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2020 : 28 millions d'euros).

Grace à la restructuration de son accord de financement obligataire avec Kreos Capital en décembre 2021 couplée à une augmentation de capital de 15 millions d'euros brut réservée à des investisseurs institutionnels spécialisés, le Groupe a étendu son horizon de trésorerie jusqu'au quatrième trimestre 2023.

25.5. Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 98% de comptes à terme et 2% de sicav monétaires

25.6. Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le 8 juin 2017 un engagement du Conseil d'administration au bénéfice du Président Directeur Général est venu remplacer un engagement précédent daté du 15 juin 2011. Cet engagement porte sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions et prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe. Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Cette condition est remplie au 31 décembre 2021.

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 2022, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 436 000.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes au 31 décembre 2021 et 2020), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2021 et 5 personnes au 31 décembre 2020) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(1 570)	(1 851)
Avantages postérieurs à l'emploi	(291)	(288)
Autres avantages à long terme	(29)	(141)
Paiements en actions	(487)	(530)
Total	**(2 377)**	**(2 810)**

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 27 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux*, sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2021.

Au 31 décembre 2021, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Natures des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euros	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions	11.88 €	144 000	144 000	07/06/2022
Bons de souscription d'actions	8.88 €	144 000	144 000	24/05/2023
Actions gratuites	-	61 500	61 500	-
Options de soucription d'actions	6.05 €	60 000	60 000	12/02/2027
Options de soucription d'actions	4.79 €	203 500	203 500	27/01/2028
Options de soucription d'actions	3.52 €	180 000	180 000	14/01/2029

27. PASSIFS EVENTUELS, LITIGES ET ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES ET LES MANDATAIRES SOCIAUX

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 682 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Cette somme n'inclut pas les indemnités à verser au Président Directeur General qui sont décrites en note 26.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe, chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 338 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2021.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022.

28. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2019	% intérêt 31/12 2020
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999	-	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	4721 Emperor Blvd. Suite 260, Durham, NC27703	Intégration globale	100 %	100 %

29. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2021 et 2020 se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				Approbans			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	164 000	161 000	90.48%	69.73%	26 000	26 000	100.00%	57.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	6.62%	5.20%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur	5 250	57 900	2.90%	25.08%		19 000		42,22%
Sous-total	181 250	230 900	100.00%	100.00%	26 000	45 000	100.00%	100.00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-							
TOTAL	**181 250**	**230 900**	**100.00%**	**100.00%**	**26 000**	**45 000**	**100%**	**100%**

30. EVÈNEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le 8 février 2022 Nicox a annoncé qu'une récente réunion avec la *Food and Drug Administration* américaine a confirmé une voie de développement pour le NCX 4251 dans le traitement de la sécheresse oculaire.

Le 1er mars 2022, Nicox a annoncé que son partenaire licencié Ocumension avait obtenu des résultats positifs dans l'étude clinique de phase 3 chinoise sur ZERVIATE

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

18.2 Date des dernières informations financières

Les états financiers clos pour l'exercice 2020 ont été arrêtés par le Conseil d'Administration le 27 avril 2022.

18.3 Informations financières intermédiaires et autres

Sans objet.

18.4 Audit des informations financières annuelles historiques

APPROBANS AUDIT ERNST & YOUNG Audit

Nicox S A

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

APPROBANS AUDIT
22 boulevard Charles Moretti
Le Palmeraie du Canet
13014 Marseille
S A R L au capital de € 100 000
525 098 786 R C S Marseille

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
regionale d'Aix-Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S A S à capital variable
344 366 315 R C S Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
regionale de Versailles et du Centre

Nicox S A
Exercice clos le 31 decembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l Assemblee Generale de la societe Nicox S A

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la societe Nicox S A relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021 tels qu ils sont joints au présent rapport

Nous certifions que les comptes annuels sont au regard des regles et principes comptables français reguliers et sinceres et donnent une image fidèle du resultat des operations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financiere et du patrimoine de la societe à la fin de cet exercice

L opinion formulée ci-dessus est coherente avec le contenu de notre rapport au comité d audit

Fondement de l'opinion

- **Référentiel d'audit**

Nous avons effectue 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 regles d independance prévues par le Code de commerce et par le Code de deontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la periode du 1er janvier 2021 à la date d émission de

notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes 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 2021, les titres de participation s'élèvent à M€ 15,4 (incluant une dépréciation d'un montant de M€ 40,2) au regard d'un total de bilan de M€ 94,4.

Comme indiqué dans les notes 1.2.3 « Immobilisations financières » et 2.3 « Immobilisations financières & dépréciations » 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 valeur la plus élevée entre la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et les flux de trésorerie actualisés basés sur les 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 élaborées en concertation avec les principaux partenaires du groupe 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 ;
- impliquer des spécialistes pour la revue du modèle mathématique et examiner le taux d'actualisation ;
- examiner la permanence des principes et des 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.

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. 441-6 du Code de commerce

- **Informations relatives au gouvernement d'entreprise**

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-4, L. 22-10-10 et L. 22-10-9 du Code de commerce

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués 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 entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. 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. 22-10-11 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

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

- **Format de présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel**

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président directeur général

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox S.A. par votre assemblée générale du 16 juin 2020 pour le cabinet APPROBANS AUDIT et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2021, le cabinet APPROBANS AUDIT était dans la deuxième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingt-troisième 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.

Marseille et Paris-La Défense, le 28 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT

Pierre Chauvet

ERNST & YOUNG Audit

Pierre Chassagne

ANNEXE DES COMPTES SOCIAUX SA NICOX 2021

TABLE DES MATIERES

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES....280
1.1. NATURE DE L'ACTIVITE....280
1.2. PRINCIPES COMPTABLES....280
1.2.1 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES....281
1.2.2 IMMOBILISATIONS CORPORELLES....282
1.2.3 IMMOBILISATIONS FINANCIERES....282
1.2.4 CREANCES....282
1.2.5 CREDIT D'IMPOT RECHERCHE....282
1.2.6 TRESORERIE ET EQUIVALENTS DE TRESORERIE....283
1.2.7 CONVERSION DES ELEMENTS EN DEVISES....283
1.2.8 PROVISIONS....283
1.2.9 ENGAGEMENT DE RETRAITE ENVERS LE PERSONNEL....284
1.2.10 EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE....284
1.2.11 ELEMENTS DU COMPTE DE RESULTAT....284
1.2.12 EMPRUNT....285
2 COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT....285
2.1 IMMOBILISATIONS INCORPORELLES ET AMORTISSEMENTS....285
2.2 IMMOBILISATIONS CORPORELLES ET AMORTISSEMENTS....286
2.3 IMMOBILISATIONS FINANCIERES & DEPRECIATIONS....286
2.4 ECHEANCE DES CREANCES A LA CLOTURE DE L'EXERCICE....287
2.5 DISPONIBILITES....287
2.6 CHARGES CONSTATEES D'AVANCE....288
2.7 CAPITAUX PROPRES....288
2.7.1 GENERALITES....288
2.7.2 OPTIONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS....289
2.7.3 BONS DE SOUSCRIPTION D'ACTIONS....291
2.7.4 ACTIONS GRATUITES....292
2.8 PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES....294
2.9 ÉCHEANCES DES DETTES A LA CLOTURE DE L'EXERCICE....295
2.10 ECARTS DE CONVERSION....297
2.11 PRODUITS CONSTATES D'AVANCE....297
2.12 AUTRES ACHATS ET CHARGES EXTERNES....297
2.13 REPRISES SUR PROVISIONS ET TRANSFERTS DE CHARGE....297
2.14 CHIFFRE D'AFFAIRES ET REDEVANCES POUR CONCESSIONS DE BREVE....297

2.15 AUTRES CHARGES....297
2.16 CHARGES ET PRODUITS FINANCIERS....297
2.17 AUTRES ENGAGEMENTS FINANCIERS....297
2.17.1 ENGAGEMENTS DONNES....297
2.17.2.2 BAUSCH & LOMB....300
2.17.2.3 PFIZER....300
2.17.2.4 FERA PHARMACEUTICAL....300
2.17.2.5 PASSIFS EVENTUELS....300
2.18 REMUNERATION DES DIRIGEANTS ET DES MANDATAIRES SOCIAUX....302
2.19 HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES ET DES MEMBRES DE LEUR RESEAU....304
2.20 EFFECTIF....305
2.21 IMPOTS ET SITUATION FISCALE LATENTE....305
2.22 FILIALES ET PARTICIPATIONS DETENUES AU 31 DECEMBRE 2021....305
2.23 RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES....306
2.24 COMPTES CONSOLIDES....306
2.25 EVENEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE....307
2.26 TABLEAU DES RESULTATS DES 5 DERNIERS EXERCICES....307
2.27 OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS....307
2.27.1 RISQUE DE CHANGE....307
2.27.2 RISQUE DE TAUX D'INTERET.... 308
2.27.3 RISQUE DE MARCH....308
2.27.4 RISQUE DE LIQUIDITE....308
2.27.5 RISQUE DE CREDIT....309

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2021 [12mois]	Net exercice 2020 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	50 000		
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 819 315	2 818 181	1 134	3 212
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 927 593**	**2 926 459**	**1 134**	**3 212**
Autres immobilisations incorporelles	2.2	727 989	717 588	10 401	39 353
Immobilisations corporelles	**2.2**	**727 989**	**717 588**	**10 401**	**39 353**
Participations	2.3	55 631 552	40 200 037	15 431 515	55 631 553
Autres immobilisations financières	2.3	1 373 526		1 373 526	1 461 491
Immobilisations financières	**2.3**	**57 005 078**	**40 200 037**	**16 805 041**	**57 093 044**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**60 660 660**	**43 844 084**	**16 816 576**	**57 135 609**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	1 058 855		1 058 855	1 696 818
Autres créances	2.4	32 607 211	0	23 748 760	24 750 158
Disponibilités	2.5	41 231 739		41 231 739	46 798 038
Charges constatées d'avance	2.6	2 730 742		2 730 742	2 349 055
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**77 628 547**	**0**	**77 628 547**	**75 594 070**
Ecarts de conversion actif	2.10	0		0	2 242 524
TOTAL COMPTES DE REGULARISATION		**0**		**0**	**2 242 524**
TOTAL DE L'ACTIF		**138 289 207**	**43 844 084**	**94 445 123**	**134 972 203**

	PASSIF	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Capital social		2.7	43 138 185	37 030 335
Primes d'émission		2.7	527 545 675	519 940 192
Report à nouveau		2.7	(455 731 717)	(443 643 501)
Résultat de l'exercice		2.7	(50 337 492)	(12 088 216)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES		**2.7**	**64 614 651**	**101 238 810**
Provisions pour risques		2.8	3 030	2 242 524
Provisions pour charges		2.8	660 703	754 184
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES		2.8	**663 733**	**2 996 708**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES			-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit		2.9	18 957 822	18 957 822
Emprunts et dettes financières divers		2.9	3 943 511	3 924 972
Dettes fournisseurs & comptes rattachés		2.9	3 190 399	1 388 016
Dettes fiscales & sociales		2.9	1 086 390	1 290 407
Produits constatés d'avance		2.11	1 970 354	5 173 529
TOTAL DES DETTES			**29 148 476**	**30 734 746**
Ecart de conversion Passif		2.10	**18 263**	**1 939**
TOTAL DU PASSIF			**94 445 123**	**134 972 203**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Production vendue de services – refacturation diverses	2.14	215 093	288 765
Redevances pour concessions de brevet	2.14	6 504 239	14 299 990
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**	**6 719 332**	**544 237**
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13	149 963	12 794
Autres produits de gestion courantes	2.14	335	4
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		**6 869 630**	**14 601 553**
Autres achats et charges externes	2.12	(14 573 643)	(11 686 215)
Impôts, taxes et versements assimilés		(100 687)	(74 522)
Salaires et traitements		(2 091 591)	(2 219 207)
Charges sociales		(1 044 282)	(1 170 468)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(31 029)	(32 737)
Dotations aux provisions pour risques & charges		(44 690)	(204 839)
Autres charges	2.15	(1 652 304)	(1 816 055)
CHARGES D'EXPLOITATION		**(19 538 226)**	**(17 204 043)**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(12 668 596)**	**(2 602 490)**
Autres intérêts et produits assimilés	2.16	489 670	1 386 717
Produit sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	73 324	109 060
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.16	2 242 524	7 733 801
Différences positives de change	2.16	1 073 509	387 729
Produits sur cessions du prêt obligataire et de la participation minoritaire		0	5 000 000
PRODUITS FINANCIERS		**3 879 027**	**14 617 307**
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.8	(40 203 069)	(2 242 524)
Intérêts et charges assimilées	2.16	(1 515 894)	(1 668 416)
Différences négatives de change	2.16	(90 186)	(1 270 323)
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	2.16	(48 121)	(19 573 035)
Charges sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	(406 977)	(80 482)
CHARGES FINANCIERES		**(42 264 247)**	**(24 834 780)**
RESULTAT FINANCIER		**(38 385 220)**	**(10 217 473)**

RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS		**(51 053 816)**	**(12 819 963)**
COMPTE DE RESULTAT (suite)	**Notes**	**Exercice 2021 (12 mois)**	**Exercice 2020 (12 mois)**
PRODUITS EXCEPTIONNELS		**0**	**0**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion		0	(3 926)
CHARGES EXCEPTIONNELLES		**0**	**(3 926)**
RESULTAT EXCEPTIONNEL		**0**	**(3 926)**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)	2.21	(716 324)	(735 673)
TOTAL DES PRODUITS		10 748 657	29 218 860
TOTAL DES CHARGES		(61 086 148)	(41 307 076)
PERTE		**(50 337 492)**	**(12 088 216)**

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Nicox a deux programmes en développement clinique à un stade avancé : l'un dans le glaucome (deux études de phase 3 en cours) et l'autre dans la sécheresse oculaire (une étude de phase 2b achevée dans la blépharite avec une analyse post hoc dans la sécheresse oculaire), un candidat médicament en développement préclinique dans le glaucome et deux produits licenciés et commercialisés par des partenaires exclusifs :

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali (financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est). Ces études visent la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023..

- NCX 1728, un candidat médicament en développement préclinique sélectionné parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, en cours d'étude pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO.

- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine. VYZULTA est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2021 le 27 avril 2022.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,

- Indépendance des exercices,

- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation.

Les comptes arrêtés au 31 décembre 2021 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2.1 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée de vie économique, selon les modalités suivantes :

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes ». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développés exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 2010.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2020.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Agencements et installations divers	10 ans
Matériel informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que d'actions propres.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres correspondant à la valeur la plus élevée entre la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et les flux de trésorerie actualisés basés sur des perspectives de rentabilité nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Les immobilisations financières comprennent les actions propres et des espèces détenues dans une perspective de régulation de cours et d'amélioration de la liquidité des transactions. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Chevreux et conformément à l'Assemblée Générale du 16 Juin 2020. Le Conseil d'Administration a décidé, dans sa séance du 16 Juillet 2020, d'utiliser l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 20 Juin 2020 en vue de l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la société, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Kepler-Cheveux. Elles sont valorisées au cout d'achat. Une provision pour dépréciation est constatée sur les actions propres lorsque le cours moyen du dernier mois de l'exercice est inférieur au prix d'achat.

1.2.4 Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non recouvrement.

1.2.5 Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivantes celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés

Au 31 décembre 2021, la Société n'a pas encore reçu le remboursement de son crédit d'impôt recherche 2020 d'un montant de 735 673€.

1.2.6 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurant dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un faible risque de changement de valeur.

1.2.7 Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. Conformément aux règles comptables de prudence, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

1.2.9 Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Au 31 Décembre 2021 la Société a appliqué l'interprétation IFRIC IC de mai 2021 sur le principe de l'attribution des droits d'indemnité de retraite aux années d'ancienneté, à l'obligation de présence au moment du départ à la retraite et à un plafonnement des droits après un certain nombre d'années d'ancienneté. Ce changement de méthode comptable a amené la Société à comptabiliser au 1er janvier 2021 une dimiuition de 23 914€.

Les engagements de retraite à prestations définies s'élèvent au 31 décembre 2021 à 660 703€ contre 754 184€ au 31 décembre 2020.

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	
	2021	**2020**
Taux d'actualisation (1)	0.88%	0.25%
Augmentations futures des salaires	2%	2%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

(1)Source : E Corp AA supérieur à 10 ans.

1.2.10 Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes

1.2.11 Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société proviennent de royalties perçues sur les ventes d'un candidat médicament et d'un accord de licence exclusif sur le marché chinois pour le développement et la commercialisation d'un autre candidat médicament.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

1.2.12 – Emprunt

- L'emprunt Kréos est comptabilisé au passif pour sa valeur totale, prime de remboursement incluse.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	**31.12.20**	**Acquisitions**	**Cessions et mises au rebut**	**Autres**	**31.12.21**
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 819 315	-	-	-	2 819 315
Total des immobilisations incorporelles	**2 927 593**	**-**	**-**	**-**	**2 927 593**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	**31.12.20**	**Dotations**	**Cessions et mises au rebut**	**31.12.21**
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	234 863	2 078	-	236 941

Provision pour dépréciation des brevets	2 581 240	-	-	2 581 240
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 924 381**	**2 078**	**-**	**2 926 459**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	**31.12.20**	**Acquisitions**	**Cessions et mises au rebut**	**Autres**	**31.12.21**
Installations générales, agencements	224 517	-	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	503 472	-	-	-	503 472
Total des immobilisations corporelles	**727 989**	**-**	**-**	**-**	**727 989**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	**31.12.20**	**Dotations**	**Cessions et mises au rebut**	**31.12.21**
Amortissements Installations générales, agencements	220 665	3 788	-	224 453
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	467 971	25 164	-	493 135
Total amortissement des immobilisations corporelles	**688 636**	**28 952**	**-**	**717 588**

2.3 Immobilisations financières & dépréciations

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, des dépôts concernant le prêt Kreos, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et d'actions auto-détenues.

Immobilisations financières en Euros	**31.12.20**	**Augmentations**	**Diminutions**	**31.12.21**

Dépôts & cautionnements	665 418	14 161	-	679 579
Titres de participations	55 631 553	-	-	55 631 553
Autres immobilisations financières (1)	796 073	11 977 850	12 079	693 947
Sous total des immobilisations financières	**57 093 044**	**11 992 011**	**12 079 976**	**57 005 079**

(1) Le solde de 693 947€ correspond au contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Cheveux (partie des actions propres et des espèces)

Dépréciations financières en Euros	**31.12.20**	**Dépréciations**	**Annulation dépréciations**	**31.12.21**
Dépréciation des titres de participation. Nicox Ophthalmics	-	40 200 037	-	40 200 037
Total des dépréciations financières	**-**	**40 200 037**	**-**	**40 200 037**

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	**Total**	**A moins d'un an**	**A plus d'un an**
Avances et acomptes	66 233	66 233	-
Créances clients	1 058 855	1 058 855	-
Autres créances	19 723	19 723	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	143 566	143 566	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et Taxe sur salaires[1]	1 463 688	1 463 688	-
Créances sur filiale[2]	30 755 170	10 044	30 745 126
Charges constatées d'avance	2 730 742	2 730 742	-
Total créances	**36 237 977**	**5 492 851**	**30 745 126**

(1)Comprend entre autres le CIR 2021 pour 716 324€ et le CIR 2020 pour 735 673€

(2)Correspond en totalité au compte courant de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics, Inc. au 31/12/21.

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 41 231 739 € au 31 décembre 2021 dont 10 000 603€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti

Au 31 décembre 2021, les intérêts courus à recevoir s'élèvent à 603€.

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 2021**
Assurances	3 685
Frais de développement	2 609 295
Honoraires Consultants	110 454
Divers	8 309
Total charges constatées d'avance	**2 730 742**

2.7 Capitaux propres

2.7.1 Généralités

Au 31 décembre 2021 le capital social est composé de 43 138 185€ actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Par ailleurs, la Société détient au 31 décembre 2021, 211 967 actions propres au coût historique de 2.555€, soit une valeur totale de 541 576€.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	43 138 185	37 030 335

Au cours de l'année 2021, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 107 850€ et par une émission de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	**Montant**			
Au 31 décembre 2020	**37 030 335**	**37 030 335**	**519 940 192**	**(455 731 717)**	**101 238 810**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	6 000 000	6 000 000	7 713 333	-	13 713 333
Émission d'actions Gratuites	107 850	107 850	-107 850	-	-
Résultat de l'exercice	-	-	-	(50 337 492)	(50 337 492)
Au 31 Décembre 2021	**43 138 185**	**43 138 185**	**527 545 675**	**(506 069 209)**	**64 614 651**

2.7.2 Options de souscription d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation

devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.
- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonné à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas. 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 28 avril 2021.

Le 28 Avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Options en ciculation au 31.12.2021

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)**
Options en circulation en début de période (1)	**930 300**	**770 300**	**4.74**
Attribuées pendant la période	382 850	382 850	3.52
Annulées	(271 600)	(111 600)	5.93

En circulation à la fin de la période (1)	**1 041 550**	**1 041 550**	**4.17**

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions, intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois au 31 décembre 2021 (4 ans et 3 mois au 31 décembre 2020).

2.7.3 Bons de souscription d'actions

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	Plan n°8	Plan n°9
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 Mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons		(2)	
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)	(1)	-
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	144 000	144 000	60 000

(1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.

(2) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
En circulation en début de période	**348 000**	**348 000**	**9.31**
Attribués pendant la période	-	-	-
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	-	-	-
Exerçables à la fin de la période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

2.7.4 Actions gratuites

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%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de 1€. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 28 avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/05/2017					
15/01/2018	139 200	15/01/2020	-	139 200	-
20/02/2018	100 000	20/02/2020	-	100 000	-
16/05/2018	21 600	16/05/2020	-	21 600	-
	260 800		-	**260 800**	-
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018					
5/12/2018	21 400	5/12/2020	12 000	9 400	-
12/2/2019	83 650	12/2/2021	10 000	73 650	-
19/04/2019	8 000	19/04/2021	-	8 000	-
24/05/2019	1 400	24/05/2021	-	1 400	-
11/7/2019	12 000	11/7/2021	-	12 000	-
16/09/2019	12 800	16/09/2021	-	12 800	-
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	-	84 950
5/3/2020	8 000	5/3/2022	8 000	-	-
5/8/2020	24 000	5/8/2022	-	-	24 000
15/10/2020	54 000	15/10/2022	8 000	-	46 000
14/01/2021	83 150	14/01/2023	6 500	-	76 650
	408 150		**59 300**	**117 250**	**231 600**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 28/04/2021					
5/5/2021	13 800	5/5/2023	-	-	13 800
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	-	-
	16 200		**2 400**	-	**13 800**
TOTAL	**685 150**		**61 700**	**378 050**	**245 400**

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.20	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.21
Provision pour pertes de change-comptes en devises (1)	**2 242 524**	**3 030**	**2 239 494**	**3 030**
Provision pour indemnité fin de carrière	**754 184**	**44 690**	**93 481**	**660 703**
Total des provisions pour risques et charges	**2 996 708**	**47 720**	**2 332 975**	**663 733**

(1) Ce montant correspond à la réévaluation des fournisseurs en USD au taux de clôture du 31/12/2021

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Kreos

Le 23 janvier 2019, la Société a conclu un accord de prêt avec Kreos Capital, ou Kreos, qui prévoyait un emprunt total pouvant atteindre 20 millions d'euros pour permettre à la Société de poursuive ses principaux programmes cliniques. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1cr février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 novembre 2019, la deuxième sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont toutes deux étés appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. La Société est tenue d'effectuer des paiements d'intérêts de 9.2% sur le montant de chaque tranche de prêt pendant un an, puis de rembourser les intérêts et le principal en 36 mensualités égales, la dernière mensualité étant prépayée au moment de l'émission de chaque tranche. De plus, la Société a versé des frais de transaction de 1,25 % de la valeur nominale des obligations à émettre, toutes tranches confondues, et s'est engagé à verser un paiement final de 2 % de la valeur nominale des obligations effectivement souscrites pour chaque tranche à la date d'échéance ou plus tôt, en cas de résiliation.

Dans le cadre de cet accord de prêt, Kreos a reçu 308 848 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 308 848 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros par action sur une période de cinq ans.
Il s'agit d'un financement obligataire de premier rang garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de la Société, notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc., ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 000€.

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Emprunt et dettes financières	18 957 822	-	18 957 822	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	3 943 511	-	3 943 511	-
Fournisseurs & comptes rattachés	2 900 523	2 900 523		-
Dettes fiscales et sociales : Dettes envers le personnel	501 241	501 241		-
Organismes sociaux	322 356	322 356		-
-Etat : Impôts et taxes à payer	132 077	132 077		-
Total des dettes	**26 757 530**	**3 856 197**	**22 901 333**	-

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » inclues dans la ligne Fournisseurs & comptes rattachés est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Frais de développement	450 135
Frais généraux, divers	222 064
Honoraires consultants	198 815
Honoraires juridiques, comptables…	161 629
Total Fournisseurs factures non parvenues	**1 032 643**

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	63 018
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	501 241
Charges sociales provisionnées	221 622
Charges sociales à payer	37 716
Etat & autres charges à payer	132 077
Total des charges fiscales et sociales à payer	**955 674**

2.10 Ecarts de conversion

L'écart de conversion passif d'un montant de 18 263€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2021, la Société a constaté pour 1 970 354€ de produits constatés d'avance qui correspondent aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470 (voir note 2.17)

2.12 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 8 844 210 € au 31 Décembre 2021 contre 6 619 320 € au 31 Décembre 2020.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charge

Les reprises de provisions et transfert de charges s'élèvent à 149 963€ et correspondent essentiellement à la reprise de provision de l'indemnité de fin de carrière suite au départ en retraite d'une salariée.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de breve

Au 31 décembre 2021 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

	Chiffre d'affaires et autres produits
Refacturation aux filiales de la Société	215 093
Royalties perçues sur les ventes de Vyzulta (1)	3 504 239
Revenus Ocumension- NCX470 (2)	3 000 000
Total	**6 719 332**

(1)Correspond essentiellement aux redevances perçues sur les ventes de Vyzulta aux Etats-Unis licencié auprès de Baush & Lomb.

(2)Correspond aux revenus reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470. (voir note 2.17)

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à Pfizer pour 1 352 289€ et des jetons de présence versés à nos cinq Administrateurs pour 300 000€.

Les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.16 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2021, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

• **Charges financières**

Charges financières	Montants en Euros
Intérêts et charges assimilés (1)	1 515 894
Différences négatives de change	90 186
Charges nettes sur cession de VMP (2)	406 977
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	48 121
Dotations financières aux amortissements et provisions(3)	40 203 069
Total des charges financières	**42 264 247**

(1) Correspond aux intérêts constatés au 31/12/21 sur l'emprunt Kreos.

(2) Correspond à la perte sur le placement des actions propres (Contrat Kepler)

(3) Correspond à la dépréciation du compte de titre de participation de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics, suite à la dépréciation de l'actif ZERVIATE et du NCX4251

• **Produits financiers**

Produits financiers	Montants en Euros
Produits sur cession VMP	73 324
Autres intérêts et produits assimilés (1)	489 740
Différences positives de change	1 073 439
Reprises sur provisions (2)	2 242 524
Total des produits financiers	3 879 027

(1)Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants à la filiale américaine pour un montant de 461 938 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme.

(2)Les reprises de provisions s'élèvent à 2 380 695€ et correspondent principalement à la reprise de provision pour dépréciation du compte courant Nicox Ophthalmics

2.17 Autres engagements financiers

*2.17.1 Engagements donnés*A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	D'un an à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	155 774	56 645	99 129	-
Contrats de location véhicules	25 212	14 881	10 332	-
Engagements dans la Recherche et le développement	20 038 232	13 801 712	6 236 520	-
Accords de licences	13 243 864	-	13 243 864	-
Engagements de dettes financières	17 658 485	-	17 658 485	-
Total	**51 121 567**	**13 873 238**	**37 248 329**	**-**

2.17.2 Accords de licences

2.17.2.1 Ocumension

En décembre 2018, la Société, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. La Société a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque la Société initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. La Société pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

En Mars 2020, Nicox a signé un amendement de l'accord sur le NCX 470 avec Ocumension. En vertu de cet amendement, Ocumension a payé à Nicox €15 millions en remplacement de l'intégralité des paiements d'étape du contrat initial (dont €14 millions sont remboursables sous certaines conditions). Ocumension a également acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et paiera 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 dans le glaucome (l'étude Denali) pour le NCX 470. Les deux sociétés mèneront conjointement cette étude aux Etats-Unis et en Chine. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas peu probable où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

Au cours du quatrième trimestre 2021 la Société a reconnu 3 millions d'euros en chiffre d'affaires, l'incertitude quant à un possible remboursement de cette somme ayant été levée. Les produits constatés d'avance résiduels s'élèvent au 31 décembre 2021 à 1.5 million d'euros. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève à 3 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2021.

2.17.2.2 Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de Latanaprostene Bunod (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de Latanaprostene Bunod après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de Vyzulta par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

2.17.2.3 Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du Latanoprostène Bunod (désormais connu sous le nom de marque Vyzulta) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de Vyzulta a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

2.17.2.4 Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation,* ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19

En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

2.17.2.5 Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze 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 1464 417€ 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 douze 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 1 222 395€ 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 2021.

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 2021, la Société devrait verser une indemnité d'un montant de 1 436 000 €.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022.

Le Société considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre. Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société (voir section 18.7 « procédures judiciaires et d'arbitrage » du présent document d'enregistrement universel)

La Société a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l'activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. Suite à de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite.

2.18 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2021 pour les Administrateurs (comme en 2020) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2021	2020
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	773	778
Avantages postérieurs à l'emploi	93	92
Total	**866**	**870**

Au 31 décembre 2021, 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		61 500	61 500	
Options de souscription d'actions	6.05	60 000	60 000	12/02/27
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22
Bons de souscription d'actions	8.88	144 000	144 000	24/05/23
Option de souscription d'actions	4.79	03 500	203 500	27/01/28
Option de souscription d'actions	3.52	180 000	180 000	14/01/29

2.19 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Approbans			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	164 000	161 000	90.48%	69.73%	26 000	26 000	100,00%	57.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	6.62%					
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	5 250	57 900	2.90%	25.08%		19 000		42.22%
Sous-total	181 250	230 900	100.00%	100.00%	26 000	45 000	100.00%	100,00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-							
TOTAL	**181 250**	**230 900**	**100.00%**	**100.00%**	**26 000**	**45 000**		

2.20 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 15 personnes.

Sur les 15 personnes salariées de la Société :

- 15 sont en CDI
- 11 travaillent dans les services Administration & Corporate et 4 dans les autres services

2.21 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Produit de CIR afférent à l'année 2021 : 716 324€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 497 366€

En février 2019, la Société a été avisée d'un contrôle fiscal portant sur les exercices 2016, 2017 et étendu à 2018 sur certains éléments fiscaux. En date du 17 septembre 2020, la Société a reçu une proposition de rectification portant sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 485 millions disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 millions de retenue à la source. La Société a contesté le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24 805 986€. Au 31 décembre 2021, la contestation par l'administration ne s'élève plus qu'à 24.8 millions d'euros.

2.22 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2021

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 2 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.
Capital Social	100 000	9
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	**(3 571 932.36)**	**26 866 042**
Quote-part de capital détenue	100%	100%
Valeur comptable des titres détenus brute	**1 009 760**	**54 621 792**
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	**30 745 126**
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	**30 745 126**
Cautions et avals donnés par la Société	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2021	**1 629 926**	**1 142 766**
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2021)	**156 399**	**(4 050 593)**
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-

2.23 Relations avec les parties liées

Conformément à l'article R.225-30 du Code de commerce, nous vous informons qu'il n'existe pas de convention soumise à l'article L.225-38 et suivants du Code de commerce conclue antérieurement au 1er janvier 2021 qui se soit poursuivie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Nous vous rappelons qu'aucun accord relevant des articles L.225-38 et suivants du Code de commerce n'a été conclu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

2.24 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2021. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute et Nicox Ophthalmics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.25 Evènements postérieurs à la clôture

2.26 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2021	31-12-2020	31-12-2019	31-12-2018	31-12-2017
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338
-Nombre d'actions ordinaires	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	8 053 798	1 394 800	1 175 620	1 263 740	858 722
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	6 719 332	14 588 755	4 051 734	5 299 962	15 352 442
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	87 519 259	-18 077 590	-14 478 826	-10 788 757	-5 825 286
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	716 324	-735 673	-864 066	-840 078	-555 929
Participation des salariés	0	0	0	0	0
Dotations aux amortissements & provisions	37 898 091	-5 253 701	7 415 812	204 359	1 518 827
Résultat net	-50 337 492	-12 088 165	-21 030 573	-10 152 856	-6 788184
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-2.03	-0,49	-0.67	-0.36	-0.18
Résultat net	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23
Résultat net dilué	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	15	15	17	16	17
Masse salariale	2 091 591	2 219 207	2 252 066	2 189 774	2 030 263
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales, etc.]	952 285	1 170 468	1 018 879	1 131 999	1 269 931

2.27 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les besoins de financement de la Société ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

2.27.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2021, environ 26.60% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (56.72% en 2020).

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits

mondiaux de Vyzulta concédés à B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change à l'exception du compte courant sur la filiale Nicox Ophthalmics.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 13 038 759€ au 31 décembre 2021 soit 31.62 % de la trésorerie disponible et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses libellées en $ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.27.2 Risque de taux d'intérêt

La Société n'est pas exposée aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

2.27.3 Risque de march

Au 31 décembre 2021, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.27.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2021, la Société détenait €41.2 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€46.8 millions au 31 décembre 2020).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, la Société a signé en Janvier 2019 un accord avec Kreos Capital portant sur un emprunt obligataire d'un montant de €20 millions d'euros en partie souscrit en 2019 et a procédé en décembre 2021 à une augmentation de Capital d'un montant brut de 15 millions d'euros qui lui permettent d'étendre ses capacités de financement au-delà de 12 mois.

L'emprunt Kréos a été restructuré durant l'année 2021 et ce à deux reprises :

Une première fois en février 2021.La restructuration a porté sur une prologation de 18 mois de la période de non remboursement du capital et de la durée de l'emprunt. De plus 30% du montant restant dû a été converti en actions et 100 000 BSA ont été émises. Puis en novembre 2021,

Une deuxième fois en novembre 2021, préalablement à la signature de cet avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois

additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000€, représenté par 3 300 000 obligations de 1€ de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1€ de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67€, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 € restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos

2.27.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 100% de comptes à terme.

18.5 Informations financières pro forma

Sans objet.

18.6 Politique en matière de dividendes

La Société n'a jamais distribué de dividendes. La Société, actuellement, ne prévoit pas de verser de dividendes ni de procéder à des distributions lors des deux prochains exercices au moins.

18.7 Procédures judiciaires et d'arbitrage

Il n'existe pas de procédure administrative, gouvernementale, judiciaire ou d'arbitrage, y compris toute procédure dont la Société a connaissance, qui est en suspens ou dont elle est menacée, susceptible d'avoir ou ayant eu, au cours des 12 derniers mois, des effets significatifs sur la situation financière ou la rentabilité de la Société et du Groupe autre que les procédures mentionnées ci-dessous :

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022.

Le Groupe considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre. Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société (voir section 18.7 « procédures judiciaires et d'arbitrage » du présent document d'enregistrement universel)

La Société a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l'activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. Suite à de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite.

18.8 Changement significatif de la situation financière de la Société

Il n'est intervenu depuis la clôture de l'exercice 2021 aucun changement significatif de la situation financière ou commerciale du Groupe ou de la performance financière du Groupe.

19 INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

19.1 Capital social

19.1.1 Montant du capital émis, total du capital social autorisé de la Société, nombre d'actions émises et totalement libérées, nombre d'actions émises mais non totalement libérées, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice

Capital social : 43 223 135 euros
Nombre d'actions ordinaires au 15 avril 2022 : 43 223 135
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

Au 31 décembre 2021, les données étaient les suivantes :
Capital social : 43 138 185 euros
Nombre d'actions ordinaires : 43 138 185
Valeur nominale de chaque action ordinaire : € 1

19.1.2 Nombre et principales caractéristiques des actions non représentatives du capital

Il n'existe pas d'actions non représentatives du capital.

19.1.3 Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société, elle-même ou en son nom, ou par ses filiales

L'Assemblée générale ordinaire du 28 avril 2021 a autorisé le Conseil d'administration, avec faculté de subdélégation, à acheter, selon les conditions prévues aux articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.

Les actions pourront être acquises, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;
- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;
- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;
- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;
- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;

- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou

- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourront être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché (réglementé ou non), sur un système multilatéral de négociation (MTF), via un internalisateur systématique ou de gré à gré et, le cas échéant, notamment par voie d'acquisition ou de cession de blocs ou par recours à des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...), à tout moment en ce compris en période d'offre publique portant sur les titres de la Société dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme.

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de € 10 millions.

La présente autorisation a été donnée pour une durée de 18 mois à compter du 28 avril 2021.

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.

La Société a mis en œuvre un programme de rachat de ses actions cotées sur Euronext Paris à compter du 5 août 2020 avec Kepler Cheuvreux.

La mise en œuvre de ce contrat de liquidité, en vertu de l'autorisation accordée par l'Assemblée Générale Ordinaire du 28 avril 2021, est conforme au cadre juridique en vigueur, et plus particulièrement aux dispositions du Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil du 16 avril 2014 sur les abus de marché (MAR), du Règlement délégué (UE) 2016/908 de la Commission du 26 février 2016 complétant le Règlement (UE) n° 596/2014 du Parlement européen et du Conseil par des normes techniques de réglementation sur les critères, la procédure et les exigences concernant l'instauration d'une pratique de marché admise et les exigences liées à son maintien, à sa suppression ou à la modification de ses conditions d'admission, des articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce et à la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018, applicable à compter du 1er janvier 2019.

Les ressources suivantes ont été affectées au compte de liquidité :

- une somme de 1 000 000 euros ;

L'exécution du contrat de liquidité pourrait être suspendue dans les conditions visées à l'article 5 de la décision AMF n° 2018-01 du 2 juillet 2018.

L'exécution du contrat de liquidité pourrait également être suspendue dans les cas suivants :

- par Nicox, dans l'hypothèse où Kepler Cheuvreux n'aurait pas mis en œuvre des efforts raisonnables aux fins de remplir ses obligations quant à la liquidité des transactions et la régularité des cotations ;

- par Kepler Cheuvreux, lorsque les informations portées à sa connaissance le mettent dans l'impossibilité de continuer à assurer ses obligations ;

- par Kepler Cheuvreux, lorsque les sommes dues à Kepler Cheuvreux au titre du contrat de liquidité ne lui ont pas été réglées à bonne date ; et

Le contrat de liquidité pourrait être résilié dans les conditions suivantes :

- à tout moment par Nicox moyennant le respect d'un préavis de deux (2) jours ouvrés ;

- à tout moment par Kepler Cheuvreux moyennant le respect d'un préavis de trente (30) jours calendaires ;

- sans préavis et sans formalité si les actions sont transférées sur un autre marché boursier.

Au titre du contrat de liquidité confié par la société NICOX à Kepler Cheuvreux, à la date du 31 décembre 2021, les moyens suivants figuraient au compte de liquidité :
- 211 967 titres
- 146 491,49 € en espèces
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à l'achat : 786
- Nombre de transactions exécutées sur le semestre à la vente : 728
- Volume échangé sur le semestre à l'achat : 387 737 titres pour 1 278 136,61 €
-Volume échangé sur le semestre à la vente : 394 689 titres pour 1 304 467,12€

Au 15 avril 2022, le nombre d'actions auto-détenues dans le cadre du programme de rachat d'actions s'élevait à 228 172.

Ni la Société ni ses filiales ne détiennent d'actions propres autrement qu'au travers du programme de liquidité décrit ci-dessus.

19.1.4 Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription

Au 31 décembre 2021, il existe des options et des bons de souscription d'actions ainsi que des attributions d'actions gratuites en cours de période d'acquisition. Ils sont détaillés à la section 15.2 « Participations et options de souscription d'actions » du présent document d'enregistrement universel.

19.1.5 Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital

N/A

19.1.6 Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option

N/A

19.1.7 Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques

Le tableau ci-dessus ne fait état que de l'évolution statutaire du capital social telle que constatée par le Conseil d'administration. Il peut exister un différentiel avec le capital réel en fonction notamment des exercices

d'options de souscription d'actions, de bons de souscription d'action et d'émission d'actions à la suite de la livraison d'actions gratuites.

Date	Opération	Nombre BSA/BAA options / actions gratuites	Nombre d'actions émises /annulées	Montant nominal de l'augmentation / réduction de capital (en euros)	Prime globale d'émission/ de fusion (en euros)	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
20/02/2018 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	233 500	46 700	46 700	-	29 506 038	29 506 038	1
16/03/2018 (AGE 27/07/2012)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	245 940	49 188	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
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

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 (en euros)	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
24/05/2019 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	5 000	1 000	1 000	-	29 910 120	29 910 120	1
16/09/2019 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	4 800	4 800	4 800	-	29 914 920	29 914 920	1
15/11/2019 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	3 315 650	3 315 650	12 500 000	33 230 570	33 230 570	1
27/01/2020 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	139 200	139 200	139 200	-	33 369 770	33 369 770	1
05/03/2020 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	100 000	100 000	100 000	-	33 469 770	33 469 770	1
27 /05/2020 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	21 600	21 600	21 600	-	33 491 370	33 491 370	1
08/12/2020 (AGE 30/06/2020)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	3 529 565	3 529 565	15 000 651	37 020 935	37 020 935	1
17/12/2020 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	9 400	9 400	9 400	-	37 030 335	37 030 335	1

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 (en euros)	Montants successifs du capital (en euros)	Nombre cumulé d'actions	Valeur nominale des actions (en euros)
26/02/2021 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	73 650	73 650	73 650	-	37 103 985	37 103 985	1
05/05/2021 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	8 000	8 000	8 000	-	37 111 985	37 111 985	1
24/05/2021 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	1 400	1 400	1 400	-	37 113 385	37 113 385	1
12/07/2021 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	12 000	12 000	12 000	-	37 125 385	37 125 385	1
16/09/2021 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	12 800	12 800	12 800	-	37 138 185	37 138 185	1
13/12/2021 (AGE 28/04/2021)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires émission d'actions nouvelles assorties de bons de souscription d'actions	6 000 000	6 000 000	6 000 000	9 000 000	43 138 185	43 138 185	1
27/01/2022 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	84 950	84 950	84 950		43 223 135	43 223 135	1

19.2 Acte constitutif et statuts

19.2.1 Objet social

Aux termes de l'article 2 des statuts, la Société a pour objet en France et à l'étranger :

- La recherche, le développement, l'expérimentation, la mise au point, la mise sur le marché, l'exploitation, la fabrication, et la distribution en gros, notamment à l'exportation et à l'importation, de dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques, par tous moyens, directement ou indirectement.
- La protection par tous moyens des éléments de propriété intellectuelle sur lesquels elle pourra prétendre à un titre ainsi que tous droits d'exploitation ou statut de ses candidats ou produits acquis, licenciés ou développés en propre.
- L'acquisition, l'exploitation ou la cession de tous droits de propriété intellectuelle ainsi que de tout savoir-faire dans le domaine des dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques et la commercialisation, directement ou indirectement, de tous dispositifs médicaux, compléments alimentaires, produits pharmaceutiques ou parapharmaceutiques,
- La création, l'acquisition, la location, la prise en location-gérance de tous fonds de commerce, la prise à bail, l'installation et l'exploitation de tous établissements ; et
- Plus généralement, la participation à toute entreprise ou société créée ou à créer ainsi que la réalisation de toutes opérations juridiques, économiques, financières, industrielles, civiles et commerciales, mobilières ou immobilières, se rattachant directement ou indirectement, en tout ou en partie, à l'objet ci-dessus ou à tout autre objet similaire ou connexe.

19.2.2 Dispositions contenues dans les statuts et le règlement intérieur du Conseil d'administration concernant les membres des organes d'administration

Voir la section 12 « Organes d'administration, de direction et de surveillance » du présent document d'enregistrement universel.

19.2.3 Droits, privilèges et restrictions attachés à chaque catégorie d'actions existante

Toutes les actions sont de même catégorie et bénéficient statutairement des mêmes droits.

Les engagements de conservation de titres par le Président Directeur Général sont décrits dans la section 13 « rémunération et avantage » du présent document d'enregistrement universel.

19.2.4 Modification des droits des actionnaires

Les droits des actionnaires ne peuvent être modifiés que par l'Assemblée générale extraordinaire, dans le cadre de la règlementation applicable. Les statuts ne prévoient pas de dispositions spécifiques.

19.2.5 Assemblées générales

Les décisions collectives des actionnaires sont prises en assemblées générales dans les conditions définies par la loi. Toute assemblée générale régulièrement constituée représente l'universalité des actionnaires.

Les délibérations des assemblées générales obligent tous les actionnaires, même absents, dissidents ou incapables.

Les assemblées générales sont convoquées et réunies dans les conditions fixées par la loi.

Tout actionnaire, quel que soit le nombre d'actions qu'il possède, peut participer aux assemblées générales. Les actionnaires peuvent choisir entre l'une des trois modalités suivantes de participation :

- Assister personnellement à l'assemblée ;
- Donner procuration à toute personne de leur choix dans les conditions légales et règlementaires applicables ou adresser une procuration à la Société sans indication de mandataire ;
- Voter par correspondance ou à distance.

Pour pouvoir assister aux assemblées, s'y faire représenter ou voter par correspondance ou à distance, les actionnaires devront justifier de l'inscription des titres à leur nom ou à celui de l'intermédiaire inscrit pour leur compte le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris, soit dans les comptes nominatifs tenus par la Société, soit dans les comptes de titres au porteur tenu par l'intermédiaire habilité.

L'inscription des titres dans les comptes de titres au porteur tenus par l'intermédiaire habilité devra être constatée par une attestation de participation délivrée par ce dernier.

Une attestation sera également délivrée à l'actionnaire souhaitant participer physiquement aux assemblées et qui n'a pas reçu sa carte d'admission le deuxième jour ouvré précédant l'assemblée à zéro heure, heure de Paris.

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français.

La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Les actionnaires peuvent, dans les conditions fixées par la loi et les règlements, adresser leur formule de procuration et de vote par correspondance concernant toute Assemblée générale, soit sous forme de papier, soit, sur décision du Conseil d'administration mentionnée dans l'avis de réunion et de convocation, par voie électronique.

Les assemblées générales délibèrent dans les conditions de quorum et de majorité fixées par les dispositions légales et réglementaires applicables. Sont également réputés présents pour le calcul du quorum et de la majorité, si le Conseil d'administration le décide au moment de la convocation de l'Assemblée, les actionnaires qui participent à l'Assemblée par visioconférence ou par des moyens de télécommunication permettant leur identification dans les conditions fixées par la réglementation applicable au moment de son utilisation.

19.2.6 Disposition des statuts, d'une charte où d'un règlement qui pourrait avoir pour effet de retarder, de différer où d'empêcher un changement de contrôle

Le Conseil d'administration est délégataire de pouvoirs pour l'émission de valeurs mobilières par décision de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021. Ces délégations sont présentées à la section 19.4

« délégations d'augmentation de capital en cours de validité » du présent document d'enregistrement universel.

19.2.7 Franchissement de seuils statutaires

Aux termes de l'article 10.2 des statuts, toute personne physique ou morale, agissant seule ou de concert, qui vient à posséder, de quelque manière que ce soit, au sens des articles L. 233 7 et suivants du Code de commerce, un nombre de titres représentant, immédiatement ou à terme, une fraction égale à 2% du capital et/ou des droits de vote de la Société aux assemblées ou de tout multiple de ce pourcentage jusqu'à 50% et ce même si ce multiple dépasse le seuil légal de 5%, devra informer la Société du nombre total de titres qu'elle possède par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, adressée au siège social, le quatrième jour de bourse suivant le jour du franchissement du seuil, ou par tout autre moyen équivalent pour les actionnaires ou porteurs de titres résidents hors de France.

Cette obligation d'information s'applique dans les mêmes conditions que celles prévues ci-dessus chaque fois que la fraction du capital social et/ou des droits de vote possédée devient inférieure à l'un des seuils prévus ci-dessus.

En cas de non-respect des stipulations ci-dessus, les actions excédant le seuil donnant lieu à déclaration sont privées du droit de vote si cette privation est demandée par un ou plusieurs actionnaires possédant ensemble ou séparément 2% au moins du capital et/ou des droits de vote de la société, dans les conditions visées à l'article L. 233-7 sixième alinéa du Code de commerce.

En cas de régularisation, les droits de vote correspondants ne peuvent être exercés jusqu'à l'expiration du délai prévu par la loi ou la réglementation en vigueur.

19.2.8 Modifications du capital social

Toute modification du capital social ou des droits de vote attachés aux titres qui le composent est soumise aux prescriptions légales, les statuts ne prévoyant pas de dispositions spécifiques.

19.2.9 Autres renseignements de caractère général

Registre du commerce et des sociétés, code APE

Nicox SA est immatriculée au registre du commerce et des sociétés de Grasse sous le numéro 403 942 642.

Le code APE de Nicox SA est le 7211 Z. Il correspond à l'activité de recherche développement en biotechnologies.

Exercice social

L'exercice social commence le 1er janvier et finit le 31 décembre de chaque année.

Répartition des bénéfices (article 22 des statuts)

Le compte de résultat qui récapitule les produits et charges de l'exercice fait apparaître par différence, après déduction des amortissements et des provisions, le bénéfice de l'exercice.

Sur le bénéfice de l'exercice diminué, le cas échéant, des pertes antérieures, il est prélevé 5% au moins pour constituer le fonds de réserve légale. Ce prélèvement cesse d'être obligatoire lorsque le fonds de réserve

atteint le dixième du capital social ; il reprend son cours lorsque, pour une raison quelconque, la réserve légale est descendue au-dessous de ce dixième.

Le bénéfice distribuable est constitué par le bénéfice de l'exercice diminué des pertes antérieures et des prélèvements effectués pour la dotation de la réserve légale et augmenté du report bénéficiaire.

Ce bénéfice est réparti entre tous les actionnaires proportionnellement au nombre d'actions appartenant à chacun d'eux.

Les dividendes sont prélevés par priorité sur les bénéfices de l'exercice. L'assemblée générale peut, en outre, décider la mise en distribution de sommes prélevées sur les réserves dont elle a la disposition, en indiquant expressément les postes de réserve sur lesquels les prélèvements sont effectués.

L'Assemblée générale a la faculté d'accorder à chaque actionnaire, pour tout ou partie du dividende ou des acomptes sur dividende mis en distribution, une option entre le paiement en numéraire ou en actions des dividendes ou acomptes sur dividendes.

Titres au porteur identifiable (article 19.3 des statuts)

L'intermédiaire qui a satisfait aux dispositions légales en vigueur peut, en vertu d'un mandat général de gestion des titres, transmettre pour une assemblée le vote ou le pouvoir d'un propriétaire d'actions n'ayant pas son domicile sur le territoire français. La Société est en droit de demander à l'intermédiaire visé ci-dessus de fournir la liste des propriétaires non-résidents des actions auxquelles ces droits de vote sont attachés.

Conformément à l'article L. 228-2 du Code de commerce, la Société peut recourir à tout moment auprès d'Euroclear France à la procédure des titres au porteur identifiables.

Conditions de modification des statuts

En vertu de l'article L225-96 du Code de commerce, seule l'Assemblée générale extraordinaire est habilitée à modifier les statuts de la Société.

Il est toutefois prévu en application de l'article 4 des statuts de la Société, que lors d'un transfert du siège social de la Société décidé par le Conseil d'administration, celui-ci est autorisé à modifier les statuts en conséquence.

19.2.10 Marché des titres de la Société

Le tableau suivant retrace les évolutions des cours et le volume des transactions de l'action de la Société sur le marché Euronext Paris compartiment C.

(Source : Euronext Paris)

	Plus bas	**Plus haut**	**Cours moyen**	**en nombre de titres**
Mars 2021	4,135	4,605	4,379	3 524 499
Avril 2021	4,025	4,490	4,260	2 248 143
Mai 2021	4,075	4,320	4,172	1 939 265
Juin 2021	3,630	4,250	4,033	1 467 228
Juillet 2021	3,015	3,900	3,470	2 257 336
Août 2021	3,100	3,615	3,252	1 378 413
Septembre 2021	3,140	3,840	3,543	2 051 743
Octobre 2021	3,120	3,450	3,252	936 247
Novembre 2021	2,895	3,335	3,157	1 122 786
Décembre 2021	2,500	3,085	2,724	2 170 678
Janvier 2022	2,295	2,950	2,649	2 447 183
Février 2022	1,982	2,385	2,159	1 937 859
Mars 2022	1,784	2,195	1,999	2 821 735

19.3 Synthèse des instruments dilutifs

Au 15 avril 2022, 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 8 489 648 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	293 250	293 250
Stocks options	1 429 550	1 429 550
Bons de souscription d'actions	6 766 848	5 866 848
Obligations convertibles	3 300 000	900 000
Total	**11 789 648**	**8 489 648**

19.4 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité

L'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021 a délégué au Conseil d'administration sa compétence et/ou ses pouvoirs, dans les conditions suivantes :

La Section 19.4 du Document d'Enregistrement Universel 2020 "*Délégations d'augmentation de capital en cours de validité*" est mise à jour comme suit :

L'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021 a délégué au Conseil d'administration sa compétence et/ou ses pouvoirs, dans les conditions suivantes :

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021	**Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)**	**Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021**	**Utilisation de la délégation à la date de l'Amendement**
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n°1).	16 500 000	26 mois	-
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et par offre au public, autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 2).	12 000 000*	26 mois	-
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires et dans le cadre d'une offre au public visée à l'article L.411-2 1°du	12 000 000*	26 mois	439 500

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021	Utilisation de la délégation à la date de l'Amendement
Code monétaire et financier (résolution n° 3).			
Autorisation consentie au Conseil d'administration pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des émissions réalisées en application des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10% du capital social par an (résolution n° 4).	n/a	26 mois	-
Autorisation pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions (résolution n° 5).	15 % de l'émission initiale**	26 mois	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 6).	16 500 000	26 mois	-
Délégation de pouvoirs pour augmenter le capital en vue de rémunérer des apports en nature consentis à la Société en dehors d'une offre publique d'échange (résolution n° 7).	10 % du capital social à la date de l'émission*	26 mois	-
Délégation de compétence pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 8) (2).	12 000 000*	18 mois	12 000 000

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021	Montant nominal maximum de l'augmentation de capital (en euros)	Durée de la délégation à compter de la date de réunion de l'Assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021	Utilisation de la délégation à la date de l'Amendement
Délégation de compétence pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 9).	60 000 (1)	26 mois	-
Autorisation donnée au Conseil d'administration pour procéder à des attributions gratuites d'actions existantes ou à émettre, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 10)	1 000 000	38 mois	177 100
Autorisation pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).	2 500 000	38 mois	439 500

* Imputation sur le sous-plafond nominal de € 12 000 000 fixé par la deuxième résolution, qui lui-même s'impute sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de € 16 500 000.
** Imputation sur le plafond nominal d'augmentation de capital fixé par chacune des résolutions au titre de laquelle l'émission initiale a été décidée.
(1) Imputation sur le plafond nominal global de € 16 500 000.
(2) La catégorie de bénéficiaires est la suivante : (i) une ou plusieurs sociétés ou fonds gestionnaire d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique et/ou (ii) un ou plusieurs établissements de crédit ou tout prestataires de services d'investissement habilité s'engageant à les acquérir pour les revendre aux personnes visées au (i) ci-dessus

19.5 Information sur le capital de toute société du Groupe faisant l'objet d'une option

Non applicable.

20 CONTRATS IMPORTANTS

Les contrats importants pour le Groupe sont décrits à la section 5.2 « contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle » du présent document d'enregistrement universel.

20.1 Partenariats clés

Partenariats commerciaux clé

VYZULTA (Glaucome)

Partenariat mondial avec Bausch + Lomb

- Premier collyre approuvé depuis 20 ans avec une nouvelle approche pour la réduction de la PIO
- Commercialisé aux Etats-Unis, Canada, Argentine, Hong Kong, Mexique, Taiwan et Ukraine; approuvé dans 9 autres pays
- Paiement d'étape de **$20 millions** lors de l'atteinte de ventes nettes de $100 millions[1]
- Redevances nettes[2] de **6% à 12%** sur les ventes mondiales

ZERVIATE (Conjonctivite allergique)

Partenariat avec Eyevance aux Etats-Unis

- Première et unique formulation oculaire topique de cétirizine
- Eyevance est une filiale de Santen Pharmaceutical Co., Ltd
- Jusqu'à **$37.5 millions** de potentiels futurs paiements d'étape liés aux ventes
- Redevances[3] **de 8% to 15%** sur les ventes nettes aux Etats-Unis
- Licencié à d'autres partenaires en Chine, Corée, Etats Arabes du Golfe, Asie du Sud-Est, Mexique

PARTENARIAT OCUMENSION

(NCX 470, ZERVIATE, NCX 4251)

- Droits exclusifs[4] pour les 3 produits sur les marchés chinois et d'Asie du Sud-Est
- NCX 470: €18 millions reçus ; redevances nettes de **6% à 12%** sur les ventes ; financement à 50% de l'étude de phase 3 Denali
- ZERVIATE: Jusqu'à **$17.2 millions** de paiements d'étape plus redevances de **5% à 9%** sur les ventes. Etude de phase 3 en cours pour une autorisation de mise sur le marché en Chine
- NCX 4251: Jusqu'à **$11.3 millions** de paiements d'étape plus redevances de **5% à 10%** sur les ventes

Les partenariats mondiaux

Produit	Partenariat	Territoires sous licence	Paiements d'étape reçus	Futurs paiements d'étape et redevances	Statut
NCX 470	Ocumension	ChinE, Corée et Asie du Sud-Est	€18 millions + 50% coûts étude Denali	Redevances de 6% à 12%	Phase 3
NCX 4251	**Ocumension**	**Chine**	**$2.3 millions**	**$11.3 millions** **Redevances de 5% à 10%**	**Phase 2**
ZERVIATE	Ocumension	Chine et Asie du Sud-Est	-	$17.2 millions Redevances de 5% à 9%	Phase 3
	Eyevance	Etats-Unis	$9 millions	$37.5 millions Redevances[3] de 8% à 15%	Commercialisé aux Etats-Unis
	ITROM	Etats Arabes du Golfe	Non communiqué	Paiement d'étape lié au lancement non communiqué Redevances de 10%/15%	Pré-enregistrement
	Samil	Corée	Non communiqué	Paiement d'étape jusqu'à $0.25 million Redevances de 10 % plus 5 % supplémentaires au-dessus de certains seuils de vente	Pré-enregistrement
	Laboratorios Grin	Mexique	Non communiqué	Non communiqué	Pré-enregistrement
VYZULTA	**Bausch + Lomb**	**Mondial**	**$22.5 millions[3]**	**$20 millions[2]** **Redevances[3] de 6% à 12%**	**Commercialisé aux Etats-Unis, Canada, Argentine, Hong Kong, Mexique, Taiwan et Ukraine. Approuvé au Brésil, Colombie, Jordanie, Qatar, Singapour, Corée du Sud, Thaïlande, Turquie et Emirats arabes unis**

20.1 Contrat de financement Kreos

Le contrat d'émission d'obligations avec Kreos Capital VI (UK) Limited conclu le 29 janvier 2019 tel que modifié par avenants successifs, a été modifié par un nouvel avenant en date du 30 novembre 2021 (L'Avenant). Préalablement à la signature de l'Avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoit notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoit également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000 euros, représenté par 3 300 000 obligations de 1 euro de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1 euro de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67 euros, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 euros restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos

21 DOCUMENTS DISPONIBLES

Pendant la durée de validité du présent document d'enregistrement universel, les documents suivants peuvent, le cas échéant être consultés sur le site internet de la société (www.nicox.com) :

- les statuts de la Société ;
- le Document d'enregistrement universel 2021 ;
- le rapport financier semestriel au 30 juin 2021 ; et
- tous rapports, courriers et autres documents, évaluations et déclarations établis par un expert à la demande de la société dont une partie est incluse dans le présent document d'enregistrement universel.

Les documents sociaux de la Société (statuts, procès-verbaux des assemblées générales et autres documents), et les informations financières historiques du Groupe pour les trois derniers exercices peuvent être consultés au siège social de la Société et une copie peut en être obtenue.

L'ensemble des informations réglementées (telles que définies par l'article 221-1 du Règlement général de l'AMF) sont disponibles sur le site internet de la Société (www.nicox.com). Les informations règlementées présentées dans le Document d'enregistrement universel sont les suivantes : rapport financier annuel pour 2021 ; le rapport sur la gouvernance d'entreprise ; et le communiqué relatif aux honoraires des contrôleurs légaux des comptes.

Responsable de la communication financière

Dr. Gavin M. Spencer
Executive Vice President, Chief Business Officer & Head of Corporate Development
Nicox SA
Drakkar D
2405 route des Dolines
06560 Valbonne - France
Tel : +33.(0)4.97.24.53.00
Télécopie : +33.(0)4.97.24.53.99
Site internet : www.nicox.com
Courriel: spencer@nicox.com

Calendrier indicatif des dates de publication des informations financières

Information financière semestrielle 1er semestre 2021: date indicative septembre 2022

Résultats annuels 2021: date indicative mars 2023

TABLE DE CONCORDANCE

La table de concordance ci-après permet d'identifier les informations requises par les annexes 1 et 2 du règlement délégué (UE) 2019/980 du 14 mars 2019 et de croiser celles-ci avec les sections du document d'enregistrement universel 2019.

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2		**Document d'enregistrement universel**
N°	**Rubriques**	**Référence**
1	**Personnes responsables, informations provenant de tiers, rapports d'experts et approbation de l'autorité compétente**	**-**
1.1	Personnes responsables des informations contenues dans le document d'enregistrement	1.1
1.2	Déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement	1.2
1.3	Personne intervenant en qualité d'expert	1.3
1.4	Attestation concernant les informations provenant de tiers	1.3
1.5	Déclaration concernant l'approbation du document d'enregistrement par l'autorité compétente	
2	**Contrôleurs légaux des comptes**	**2**
2.1	Nom et adresse des contrôleurs légaux des comptes de la Société	2.1
2.2	Contrôleurs légaux ayant démissionné, ayant été démis de leurs fonctions ou n'ayant pas été reconduits dans leurs fonctions durant la période couverte	2.2
3	**Facteurs de risque**	**3**
4	**Informations concernant la Société**	**4**
4.1	Raison sociale et nom commercial de la Société	4.1
4.2	Lieu d'enregistrement, numéro d'enregistrement et identifiant d'entité juridique (LEI) de la Société	4.2
4.3	Date de constitution et durée de vie de la Société	4.3
4.4	Siège social et forme juridique de la Société, législation régissant ses activités, pays dans lequel elle est constituée, adresse et numéro de téléphone de son siège statutaire et site web	4.4
5	**Aperçu des activités**	

N°	Rubriques	Référence
5.1	Principales activités	5.1
5.1.1	Nature des opérations effectuées par la Société et ses principales activités	5.1
5.1.2	Nouveau produit ou service important lancé sur le marché	5.1
5.2	Principaux marchés	5.1 et 5.5
5.3	Événements importants dans le développement des activités de la Société	5.4
5.4	Stratégie et objectifs	5.1.3
5.5	Degré de dépendance de la Société à l'égard de brevets ou de licences, de contrats industriels, commerciaux ou financiers ou de nouveaux procédés de fabrication	5.3
5.6	Éléments sur lesquels est fondée toute déclaration de la Société concernant sa position concurrentielle	5.5
5.7	Investissements	5.6
5.7.1	Investissements importants réalisés par la Société durant chaque exercice de la période couverte par les informations financières historiques jusqu'à la date du document d'enregistrement	5.6.1
5.7.2	Investissements importants de la Société qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris	5.6.2
5.7.3	Informations concernant les coentreprises et les entreprises dans lesquelles la Société détient une part de capital susceptible d'avoir une incidence significative sur l'évaluation de son actif et de son passif, de sa situation financière ou de ses résultats	6.2
5.7.4	Question environnementale pouvant influencer l'utilisation, faite par la Société, de ses immobilisations corporelles	5.6.3
6	**Structure organisationnelle**	**6**
6.1	Description du Groupe et de la place occupée par la Société	6.1
6.2	Liste des filiales importantes de la Société	6.2
7	**Examen de la situation financière et du résultat**	**7**
7.1	Situation financière	

N°	Rubriques	Référence
7.1.1	Exposé fidèle de l'évolution et des résultats des activités de la Société, ainsi que de sa situation pour chaque exercice et période intermédiaire pour lesquels des informations financières historiques sont exigées	7
7.1.2	Indications sur l'évolution future probable des activités de la Société et ses activités en matière de recherche et de développement	5.1.5
7.2	Résultats d'exploitation	
7.2.1	Facteurs importants, y compris les événements inhabituels ou peu fréquents ou les nouveaux développements, influant sensiblement sur le revenu d'exploitation de la Société	7
7.2.2	Raisons des changements importants du chiffre d'affaires net ou des produits nets	7
8	**Trésorerie et capitaux**	**8**
8.1	Informations sur les capitaux de la Société (à court et à long terme)	8.1
8.2	Source et montant des flux de trésorerie de la Société et description de ces flux de trésorerie	8.2
8.3	Informations sur les besoins de financement et la structure de financement de la Société	8.2
8.4	Informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influer sensiblement, de manière directe ou indirecte, sur les activités de la Société	8.3
8.5	Informations concernant les sources de financement attendues nécessaires pour honorer les investissements importants de la Société qui sont en cours ou pour lesquels des engagements fermes ont déjà été pris	8.4
9	**Environnement règlementaire**	**9 et 3.2.8**
10	**Informations sur les tendances**	**10**

N°	Rubriques	Référence
10.1	Description (i) des principales tendances récentes ayant affecté la production, les ventes et les stocks, les coûts et les prix de vente entre la fin du dernier exercice et la date du document d'enregistrement, et (ii) de tout changement significatif de performance financière du groupe survenu entre la fin du dernier exercice pour lequel des informations financières ont été publiées et la date du document d'enregistrement ou déclaration négative appropriée	10
10.2	Tendance, incertitude, contrainte, engagement ou événement dont la Société a connaissance et qui est raisonnablement susceptible d'influer sensiblement sur les perspectives de la Société, au moins pour l'exercice en cours	10
11	**Prévisions ou estimations du bénéfice**	**11**
12	**Organes d'administration, de direction et de surveillance et direction générale**	**12**
12.1	Composition des organes d'administration et de direction	12.1
12.2	Conflits d'intérêts, engagements relatifs aux nominations, restrictions aux cessions de titres de la Société	12.2
13	**Rémunération et avantages**	**13**
13.1	Montant de la rémunération versée et avantages en nature octroyés par la Société et ses filiales	13
13.2	Montant total des sommes provisionnées ou constatées par ailleurs par la Société ou ses filiales aux fins du versement de pensions, de retraites ou d'autres avantages	13
14	**Fonctionnement des organes d'administration et de direction**	**14**
14.1	Date d'expiration du mandat actuel et période durant laquelle la personne est restée en fonction	12.1 et 14
14.2	Informations sur les contrats de service liant les membres des organes d'administration, de direction ou de surveillance à la Société ou à l'une quelconque de ses filiales et prévoyant l'octroi d'avantages, ou une déclaration appropriée attestant de l'absence de tels avantages	14
14.3	Informations sur le Comité d'audit et le Comité de rémunération de la Société	14

N°	Rubriques	Référence
14.4	Déclaration indiquant si la Société se conforme, ou non, au régime de gouvernance d'entreprise qui lui est applicable	14
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d'entreprise, y compris les modifications futures de la composition des organes d'administration et de direction et des comités	14
15	**Salariés**	**15**
15.1	Nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques et répartition des salariés par grande catégorie d'activité et par site	15.1.1
15.2	Participation et stock-options	15.2
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	15.3
16	**Principaux actionnaires**	**16**
16.1	Nom de toute personne non-membre d'un organe d'administration, de direction ou de surveillance détenant, directement ou indirectement, un pourcentage du capital social ou des droits de vote de la Société devant être notifié en vertu de la législation nationale applicable ainsi que le montant de la participation détenue, ou à défaut, déclaration appropriée indiquant l'absence de telles personnes	16.1
16.2	Droits de vote différents ou déclaration appropriée indiquant l'absence de tels droits de vote	16.2
16.3	Détention ou contrôle, direct ou indirect, de la Société	16.3
16.4	Accord, connu de la Société, dont la mise en œuvre pourrait, à une date ultérieure entraîner un changement du contrôle qui s'exerce sur elle	16.4
17	**Transactions avec des parties liées**	**17**
18	**Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de la Société**	**18**
18.1	Informations financières historiques	18.1
18.1.1	Informations financières historiques auditées pour les trois derniers exercices et rapport d'audit établi pour chacun de ces trois exercices	18.1.1

N°	Rubriques	Référence
18.1.2	Changement de date de référence comptable	18.1.2
18.1.3	Normes comptables	18.1.3
18.1.4	Changement de référentiel comptable	18.1.4
18.1.5	Informations financières auditées comprenant le bilan, le compte de résultat, un état indiquant les variations des capitaux propres, le tableau des flux de trésorière, les méthodes comptables et les notes explicatives.	7.3, 7.4
18.1.6	États financiers	18.1.5
18.1.7	Date des dernières informations financières	18.1.6
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	18.2
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	18.3
18.4	Informations financières *pro forma*	18.4
18.5	Politique en matière de dividendes	18.5
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	18.6
18.7	Changement significatif de la situation financière de la Société	18.7
19	**Informations supplémentaires**	**19**
19.1	Capital social	19.1
19.1.1	Montant du capital émis, total du capital social autorisé de la Société, nombre d'actions émises et totalement libérées, nombre d'actions émises mais non totalement libérées, valeur nominale par action et rapprochement du nombre d'actions en circulation à la date d'ouverture et à la date de clôture de l'exercice	19.1.1
19.1.2	Nombre et principales caractéristiques des actions non représentatives du capital	19.1.2
19.1.3	Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société, elle-même ou en son nom, ou par ses filiales	19.1.3
19.1.4	Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription	19.1.4

N°	Rubriques	Référence
19.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	19.1.5
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	19.1.6
19.1.7	Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques	19.1.7
19.2	Acte constitutif et statuts	19.2
20	**Contrats importants**	**20**
21	**Documents disponibles**	**21**

	RAPPORT DE GESTION	Références
1	Situation et activité de la Société et du Groupe au cours de l'exercice écoulé et, le cas échéant, de ses filiales et des sociétés qu'elle contrôle	5
2	Résultats de l'activité de la Société, de ses filiales et des sociétés qu'elles contrôlent	18
3	Indicateurs clés de performance de nature financière et le cas échéant de nature non financière ayant trait à l'activité spécifique de la Société et du Groupe	18.7
4	Analyse de l'évolution des affaires, des résultats et de la situation financière (notamment de la situation d'endettement)	6
5	Description des principaux risques et incertitudes (y inclus l'exposition aux risques financiers et de marché)	3
6	Indications sur l'utilisation des instruments financiers et objectifs et politique de la Société en matière de gestion des risques financiers et de marché	3.1.4, 3.1.5 et 3.8
7	Événements importants survenus depuis la date de clôture de l'exercice	5.4.2
8	Évolutions prévisibles	3 et 5
9	Activités en matière de recherche et développement	5.1.5 e
10	Succursales existantes	N/A

11	Compte rendu de l'état de participation des salariés au capital, des opérations réalisées au titre des options d'achat ou de souscription d'actions réservées au personnel salarié et des opérations réalisées au titre de l'attribution d'actions gratuites au personnel salarié	15.2
12	Opérations réalisées par les dirigeants sur les titres de la Société	13.3
14	Prises de participation dans des sociétés ayant leur siège en France et représentant plus du vingtième, du dixième, du cinquième, du tiers, de la moitié ou des deux tiers du capital ou des droits de vote de ces sociétés	6
15	Aliénations d'actions intervenues à l'effet de régulariser les participations croisées	N/A
16	Personnes physiques ou morales détenant directement ou indirectement plus du vingtième, du dixième, des trois vingtièmes, du cinquième, du quart, du tiers, de la moitié, des deux tiers, des dix-huit vingtièmes ou des dix-neuf vingtièmes du capital social ou des droits de vote de la Société aux assemblées générales	16.1
17	Injonctions ou sanctions pécuniaires pour pratiques anticoncurrentielles	N/A
18	Éléments de calcul et résultats de l'ajustement des bases de conversion ou d'exercice des valeurs mobilières donnant accès au capital et des options de souscription ou d'achat d'actions	13.2 et 15.2
19	Informations sur les programmes de rachat d'actions	19.1.3
20	Tableau des résultats de la Société au cours des cinq derniers exercices	Note 2.27 page 255 DDR 2018
21	Montant des dividendes distribués au cours des trois derniers exercices et dividendes éligibles à l'abattement	18.5
22	Prêts de moins de trois ans consentis par la Société, à titre accessoire à son activité principale, à des micro-entreprises, des PME ou des entreprises de taille intermédiaire avec lesquelles elle entretient des liens économiques le justifiant	N/A
23	Information sur les charges somptuaires non fiscalement déductibles (article 223 quater du Code général des impôts)	N/A
24	Détail des dettes fournisseurs et des dettes clients (article D. 441-4 du Code de commerce)	7.4
25	Indications sur les risques financiers liés aux effets du changement climatique et mesures prises par la Société pour les réduire	3.2.12
26	Procédures de contrôle interne et de gestion des risques mises en place par la Société, en détaillant notamment celles relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière	3.8

APPROBANS AUDIT

ERNST & YOUNG Audit

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

APPROBANS AUDIT
22, boulevard Charles Moretti
La Palmeraie du Canet
13014 Marseille
S.A.R.L. au capital de € 100 000
525 098 786 R.C.S. Marseille

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix - Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes consolidés

A l'Assemblée Générale de la société Nicox S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes consolidés de la société Nicox S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes consolidés sont, au regard du référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine, à la fin de l'exercice, de l'ensemble constitué par les personnes et entités comprises dans la consolidation.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés » du présent rapport.

■ **Indépendance**

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du 1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice, ainsi que les réponses que nous avons apportées face à ces risques.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le contexte de l'audit des comptes consolidés pris dans leur ensemble et de la formation de notre opinion exprimée ci-avant. Nous n'exprimons pas d'opinion sur des éléments de ces comptes consolidés pris isolément.

■ **Valeur recouvrable des autres immobilisations incorporelles**

Risque identifié	**Notre réponse**
Au 31 décembre 2021, la valeur nette comptable des autres immobilisations incorporelles de votre groupe s'élève à M€ 40, au regard d'un total de bilan de M€ 115. Les tests de dépréciation portant sur les autres immobilisations incorporelles non amorties sont réalisés au minimum une fois par an lors du dernier trimestre, et dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés par votre groupe ; les tests de dépréciation portant sur les autres immobilisations incorporelles amorties sont réalisés 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.	Nos diligences ont principalement consisté à : ► prendre connaissance des principales hypothèses utilisées, notamment les prévisions de flux de trésorerie élaborées en concertation avec les principaux partenaires du groupe, et les comparer à l'avancement des projets et aux résultats d'études cliniques obtenus sur ces derniers. Nous avons également confronté ces éléments à notre connaissance de l'environnement et lorsque cela a été possible, à des données tierces ; ► examiner les projections de marché au regard des données disponibles et comparables, et réaliser des tests de sensibilité sur les tests de dépréciation effectués par la direction ; ► impliquer des spécialistes pour la revue du modèle mathématique et examiner le taux d'actualisation ; ► examiner la permanence des principes et des méthodes comptables et la méthodologie retenue par la direction.

Nous avons considéré que la détermination de la valeur recouvrable des autres immobilisations incorporelles 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 notes 3.7 et 9 de l'annexe aux comptes consolidés.

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations fournies dans l'annexe aux comptes consolidés.

■ Traitement de l'amendement Kreos de Décembre 2021 dans le référentiel IFRS

Risque identifié

En décembre 2021, votre groupe a annoncé avoir renégocié l'emprunt souscrit auprès de Kreos notamment au travers d'une extension de la maturité de cet emprunt.

30% de l'emprunt obligataire d'origine a été converti en :

- obligations convertibles en actions pour un montant de M€ 3.3 ;
- obligations non convertibles incluant une prime de remboursement à échéance pour un montant de M€ 1.8.

Tel qu'exposé dans les notes 3.16 et 20 de l'annexe aux comptes consolidés, votre groupe considère que ces obligations convertibles doivent être analysées comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante capitaux propres.

Nous avons considéré ce sujet comme un point clé de l'audit en raison du niveau de jugement requis pour apprécier le traitement comptable de ces obligations convertibles en actions et leur évaluation.

Notre réponse

Dans le cadre de notre audit, nos travaux ont notamment consisté à :

- obtenir les contrats d'emprunts amendés pour prendre connaissance de leurs termes et conditions et examiner les consultations écrites portant sur le traitement comptable des conseils externes ;
- vérifier l'enregistrement dans les comptes consolidés conformément à leurs caractéristiques contractuelles et au référentiel comptable IFRS tel qu'appliqué par votre groupe ;
- rapprocher le montant de la dette en principal à une confirmation obtenue du tiers ;
- revoir les valorisations retenues par votre groupe en procédant, avec l'aide de nos spécialistes, à des valorisations indépendantes.

Enfin, nous avons apprécié le caractère approprié des informations présentées 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 relatives au groupe, données dans le rapport de gestion du conseil d'administration.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur leur sincérité et leur concordance avec les comptes consolidés.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ Format de présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président-directeur général. S'agissant de comptes consolidés, nos diligences comprennent la vérification de la conformité du balisage de ces comptes au format défini par le règlement précité.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes consolidés inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

■ Désignation des commissaires aux comptes

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox S.A. par votre assemblée générale du 16 juin 2020 pour le cabinet APPROBANS AUDIT et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2021, le cabinet APPROBANS AUDIT était dans la deuxième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingt-troisième année.

Responsabilités de la direction et des personnes constituant le gouvernement d'entreprise relatives aux comptes consolidés

Il appartient à la direction d'établir des comptes consolidés présentant une image fidèle conformément au référentiel IFRS tel qu'adopté dans l'Union européenne ainsi que de mettre en place le contrôle interne qu'elle estime nécessaire à l'établissement de comptes consolidés ne comportant pas d'anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs.

Lors de l'établissement des comptes consolidés, il incombe à la direction d'évaluer la capacité de la société à poursuivre son exploitation, de présenter dans ces comptes, le cas échéant, les informations nécessaires relatives à la continuité d'exploitation et d'appliquer la convention comptable de continuité d'exploitation, sauf s'il est prévu de liquider la société ou de cesser son activité.

Il incombe au comité d'audit de suivre le processus d'élaboration de l'information financière et de suivre l'efficacité des systèmes de contrôle interne et de gestion des risques, ainsi que le cas échéant de l'audit interne, en ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Les comptes consolidés ont été arrêtés par le conseil d'administration.

Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes consolidés

■ Objectif et démarche d'audit

Il nous appartient d'établir un rapport sur les comptes consolidés. Notre objectif est d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes consolidés pris dans leur ensemble ne comportent pas d'anomalies significatives. L'assurance raisonnable correspond à un niveau élevé d'assurance, sans toutefois garantir qu'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel permet de systématiquement détecter toute anomalie significative. Les anomalies peuvent provenir de fraudes ou résulter d'erreurs et sont considérées comme significatives lorsque l'on peut raisonnablement s'attendre à ce qu'elles puissent, prises individuellement ou en cumulé, influencer les décisions économiques que les utilisateurs des comptes prennent en se fondant sur ceux-ci.

Comme précisé par l'article L. 823-10-1 du Code de commerce, notre mission de certification des comptes ne consiste pas à garantir la viabilité ou la qualité de la gestion de votre société.

Dans le cadre d'un audit réalisé conformément aux normes d'exercice professionnel applicables en France, le commissaire aux comptes exerce son jugement professionnel tout au long de cet audit. En outre :

- il identifie et évalue les risques que les comptes consolidés comportent des anomalies significatives, que celles-ci proviennent de fraudes ou résultent d'erreurs, définit et met en œuvre des procédures d'audit face à ces risques, et recueille des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour fonder son opinion. Le risque de non-détection d'une anomalie significative provenant d'une fraude est plus élevé que celui d'une anomalie significative résultant d'une erreur, car la fraude peut impliquer la collusion, la falsification, les omissions volontaires, les fausses déclarations ou le contournement du contrôle interne ;

- il prend connaissance du contrôle interne pertinent pour l'audit afin de définir des procédures d'audit appropriées en la circonstance, et non dans le but d'exprimer une opinion sur l'efficacité du contrôle interne ;

- il apprécie le caractère approprié des méthodes comptables retenues et le caractère raisonnable des estimations comptables faites par la direction, ainsi que les informations les concernant fournies dans les comptes consolidés ;

- il apprécie le caractère approprié de l'application par la direction de la convention comptable de continuité d'exploitation et, selon les éléments collectés, l'existence ou non d'une incertitude significative liée à des événements ou à des circonstances susceptibles de mettre en cause la capacité de la société à poursuivre son exploitation. Cette appréciation s'appuie sur les éléments collectés jusqu'à la date de son rapport, étant toutefois rappelé que des circonstances ou événements ultérieurs pourraient mettre en cause la continuité d'exploitation. S'il conclut à l'existence d'une incertitude significative, il attire l'attention des lecteurs de son rapport sur les informations fournies dans les comptes consolidés au sujet de cette incertitude ou, si ces informations ne sont pas fournies ou ne sont pas pertinentes, il formule une certification avec réserve ou un refus de certifier ;

- il apprécie la présentation d'ensemble des comptes consolidés et évalue si les comptes consolidés reflètent les opérations et événements sous-jacents de manière à en donner une image fidèle ;

- concernant l'information financière des personnes ou entités comprises dans le périmètre de consolidation, il collecte des éléments qu'il estime suffisants et appropriés pour exprimer une opinion sur les comptes consolidés. Il est responsable de la direction, de la supervision et de la réalisation de l'audit des comptes consolidés ainsi que de l'opinion exprimée sur ces comptes.

■ Rapport au comité d'audit

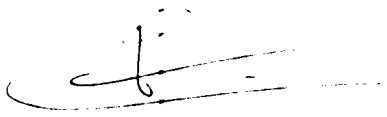
Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que nous avons identifiées pour ce qui concerne les procédures relatives à l'élaboration et au traitement de l'information comptable et financière.

Parmi les éléments communiqués dans le rapport au comité d'audit figurent les risques d'anomalies significatives, que nous jugeons avoir été les plus importants pour l'audit des comptes consolidés de l'exercice et qui constituent de ce fait les points clés de l'audit, qu'il nous appartient de décrire dans le présent rapport.

Nous fournissons également au comité d'audit la déclaration prévue par l'article 6 du règlement (UE) n° 537/2014 confirmant notre indépendance, au sens des règles applicables en France telles qu'elles sont fixées notamment par les articles L. 822-10 à L. 822-14 du Code de commerce et dans le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes. Le cas échéant, nous nous entretenons avec le comité d'audit des risques pesant sur notre indépendance et des mesures de sauvegarde appliquées.

Marseille et Paris-La Défense, le 28 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
	
Pierre Chauvet	Pierre Chassagne

	Notes	2021	2020
Chiffre d'affaires des collaborations	**5.2**	**8 583**	**14 423**
Paiement de redevances	**5.3**	(1 350)	(1 516)
Chiffre d'affaires net	**5.4**	**7 233**	**12 907**
Frais de recherche et développement	**5.5**	(17 910)	(12 728)
Frais administratifs	**5.6**	(7 000)	(6 677)
Autres produits	**5.7**	843	1 083
Autres charges	**5.8**	(211)	(93)
Résultat opérationnel avant amortissement et dépréciation des immobilisations incorporelles		**(17 045)**	**(5 508)**
Amortissement des immobilisations incorporelles	**9.1**	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles	**4.6**	(27 760)	-
Résultat opérationnel		**(46 010)**	**(6 760)**
Produits financiers	**5.9.2**	3 456	1 168
Charges financières	**5.9.2**	(4 851)	(12 478)
Résultat financier net	**5.9.2**	**(1 395)**	**(11 310)**
Résultat avant impôt		**(47 405)**	**(18 070)**
(Charge) et produit d'impôt sur le résultat	**6 / 21**	3 644	(28)
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Résultat par action	**7**	**(1.17)**	**(0.54)**
Résultat de base et résultat dilué par action (en euros)	**7**	(1,17)	(0.54)

	Notes	2021	2020
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Activité à l'étranger - écart de conversion		2 994	(4 853)
Eléments susceptibles d'être reclassés ultérieurement en résultat		**2 994**	**(4 853)**
Gains et pertes actuariels	**18**	2	(186)
Eléments qui ne seront pas reclassés ultérieurement en résultat		**2**	**(186)**
Autres éléments du résultat global, nets d'impôts, attribuables aux propriétaires de la Société		**2 996**	**(5 039)**
Résultat global, attribuable aux propriétaires de la Société		**(40 765)**	**(23 137)**

ACTIF	Notes	2021	2020
Actifs non courants			
Goodwill	**10**	25 637	23 663
Immobilisations incorporelles	**9**	39 974	64 848
Immobilisations corporelles	**8**	1 023	1 166
Autres actifs financiers non courants	**13**	237	68
Total actifs non courants		**66 871**	**89 745**
Actifs courants			
Clients		1 086	1 723
Subventions publiques à recevoir	**11**	1 452	736
Autres actifs courants	**12**	377	237
Charges constatées d'avance	**12**	2 853	2 630
Trésorerie et équivalents de trésorerie	**14**	41 970	47 195
Total des actifs courants		**47 738**	**52 521**
TOTAL ACTIF		**114 609**	**142 266**
PASSIFS			
Capitaux propres			
Capital social	**15**	43 138	37 030
Prime d'émission		536 200	528 595
Réserve de conversion		5 953	2 959
Actions propres		(847)	(605)
Déficit cumulé		(508 892)	(467 144)
Total des capitaux propres		**75 552**	**100 835**
Passifs non courants			
Passifs financiers non courants	**20**	21 160	13 429
Impôts différés	**21**	9 236	11 868
Provisions	**17 ; 18**	661	730
Total passifs non courants		**31 057**	**26 027**
Passifs courants			
Passifs financiers courants	**20**	346	5 646
Dettes fournisseurs		3 649	2 421
Produits différés	19	1 970	5 174
Autres passifs courants	22	2 035	2 163
Total passifs courants		**8 000**	**15 404**
TOTAL PASSIF		**114 609**	**142 266**

	Notes	2021	2020
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES OPERATIONNELLES			
Résultat net		**(43 761)**	**(18 098)**
Rapprochement de la perte nette et de la trésorerie utilisée pour les activités opérationnelles			
Amortissement et dépréciation	**8.8 ; 9.8**	29 421	1 743
Coût amorti d'obligations non convertibles		-	627
Charges liées aux paiements en actions	**16**	1 463	1 314
Provisions	**17 ; 18**	(67)	6
Impôts différés	**6 ; 21**	(3 679)	-
Intérêts	**4.1**	189	-
Profit sur cession d'actif		(8)	-
Pertes sur cession / dépréciation du prêt obligataire		2 784	5 984
Différences de change sans effet sur la trésorerie		(2 276)	2 290
Flux de trésorerie opérationnels avant variation du besoin en fonds de roulement		**(15 934)**	**(6 134)**
(Augmentation) / diminution des créances clients et autres actifs courants		274	(1 799)
(Augmentation) / Diminution des subventions publiques à recevoir	**11**	(716)	128
Augmentation / (Diminution) des dettes fournisseurs et autres passifs courants		1 098	(2 761)
Augmentation / (Diminution) des produits constatés d'avance		(3 203)	5 174
Variation du besoin en fonds de roulement		**(2 547)**	**742**
Flux de trésorerie nets liés aux activités opérationnelles		**(18 481)**	**(5 392)**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES D'INVESTISSEMENT			
(Acquisition)/Cession d'immobilisations financières	**4.1**	(167)	4 969
Acquisition d'immobilisations incorporelles	**9**	-	-
Acquisition d'immobilisations corporelles	**8**	(8)	(20)
Flux de trésorerie nets liés aux activités d'investissement		**(175)**	**4 949**
FLUX DE TRESORERIE LIES AUX ACTIVITES DE FINANCEMENT			
Levée de fonds	**15**	13 713	13 954
Actions propres		91	(633)
Augmentation/(diminution) des emprunts nets de frais d'émission	**20**	-	6 643
2Remboursement des dettes en location financement		(395)	(380)
Flux de trésorerie nets liés aux activités de financement		**13 409**	**19 584**
Augmentation / (Diminution) de trésorerie		**(5 246)**	**19 141**
Trésorerie et équivalents de trésorerie en début d'exercice	**14**	**47 195**	**28 102**
Impact des variations de taux de change sur la trésorerie		21	(48)
Trésorerie et équivalents de trésorerie en fin d'exercice	**14**	**41 970**	**47 195**

	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 2020	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 265)**	**(18 922)**	**109 297**	**109 297**
Incidence de l'application de la décision IFRIC sur IAS19 (1)						12		12	12
Au 1er janvier 2020 après changement de méthode comptable	**33 230 570**	**33 231**	**518 441**		**7 812**	**(431 253)**	**(18 922)**	**109 309**	**109 309**
Résultat net							(18 098)	(18 098)	(18 098)
Autres éléments du résultat global					(4 853)	(186)		(5 039)	(5 039)
Résultat global de la période					**(4 853)**	**(186)**	**(18 098)**	**(23 137)**	**(23 137)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 922)	18 922		
Émission d'actions ordinaires	3 529 565	3 530	10 424					13 954	13 954
Paiements en actions	270 200	270	(270)			1 314		1 314	1 314
Bons de souscription d'actions sur contrat de prêt				(605)				(605)	(605)
Au 31 décembre 2020	**37 030 335**	**37 031**	**528 595**	**(605)**	**2 959**	**(449 047)**	**(18 098)**	**100 835**	**100 835**
Résultat net							(43 761)	(43 761)	(43 761)
Autres éléments du résultat global					2 994	2		2 996	2 996
Résultat global de la période					**2 994**	**2**	**(43 761)**	**(40 765)**	**(40 765)**
Allocation du résultat de la période précédente						(18 098)	18 098		
Émission d'actions ordinaires	6 000 000	6 000	7 712					13 712	13 712
Paiements en actions	107 850	107	(107)			1 463		1 463	1 463
Actions propres				(242)				(242)	(242)
Composante de capitaux propres sur obligations convertibles en actions [2]						549		549	549
Au 31 décembre 2021	**43 138 185**	**43 138**	**536 200**	**(847)**	**5 953**	**(465 131)**	**(43 761)**	**75 552**	**75 552**

(1) Inclut les impacts des décisions définitives de l'IFRIC d'avril 2021 sur l'attribution des avantages aux périodes de service, comme décrit dans la note 18

(2) Net d'impôt différé

1. INFORMATIONS GÉNÉRALES

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

1.1 Résumé des principales activités de la Société

Le Groupe Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Nicox a deux programmes en développement clinique à un stade avancé : l'un dans le glaucome (deux études de phase 3 en cours) et l'autre dans la sécheresse oculaire (une étude de phase 2b achevée dans la blépharite avec une analyse post hoc dans la sécheresse oculaire), un candidat médicament en développement préclinique dans le glaucome et deux produits licenciés et commercialisés par des partenaires exclusifs :

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali (Denali est financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est). Ces études visent la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023. Les premiers résultats de l'étude Denali ne seront pas disponibles d'ici la fin de 2023, comme communiqué précédemment, pour plusieurs raisons dont la situation de la pandémie de COVID aux États-Unis et en Chine. La Société annoncera une nouvelle date pour la communication des résultats lorsqu'elle aura plus de visibilité sur le calendrier de l'étude.

- NCX 4251, une suspension ophtalmique innovante et brevetée de nanocristaux de propionate de fluticasone, est en développement pour les patients atteints de sécheresse oculaire. Une étude clinique de phase 2b dans la blépharite, l'étude Mississippi, a été achevée avec une analyse post hoc réalisée dans la sécheresse oculaire. Le développement futur du NCX 4251 aux États-Unis nécessitera une augmentation de l'échelle de fabrication suivie de deux études cliniques d'efficacité supplémentaires, chacune visant à évaluer un signe et un symptôme de la sécheresse oculaire, des données de sécurité à long terme et certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires pour permettre une soumission de demande d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis. Les activités restantes de développement pharmaceutique, non clinique et clinique du NCX 4251 n'étant pas encore financées, la Société n'a pas prévu de calendrier pour démarrer ces dernières activités.
- NCX 1728, un candidat médicament en développement préclinique sélectionné parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, en cours d'étude pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO.
-
- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine. VYZULTA est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis.

- ZERVIATE®, indiqué pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques, est commercialisé aux Etats-Unis par le partenaire exclusif américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals, une filiale de la société Santen Pharmaceutical Co., Ltd. Le partenaire chinois exclusif de Nicox, Ocumension Therapeutics, pour le développement et la commercialisation de ZERVIATE en Chine et dans la majorité des pays d'Asie du Sud-Est a achevé une étude clinique de phase 3 en Chine pour ZERVIATE. ZERVIATE fait également l'objet d'accords de concession de licence exclusifs pour son développement et sa commercialisation dans d'autres territoires.
  Tous les montants ont été arrondis au millier le plus proche, sauf indication contraire.

  Les entités qui composent le Groupe au 31 décembre 2021 sont présentées à la note 28.

2. PRINCIPES COMPTABLES

2.1. Base de présentation et déclaration de conformité

Les comptes consolidés sont établis conformément au référentiel comptable IFRS (International Financial Reporting Standards) de l'IASB (International Accounting Standards Board), et au référentiel IFRS adopté par l'Union Européenne au 31 décembre 2021. Les chiffres comparatifs sont les chiffres au 31 décembre 2020.

Le Conseil d'administration de la Société a arrêté les états financiers consolidés le 27 avril 2022. Ils seront soumis pour approbation à l'Assemblée générale des actionnaires.

Le Groupe a préparé ses états financiers conformément au principe de continuité d'exploitation. Le Groupe estime actuellement disposer d'une trésorerie suffisante pour maintenir ses activités et assurer ainsi une continuité d'exploitation pendant les douze prochains mois.

2.2. Nouvelles normes, interprétations et amendements.

Les normes, amendements et interprétations suivants adoptés par l'Union européenne, sont d'application obligatoire au 31 décembre 2021 mais n'ont aucun impact significatif sur les états financiers du Groupe :

- Modifications d'IAS 1 et IAS 8 – Définition du terme « significatif »;
- Modification des références au cadre conceptuel dans les normes;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 1;
- Modifications d'IFRS 3 – Définition d'une entreprise ;
- Modification temporaire d'IFRS 16 – Compensation de loyers dans le cadre de Covid-19 ;
- IFRIC Update:
  - 2019-11: Durée de location et durée d'utilité des améliorations locatives
  - 2020-01: Définition d'un contrat de location – Droits à décider
  - 2020-03: Hyperinflation - Présentation des écarts de change, Différences de change cumulées avant hyperinflation, Présentation des montants comparatifs à compter d'un traitement en hyperinflation, Coûts de formation pour la réalisation d'un contrat

L'IFRS IC a publié dans son update d'avril 2021 une décision définitive clarifiant la façon dont sont calculés les engagements relatifs à certains régimes à prestations définies comportant une obligation de présence au moment du départ en retraite, un plafonnement des droits à partir d'un certain nombre d'années d'ancienneté et dépendant de l'ancienneté du salarié à la date de départ en retraite.

Selon cette décision, l'IFRS IC a considéré que l'engagement devait être constitué uniquement sur les années de services précédant le départ en retraite au titre desquels le salarié génère un droit à l'avantage. L'application de cette décision a conduit à un changement de méthode comptable dont les effets sont reflétés de manière rétrospective conformément à la norme IAS 8. En conséquence, les exercices publiés ont été

ajustés avec prise en compte de l'impact à compter du 1er janvier 2020 correspondant à la date d'ouverture de l'exercice présenté en comparatif. L'ajustement à cette date a été effectué en contrepartie des capitaux propres. Les coûts des services, y compris passés, la charge d'intérêt et les écarts actuariels ont été ajustés. Les impacts de cette décision sont présentés dans la note sur les provisions pour retraites et autres avantages postérieurs à l'emploi (note 18.)

2.3. Normes amendements et interprétations émis mais non encore en vigueur

2.3.1. *Normes et amendements IFRS publiés mais non encore applicables*

Les normes, amendements et interprétations suivants ont été publiés par l'IASB mais n'ont pas encore été adoptés par l'Union Européenne au 31 décembre 2020. L'impact potentiel de ses normes sur l'état du résultat net, de la situation financière ou des flux de trésorerie du Groupe est en cours d'évaluation.

- IFRS 17 – Contrats d'assurance ;
- Modifications d'IAS 1 - Classement des passifs en tant que courants ou non courants ;
- Modifications d'IAS 16 – Revenus pré-utilisation d'un actif corporel ;
- Modifications d'IFRS 4 – Report de l'application IFRS 9 ;
- Modifications d'IFRS 9, IAS 39 et IFRS 7 – Réforme des taux d'intérêt de référence – Phase 2;
- Modifications d'IAS 37, Contrats déficitaires
- Améliorations annuelles - 2018-2020.

3. PRINCIPALES POLITIQUES COMPTABLES

Le Groupe a appliqué les politiques comptables suivantes de manière uniforme à toutes les périodes présentées dans les présents états financiers consolidés.

3.1. Principes de consolidation

3.1.1. *Filiales*

Les filiales sont des entités contrôlées par le Groupe. Le Groupe contrôle une filiale lorsqu'il est exposé, ou qu'il a droit, à des rendements variables en raison de son investissement dans l'entité, et qu'il a la capacité d'influencer ces rendements du fait du pouvoir qu'il détient sur cette entité quant à la détermination des politiques financières et opérationnelles. Les états financiers des filiales sont inclus dans les états financiers consolidés à partir de la date à laquelle le contrôle est obtenu, et ce jusqu'à la date à laquelle le contrôle cesse. Avec une participation de 100%, le Groupe contrôle toutes les entités légales incluses dans la consolidation.

3.1.2. *Perte de contrôle*

Quand le Groupe perd le contrôle d'une filiale, il en décomptabilise les actifs et passifs ainsi que tous les intérêts minoritaires et les autres éléments du résultat global / pertes comptables susceptibles d'être reclassés dans les résultats. Toute perte ou tout profit encouru lors de la perte de contrôle sera reconnu dans les résultats. Toute participation conservée dans l'ancienne filiale est évaluée à sa juste valeur à la date de la perte de contrôle.

3.1.3. *Transactions éliminées lors de la consolidation*

Les soldes bilanciels et les transactions, les produits et les charges résultant des transactions intragroupes sont éliminés.

3.2. Regroupements d'entreprises

Tout excédent du coût d'une acquisition (contrepartie transférée) sur la quote-part du Groupe dans la juste valeur nette des actifs et passifs identifiables de l'entreprise acquise donne lieu à la comptabilisation d'un *goodwill*.

En conformité avec l'IAS 36 – *Dépréciation d'actifs*, le *goodwill* est évalué au coût, diminué du cumul des pertes de valeur.

Le *goodwill* fait l'objet au moins une fois par an d'un test de dépréciation pour l'Unité Génératrice de Trésorerie (UGT) du Groupe et chaque fois que des événements ou des circonstances indiquent la possibilité d'une perte de valeur. De tels événements et circonstances supposent des changements significatifs susceptibles d'avoir un impact durable sur la substance de l'investissement d'origine.

Le *goodwill* dérivant de l'acquisition d'entités étrangères est évalué dans la devise fonctionnelle de l'entité acquise et converti en euros en utilisant le taux de change en vigueur à la fin de la période considérée.

3.3. Participations et actifs représentatifs d'un droit de créance

Les actifs financiers comprennent les titres de participation et les actifs représentatifs d'un droit de créance dans les sociétés non consolidées.

Les actions non consolidées et non cotées sur un marché actif sont évaluées à la juste valeur par le biais du résultat net.

Les actifs représentatifs d'un droit de créance sont évalués au coût amorti.

Les intérêts financiers des actifs représentatifs d'un droit de créance calculés selon la méthode du taux effectif d'intérêt sont crédités sur la ligne « produits financiers » de l'état du résultat net.

3.4. Transactions en monnaie étrangère et conversion en euros

Les états financiers consolidés sont présentés en euros.

3.4.1. *Transactions en devise étrangère*

Les transactions en devises étrangères sont converties dans les devises fonctionnelles respectives des filiales du Groupe selon le taux de change en vigueur à la date desdites transactions.

Les actifs et passifs libellés en devises étrangères sont convertis dans la devise fonctionnelle selon le taux de change en vigueur à la fin de la période comptable jusqu'au règlement. Les écarts de change lors du paiement sont comptabilisés dans l'état consolidé du résultat net.

3.4.2. *Conversion en euros*

Les écarts de change résultent de la conversion en euros de l'ensemble des actifs et passifs, et compte de résultat des entités consolidées préparées dans une autre devise. Les écarts de conversion sont comptabilisés dans la réserve de conversion parmi les autres éléments du résultat global.

Lorsqu'une activité à l'étranger est cédée, en totalité ou partiellement, et qu'il y a perte de contrôle, le montant cumulé des écarts de conversion afférents doit être reclassé dans l'état du résultat net en tant que perte ou profit sur cession. Si le Groupe cède une partie de sa participation dans une filiale tout en conservant le contrôle, une part proportionnelle du montant cumulé des écarts de conversion est réattribuée aux participations ne donnant pas le contrôle.

3.5. Immobilisations corporelles

Une immobilisation corporelle est évaluée au coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur. Lorsque des composants significatifs des immobilisations corporelles ont des durées d'utilité différentes, ils sont comptabilisés en tant qu'immobilisations corporelles distinctes (composants majeurs). Le profit ou la perte sur cession d'immobilisations corporelles est comptabilisé(e) en résultat net. Les coûts directement attribuables à l'acquisition sont capitalisés.

Les dépenses ultérieures sont activées uniquement s'il est probable qu'il y aura des avantages économiques associés à cet élément qui iront au Groupe.

L'amortissement est calculé de manière à répartir intégralement le coût de l'immobilisation corporelle, après déduction de sa valeur résiduelle, selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée. Les actifs loués et retraités au titre d'IFRS 16 sont amortis sur la plus courte de la durée du contrat de location et de leur durée d'utilité à moins que le Groupe n'ait une certitude raisonnable qu'il deviendra propriétaire à la fin du contrat de location. Les terrains ne sont pas amortis.

Les amortissements sont calculés linéairement sur la base d'une estimation de la durée d'utilité des immobilisations.

Les durées d'utilité estimées des immobilisations corporelles pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Équipement de laboratoire	8 ans
Équipement informatique	3-5 ans
Véhicules de fonction	3-5 ans
Constructions	3-5 ans
Équipement et agencement de bureau	5-10 ans
Mobilier	9-10 ans

Les modes d'amortissement, les durées d'utilité et les valeurs résiduelles sont revus à chaque date de clôture et ajustés si nécessaire.

3.6. Immobilisations incorporelles

3.6.1. *Recherche et développement*

3.6.1.1 *Activités de recherche et développement générées en interne*

Le Groupe ne capitalise pas les frais de développement générés en interne. En raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les six

critères d'immobilisation (établis par IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*) ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, ces frais générés en interne avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, principalement les coûts d'études cliniques, sont généralement comptabilisés directement en dépense lorsqu'ils sont encourus, comme *Frais de recherche et développement*.

Le Groupe sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. Il reconnaît ces dépenses sur la base d'un pourcentage du travail effectivement réalisé.

3.6.1.2 *Activités de recherche et développement acquises séparément*

Les paiements au titre d'activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés au poste *Activités de recherches acquises séparément* à condition qu'elles correspondent à la définition d'une immobilisation incorporelle. Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe qui sont payées au travers de compléments de prix conditionnés, ne sont pas capitalisées à ce titre car elles ne peuvent être évaluées de façon fiable au moment de l'acquisition.

3.6.2. *Immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises*

Les immobilisations incorporelles acquises dans le cadre d'un regroupement d'entreprises se rapportant aux projets de recherche et développement en cours et aux médicaments actuellement commercialisés et pouvant être évalués de manière fiable sont identifiés séparément du goodwill, évalués à la juste valeur et capitalisés en *Immobilisations incorporelles* conformément à la norme IFRS 3 – *Regroupements d'entreprises* et à IAS 38 – *Immobilisations incorporelles*. Un passif d'impôt différé correspondant est également comptabilisé si une différence temporelle déductible ou imposable existe.

Les projets de recherche et développement en cours, acquis dans le cadre d'un regroupement d'entreprises, sont amortis selon un mode linéaire sur la durée d'utilité estimée, à partir de la date d'obtention de l'autorisation de mise sur le marché sous réserve que le développement de l'actif soit complétement achevé. Dans le cas d'activités de développements additionnelles postérieures à l'autorisation de mise sur le marché et nécessaires à l'achèvement de l'actif, la date de début des amortissements correspond à la date d'achèvement de cet actif.

Les droits des médicaments commercialisés par le Groupe sont amortis selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité. Ils sont établis sur la base des prévisions de flux futurs de trésorerie en tenant compte, entre autres facteurs, de la période de protection légale des brevets correspondants. En juin 2019, suite à l'achèvement de l'actif, le Groupe a commencé à amortir ZERVIATE pour les droits portant sur le territoire américain.

3.6.3. *Activités de Recherche et Développement acquises séparément*

Les paiements relatifs aux activités de recherche et développement acquises séparément sont capitalisés dans le poste "Activités de recherche et développement acquises séparément", à condition qu'ils correspondent à la définition d'un actif incorporel : une ressource qui est (i) contrôlée par le Groupe, (ii) supposée générer des avantages économiques futurs pour le Groupe et (iii) identifiables (c'est-à-dire séparés ou découlant de droits contractuels ou légaux). Conformément aux dispositions d'IAS 38.25, la première condition de capitalisation (la probabilité que l'entité obtienne des avantages économiques futurs de l'actif) est considérée comme remplie pour les activités de recherche et de développement acquises séparément. Considérant que le montant des paiements est vérifiable, la deuxième condition de capitalisation (ce coût peut être mesuré avec précision) a également été remplie. Par conséquent, le paiement du montant initial et les paiements échelonnés à des tiers pour des produits pharmaceutiques qui n'ont pas encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché sont capitalisés en immobilisations incorporelles et sont amortis selon la méthode de l'amortissement linéaire sur leur durée de vie utile, à compter de la date à laquelle cette autorisation est obtenue.

Les activités de recherche et développement acquises séparément par le Groupe devaient être rémunérées au moyen d'une contrepartie éventuelle et, de ce fait, n'ont pas été capitalisées, car elles ne pouvaient pas être évaluées de manière fiable au moment de l'acquisition.

3.6.4. *Autres immobilisations incorporelles*

Les autres immobilisations incorporelles qui ont été acquises par le Groupe et ayant une durée d'utilité finie, notamment les brevets, sont comptabilisés à leur coût diminué du cumul des amortissements et du cumul des pertes de valeur.

Les immobilisations incorporelles sont amorties selon un mode linéaire sur leur durée d'utilité estimée.

Les durées d'utilité estimées pour la période en cours et la période comparative sont les suivantes :

Logiciels informatiques	3-5 ans
Brevets	Jusqu'à expiration du brevet

Les méthodes d'amortissement et les durées d'utilité sont révisées à chaque date de clôture et ajustées si nécessaire.

3.7. Tests de dépréciation

Des tests de dépréciation sont menés sur les immobilisations incorporelles dès lors que des indices de perte de valeur sont identifiés. Les immobilisations incorporelles en cours, les immobilisations incorporelles non amortissables et le goodwill sont testés au minimum une fois par année, lors du dernier trimestre.

Pour les tests de dépréciation du goodwill, le Groupe a défini une seule UGT relative à ses activités de recherche et de développement pharmaceutique. En effet, à la suite de la réorganisation du Groupe consécutive à la cession de l'activité commerciale européenne, le Groupe s'est recentré sur son activité de recherche et développement de produits internationaux. En conséquence, le Groupe n'a plus qu'un seul segment opérationnel, et qu'une seule UGT compte tenu du caractère global des projets de R&D développés.

La méthodologie retenue consiste principalement à comparer la valeur recouvrable de l'UGT du Groupe à l'actif net correspondant (y compris le goodwill).

Le montant recouvrable correspond à la plus élevée des valeurs entre la juste valeur diminuée des coûts de cession et la valeur d'utilité. La valeur d'utilité est déterminée à partir des flux futurs de trésorerie d'exploitation actualisés nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Les estimations des flux futurs de trésorerie d'exploitation se basent sur un plan stratégique à moyen terme, une extrapolation des flux de trésorerie au-delà du plan stratégique à moyen terme et une valeur terminale.

Des tests de dépréciation complémentaires sont effectués si des circonstances ou événements particuliers indiquent une perte de valeur potentielle. Une analyse de sensibilité des tests de dépréciation figure en note 9 et 10. Les dépréciations relatives au goodwill sont irréversibles.

La valeur des actifs non courants est examinée à chaque date de clôture afin de déterminer s'il existe des indices de perte de valeur. Si un indice de perte de valeur d'un actif non courant existe, le Groupe fait une estimation de la valeur recouvrable de l'actif. Si la valeur comptable de l'actif non courant excède sa valeur recouvrable, l'actif est considéré comme ayant perdu de sa valeur et sa valeur comptable est ramenée à sa valeur recouvrable.

3.8. Autres actifs financiers

Les créances clients et autres créances sont comptabilisées au coût amorti, qui correspond à la valeur nominale des factures, à moins que les conditions de paiement ne nécessitent un ajustement significatif de l'effet d'actualisation de la valeur temps aux taux d'intérêt du marché. Une provision pour moins-value sur les créances clients est comptabilisée si leur valeur recouvrable est inférieure à leur valeur comptable.

3.8.1. Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurants dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à trois mois, qui sont soumis à un risque de changement de valeur insignifiant.

3.8.2. Subventions publiques à recevoir

Le *Crédit d'Impôt Recherche* (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée au Groupe en liquidités par les autorités fiscales françaises. Le Groupe répond également à certains critères qui le font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Le Groupe a conclu que le CIR répondait à la définition d'une subvention publique selon la définition visée par IAS 20 – *Comptabilisation des subventions publiques et informations à fournir sur l'aide publique*, et le comptabilise en tant qu'autre produit au sein du résultat opérationnel de l'état du résultat net.

3.9. Rémunération en actions

Le Groupe octroie à ses salariés, y compris ses dirigeants, une rémunération qui est fondée sur des actions (options sur actions et actions gratuites). Certains non-salariés (consultants, membres du comité consultatif clinique sur le glaucome) qui entrent dans la définition donnée par la norme IFRS 2 – *Paiement fondé sur des actions* de la catégorie « employés et assimilés » reçoivent également une rémunération réglée en instruments de capitaux propres (bons de souscription d'actions) en contrepartie des services qu'ils rendent au Groupe.

L'ensemble des attributions actives à ce jour ont été soumises à des conditions de performance rendant l'attribution définitive incertaine tant que les critères de performance ne sont pas remplis. De ce fait, l'évaluation à la juste valeur des services reçus est révisée à chaque clôture jusqu'à l'attribution définitive des paiements en actions. Pour les options de souscription d'actions, les résultats des évaluations sont calculés avec la formule de Black et Scholes. La volatilité à long terme attendue a été déterminée sur la base de la moyenne des historiques de volatilité de la Société. Du fait des anticipations du Groupe, aucun versement de dividende n'est prévu pour les prochaines années. Les bons de souscription d'actions attribués aux membres du comité consultatif clinique sur le glaucome font l'objet d'une évaluation à la juste valeur à la date d'attribution selon la formule de Black et Scholes.

Le coût des transactions réglées en instruments de capitaux propres est comptabilisé en charge en contrepartie d'une augmentation des capitaux propres, sur la période d'acquisition des droits. Cette période se termine à la date à laquelle les droits à la rémunération sont pleinement acquis. La charge cumulée enregistrée pour ces transactions à chaque fin d'exercice jusqu'à la date d'acquisition des droits est le reflet de cette période d'acquisition et du nombre d'actions qui seront finalement acquises. L'estimation de la charge est révisée si des informations ultérieures indiquent que le nombre d'actions dont l'acquisition est attendue diffère de l'estimation précédente.

Si le bénéficiaire d'une rémunération réglée en instruments de capitaux propres quitte le Groupe en l'absence de décision contraire adoptée par le Conseil d'administration, il n'acquiert pas les droits lui permettant de disposer des instruments de capitaux propres qui lui ont été octroyés et, en conséquence, aucune charge n'est constatée. En revanche, si le bénéficiaire cesse sa collaboration avec le Groupe après la période d'acquisition des droits, ou s'il continue ses activités avec le Groupe sans jamais exercer ses droits, la charge comptabilisée antérieurement ne sera pas reprise.

3.10. *Rachat et remise en circulation d'actions ordinaires (actions propres)*

Le Groupe a mis en œuvre un programme de rachat d'actions autorisé par l'assemblée générale ordinaire du 16 juin 2020 dont l'objectif est l'animation de la liquidité de l'action Nicox par un prestataire d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité. Lorsque le Groupe rachète ses propres instruments de capitaux propres, le montant de la contrepartie payée y compris les coûts directement attribuables est comptabilisé en diminution des capitaux propres. Les actions rachetées sont classées en tant qu'actions propres dans la réserve pour actions propres. Lorsque les actions propres sont vendues ou remises en circulation, le montant reçu est comptabilisé en augmentation des capitaux propres, et le solde positif ou négatif de la transaction est présenté en réserves.

3.11. Provisions et contrepartie conditionnelle dans le cadre d'un regroupement d'entreprises

Une provision est comptabilisée quand le Groupe a une obligation juridique ou implicite à l'égard d'un tiers résultant d'un événement passé, quand il est probable que le règlement de cette obligation nécessite une sortie de ressources financières sans contrepartie à recevoir au moins équivalente et qu'une estimation fiable du montant des coûts découlant de l'obligation peut être effectuée. Le montant de la provision est la meilleure estimation de la dépense nécessaire à l'extinction de l'obligation à la date de clôture. Afin de déterminer le montant actualisé de l'obligation, le taux d'actualisation est un taux avant impôt en vigueur sur le marché qui reflète la valeur temps de l'argent ainsi que les risques inhérents à l'obligation. L'augmentation de la provision due à l'écoulement du temps est enregistrée en charges d'intérêts.

A l'exception des passifs éventuels liés aux regroupements d'entreprises ainsi qu'aux acquisitions d'actifs, les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais sont présentés dans les notes des états financiers, sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

Une contrepartie éventuelle est enregistrée dans les capitaux propres si le paiement de la contrepartie est réglé par un nombre fixe d'instruments de capitaux propres ; dans les autres cas, elle est inscrite en passifs financiers liés à un regroupement d'entreprises. Une contrepartie éventuelle liée à un regroupement d'entreprises est comptabilisée à sa juste valeur à la date d'acquisition indépendamment de la probabilité de paiement. Si la contrepartie éventuelle est initialement comptabilisée comme passif financier, les ajustements postérieurs de passifs sont enregistrés dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Variation de la juste valeur des contreparties éventuelles ».

3.12. Engagements de retraite

Les engagements du Groupe résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays concerné. Les engagements du Groupe sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en autres éléments du résultat global au cours de l'exercice.

3.13. Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires du Groupe provient de concessions de licences correspondant à des candidats médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché ou licencié à des partenaires en charge de leur développement.

Les redevances reçues en rémunération de ventes sur des produits licenciés à des partenaires sont comptabilisées en Chiffre d'affaires dès lors que les ventes sont réalisées. Le groupe reconnait le chiffre d'affaire issu de ces licences de propriété intellectuelle en conformité d'IFRS 15.

Pour ce faire, le groupe identifie si la licence concédée correspond à un droit d'accès ou à un droit d'usage, ce qui permet de déterminer la méthode de reconnaissance des différents paiements d'étapes prévus au contrat.

Le chiffre d'affaires issu de paiements d'étapes basés sur des objectifs de niveaux de ventes d'un produit ou sur des royalties basées sur les ventes est reconnu lorsque les objectifs de niveaux de ventes ou les ventes sur lesquelles portent les royalties sont réalisés dans le cadre de licence.

Le chiffre d'affaires issu de contrepartie variable n'est comptabilisé que dans la seule mesure où il est hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

3.14. Contrats de location

Un locataire comptabilise un actif associé au droit d'utilisation et un passif financier qui représente la dette de location. : Le droit d'utilisation n'est pas comptabilisé sur une ligne séparée mais dans la ligne correspondante de l'actif sous-jacent. Le droit d'utilisation est amorti sur la durée prévue de la location et le passif locatif, initialement comptabilisé à la valeur actuelle des loyers sur la durée prévue de la location, est dénoué au taux d'intérêt implicite du contrat de location si celui-ci peut être aisément établi, ou au taux d'emprunt marginal dans le cas contraire.

Dans l'état du résultat, l'amortissement du droit d'utilisation est inclus dans la marge opérationnelle avant amortissement des immobilisations incorporelles et une charge financière correspondant à l'intérêt sur la dette de location est comptabilisée en frais financiers.

Dans l'état des flux de trésorerie, les intérêts débiteurs versés sont affectés aux flux de trésorerie liés aux activités d'exploitation et le remboursement de la dette de location est affecté aux flux de trésorerie liés aux activités de financement.

3.15. Impôt sur le résultat

L'impôt sur le résultat comprend l'impôt exigible et les impôts différés. Il est comptabilisé en résultat net sauf s'il se rattache à des éléments qui sont comptabilisés directement en capitaux propres ou en autres éléments du résultat global.

L'impôt exigible inclut le montant estimé de l'impôt dû (ou à recevoir) au titre du résultat imposable d'un exercice ou tout ajustement du montant de l'impôt exigible au titre des exercices précédents. Il est calculé sur la base des taux d'impôts adoptés ou en passe de l'être à la date de clôture.

Les actifs et passifs d'impôts exigibles sont compensés si certains critères sont satisfaits.

Les impôts différés sont calculés sur la base des différences temporelles qui existent entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs. Les éléments suivants ne donnent pas lieu à la constatation d'impôt différé :

- Différences temporelles liées à la comptabilisation initiale d'un actif ou d'un passif dans une transaction qui n'est pas un regroupement d'entreprises et qui n'affecte ni le résultat comptable ni le résultat fiscal ;

- Différences temporelles liées à des participations dans des filiales, entreprises associées et partenariats dans la mesure où le Groupe est capable de contrôler la date du reversement des différences temporelles et qu'il est probable que ces différences ne s'inverseront pas dans un avenir prévisible.

Les passifs d'impôt différé sont comptabilisés sur toutes les différences temporelles entre la valeur comptable et la valeur fiscale des actifs et passifs acquis lors d'un regroupement d'entreprises.

Des actifs d'impôt différé sont comptabilisés au titre des pertes fiscales, les déficits fiscaux non utilisés, les crédits d'impôt non utilisés et les différences temporelles déductibles dans la mesure où il est probable que de futurs produits imposables contre lesquels ces actifs pourront être utilisés soient disponibles pour le Groupe. Les actifs d'impôt différé sont révisés à chaque date de clôture et sont annulés dans la mesure où il devient improbable qu'un bénéfice imposable suffisant sera disponible.

Les actifs d'impôt différé non comptabilisés sont réévalués à chaque date de clôture et sont comptabilisés s'il s'avère probable que le Groupe disposera de bénéfices imposables futurs suffisants contre lesquels ils pourront être utilisés.

L'impôt différé est évalué aux taux d'imposition dont l'application est attendue sur les différences temporelles lorsqu'elles sont reprises, sur la base des taux d'impôt qui ont été adoptés ou quasi adoptés à la date de clôture.

L'évaluation des impôts différés doit refléter les conséquences fiscales qui résulteraient de la façon dont le Groupe s'attend, à la date de clôture, à recouvrer ou à régler la valeur comptable de ses actifs et passifs.

Les actifs et passifs d'impôt différés sont compensés sous réserve de satisfaire certains critères.

3.16. Passifs financiers comptabilisés au coût amorti

Les emprunts et autres dettes financières, sont comptabilisés à l'origine à leur juste valeur diminuée des coûts de transactions directement attribuables puis au coût amorti calculé à l'aide du taux d'intérêt effectif. La fraction à moins d'un an des dettes financières est présentée en « dettes financières courantes ».

Concernant la dette Kreos, la restructuration de la dette étant évaluée comme étant substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette a été considérée comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de la restructuration. La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat en frais administratifs.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur. (cf note 20).

3.17. Événements postérieurs à la clôture Événements postérieurs à la clôture

Les états financiers consolidés sont ajustés pour refléter des événements ultérieurs altérant les montants relatifs aux situations existantes à la date de clôture. Les ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration. Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans la note 30.

4. ESTIMATIONS ET JUGEMENTS COMPTABLES DETERMINANTS

La préparation des états financiers consolidés nécessite, de la part de la direction du Groupe, d'exercer son jugement, d'effectuer des estimations et de faire des hypothèses qui ont un impact sur l'application des méthodes comptables et sur les montants comptabilisés dans les états financiers.

Les estimations et les hypothèses sous-jacentes sont réexaminées de manière continue. Les révisions de ces estimations sont comptabilisées de façon prospective. Les informations sur l'utilisation des estimations, des

hypothèses et des jugements dans le cadre de l'application des politiques comptables qui ont l'impact le plus significatif sur les montants reconnus dans les états financiers consolidés sont indiquées ci-dessous.

4.1. Juste valeur des instruments financiers

En application d'IFRS 13 et IFRS 7, les évaluations à la juste valeur de ces instruments financiers doivent être classées selon une hiérarchie fondée sur les données utilisées pour évaluer la juste valeur de l'instrument. Cette hiérarchie de la juste valeur comprend les niveaux suivants :

- niveau 1: utilisation de cours de marchés actifs (non ajustés) pour des actifs ou passifs identiques que la société a pu observer à la date d'évaluation ;
- niveau 2 : utilisation de cours de marchés actifs pour des actifs ou passifs semblables ou de technique de valorisation dont toutes les données importantes sont fondées sur des informations de marché observables ; et
- niveau 3 : utilisation de techniques de valorisation dont les données importantes ne sont pas toutes fondées sur des informations de marché observables.

Le tableau ci-dessous présente les notes requises par IFRS 7 relatif aux principes de valorisation des instruments financiers.

Nature de l'instrument financier	Principe de valorisation	Niveau de la juste valeur	Modèle de valorisation
Titres de créances négociables, billets de trésorerie, dépôts à vue et dépôts à terme	Coût amorti	n/a	S'agissant d'instruments de durée inférieure à 3 mois, le coût amorti constitue une approximation acceptable de la juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés
Dettes financières	Coût amorti	n/a	La juste valeur indiquée dans les notes annexes aux comptes consolidés est déterminée par actualisation des flux futurs résiduels sur la base des données de marché observables à cette date.
Dettes locatives	Coût amorti	n/a	La dette au titre des loyers futurs est actualisée à l'aide du taux marginal d'emprunt.

4.2. Accords de licence concédés

En décembre 2018, Le Groupe, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. Le Group a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, Le Groupe a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et pouvait recevoir des paiements additionnels d'un montant de 14.5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et des paiements pouvant atteindre 16,25 millions d'euros conditionnés à des objectifs commerciaux, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

En mars 2020, Nicox a signé un amendement de l'accord sur le NCX 470 avec Ocumension. En vertu de cet amendement, Ocumension a payé à Nicox €15 millions (dont €14 millions remboursables sous certaines conditions) en remplacement de l'intégralité des paiements d'étape du contrat initial. Par cet amendement, Ocumension a acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et est engagé à payer 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 dans le glaucome (étude Denali) pour le NCX 470. Les deux sociétés mènent conjointement cette étude aux Etats-Unis et en Chine. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas peu probable où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

Le Groupe a considéré qu'il n'y avait pas de nouvelles obligations de performance dans le cadre de la signature de cet amendement et que 1 million d'euros pouvait être reconnu immédiatement en chiffre d'affaires. Les 14 millions d'euros résiduels (reconnus initialement en produits constatées d'avance) ne sont comptabilisés en chiffre d'affaires que dans la seule mesure où il devient hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnera pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Sur les 14 millions d'euros, reconnus initialement en produits constatés d'avance, les produits résiduels s'élèvent au 31 décembre 2021 à 1.5 millions d'euros et seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative aux potentielles clauses de remboursement ne donne pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève en 2021 à 3.0 millions d'euros contre 10.5 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2020.

Le Groupe a considéré que l'étude conjointe de phase 3 (l'étude Denali) entrait dans le champ de la norme IFRS 11 partenariats et que les dépenses afférentes à cette étude seraient constatées au sein de l'état consolidé du résultat net au fur et à mesure qu'elles sont encourues.

Le Groupe a également amendé en Juillet 2021 l'accord de concession de licence sur ZERVIATE avec Ocumension lui concédant les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE® (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% sur les marchés chinois et de la majorité des pays d'Asie du Sud-Est. En conséquence, Ocumension a effectué un paiement immédiat à Nicox d'un montant de 2 millions de dollars au titre du paiement anticipé de toutes les étapes futures de développement et règlementaires pour ZERVIATE. Ces deux millions de dollars ont été intégralement reconnus en chiffre d'affaires sur l'exercice 2021.

Les autres accords de licence n'ayant pas nécessité d'estimations et de jugement comptable déterminant sur l'exercice 2020 sont décrits en note 23.1

4.3. Emprunt souscrit auprès de Kreos

Au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2019, la Société a émis deux tranches d'emprunts non convertibles avec des BSA attachés à la première tranche. La Société a également émis une tranche d'emprunt non convertible en 2020. En 2021, l'emprunt a été restructuré une première fois en février avec une extension de 18 mois de la période de non remboursement du capital et un prolongement de 18 mois de la durée de l'emprunt, 30% du montant restant dû converti en actions et l'émission de 100 000 BSA.

Il a fait l'objet d'un nouvel avenant en date du 30 novembre 2021. Préalablement à la signature de cet avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition

relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000 euros, représenté par 3 300 000 obligations de 1 euro de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1 euro de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67 euros, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 euros restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos.

Suite à sa restructuration, l'empreunt est désormais composé des trois dettes suivantes :

- Obligations convertibles pour un montant nominal de 3 300 milliers d'euros,
- Obligations non convertibles pour un montant nominal de 11 870 milliers d'euros
- Obligations non convertibles avec prime de remboursement pour un montant nominal de 1 787 milliers d'euros

La restructuration de la dette étant considéré comme substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette Kreos pour un montant nominal total de 16 958 000 euros a été considéré comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de restructuration.

La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat, pour un montant de 2 962 000 euros. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat, pour un montant de 355 000 euros.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour un montant de 635 000 euros (avant impôt différé). La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur pour un montant total de 3 268 000 euros.

Postérieurement à la comptabilisation initiale, les obligations comptabilisées en dettes sont évaluées au coût amorti. La valeur comptable de ces obligations comptabilisées en dettes s'élève à 18 520 000 euros au 31 décembre 2021.

4.4 Objectifs société

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir duquel est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de

paiements en actions (options de souscription d'actions et actions gratuites). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70 %, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites. La performance des objectifs 2021 a été évaluée en décembre 2021 par le conseil d'administration à 70 %, ce qui est en ligne avec la charge comptabilisée.

4.5 Covid-19

Le Groupe surveille attentivement les effets de la pandémie sur ses activités et informe le marché en cas d'impact, notamment sur ses programmes en développement, sur ses besoins en financement ou sur ses revenus. Le Groupe n'a pas identifié de perte de valeur susceptible de conduire à une dépréciation de ces actifs incorporels y compris son Goodwill en raison de la pandémie. Cette hypothèse a été appréhendée dans le cadre des tests de perte de valeur qui se sont conclus par une dépréciation de €12,1millions de la valeur comptable de ZERVIATE et par une dépréciationn de €15,1 millions de la valeur comptable de NCX4251 Ces dépréciations n'ont pas de lien avec la andémie En ce qui concerne sa trésorerie, au troisième trimestre 2020, le Groupe a conclu des contrats de prêts garantis par l'Etat avec la Société Générale et le LCL d'un montant total de €2 millions dans le contexte de la pandémie de COVID-19. Ces prêts, qui ne sont garantis par aucun actif du Groupe, sont garantis par l'Etat à hauteur de 90 % avec une maturité initiale de 12 mois (sans intérêt sur cette période). La maturité initiale a été étendue de 12 mois supplémentaires suivie d'une période de remboursement de 5 ans à la demande du Groupe. Par ailleurs le Groupe a réalisé en décembre 2021 une levée de fonds de 15 millions d'euros bruts et a restructuré sa dette avec Kreos (cf note 4.2) ce qui lui a permis de sécuriser son horizon de trésorerie au moins jusqu'au dernier trimestre 2023. La pandémie de COVID-19, ainsi que toute autre contexte sanitaire comparable, peut avoir un fort impact sur la progression des programmes de développement du Groupe dans les délais prévus. Cela pourrait avoir un effet négatif significatif sur le Groupe, son activité, sa situation financière et ses résultats, ainsi que sur son développement et ses perspectives.

4.6 Dépréciation d'actifs incorporels

Le marché américain des anti-allergiques évolue avec de nombreux produits concurrents passant de la prescription à l'OTC, et avec une présence importante de génériques sur ordonnance. L'impact de ces changements a amené Nicox à revoir son estimation des revenus futurs potentiels de ZERVIATE aux États-Unis, entraînant une perte de valeur pour le territoire américain de 12 682 000 € basée sur la valeur recouvrable qui se fonde sur la valeur d'utilité du ZERVIATE. Cette dépréciation a été comptabilisée au compte de résultat consolidé sur la ligne « Dépréciation d'immobilisations incorporelles ». La valeur nette comptable de ZERVIATE après dépréciation s'élève à 26 600 000 € et correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été concédés au partenaire Ocumension

En février 2022, Nicox a annoncé que le développement du NCX 4251 se ferait dans l'indication sécheresse oculaire et non dans l'indication blépharite comme précédemment envisagé (cf note 30). Cette décision a fait suite à des résultats *post hoc* encourageants de l'étude clinique de phase 2b Mississippi sur le NCX 4251 et à une réunion positive avec la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine. Par conséquent, Nicox a revu intégralement son plan de développement pour le NCX 4251, ce qui a entrainé une dépréciation de cet actif d'un montant de €15 078 000. Cette dépréciation résulte principalement d'une révision à la hausse des coûts de développement, des délais pour conduire les études et aboutir à une mise sur le marché et d'une révision du pourcentage de succès alloué aux prochains essais cliniques. La valeur nette comptable de NCX 4251 après dépréciation s'élève à €13 400 000 correspondant à la valeur d'utilité qui a été determinée pour cet actif. La dépréciation a été reconue dans l'état consolidé du résultat net sur la ligne « Dépréciation des immobilisations incorporelles ».

5. PRODUITS ET CHARGES

5.1. Information sectorielle

Conformément à la définition des secteurs établie selon les principes comptables de la norme IFRS 8 – Secteurs opérationnels, le découpage sectoriel ne comprend qu'un seul secteur qui reflète la structure opérationnelle et managériale du Groupe focalisée sur une activité de recherche et développement pharmaceutique. En 2021 et 2020, tous les actifs incorporels sont localisés aux Etats-Unis, les actifs corporels principalement localisés aux Etats-Unis et les actifs financiers non courants sont localisés en Europe.

5.2. Chiffre d'affaires des collaborations

Le Chiffre d'affaires des collaborations se décompose comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Paiements d'étape	4 821	10 538
Redevances de concessions de licence	3 762	3 885
Total du chiffre d'affaires des collaborations	**8 583**	**14 423**

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2021 provient principalement des amendements aux accords de licence conclus avec le partenaire Ocumension pour les candidats médicament NCX 470 et ZERVIATE pour la Chine (cf note 4.2) soit 56.2% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Baush + Lomb et Eyevance soit 43.8% du chiffre d'affaires de l'exercice.

Le chiffre d'affaires reconnu au cours de l'exercice 2020 provenait principalement de l'amendement à l'accord de licence conclu avec le partenaire Ocumension pour le candidat médicament NCX 470 pour la Chine (cf note 4.2) soit 73.0% du chiffre d'affaires de l'exercice et de redevances sur les ventes de VYZULTA aux Etats-Unis et au Canada et de ZERVIATE aux Etats-Unis licenciés respectivement auprès de Baush + Lomb et Eyevance soit 27.0 % du chiffre d'affaires de l'exercice.

Pour plus d'information, voir également les notes 4.2 et 23.1.5 et 23.1.6

5.3. Paiements de redevances à PFIZER

Le paiement de redevances à PFIZER est dépendant du chiffre d'affaires reconnu avec Bausch & Lomb. Ces versements rémunèrent le rachat des droits du latanoprostene bunod auprès de Pfizer en 2009 sous forme d'un pourcentage des redevances sur ventes versées par Bausch & Lomb et d'une partie du paiement d'étape reçu au moment de l'approbation du produit par la FDA. Ces paiements se sont élevés à 1 350 000 euros en 2021 contre 1 516 000 euros en 2020.

5.4. Chiffre d'affaires net des collaborations

Le chiffre d'affaires net des collaborations, qui se calcule en déduisant du chiffre d'affaires les paiements de redevances, s'élève à 7 233 000 euros en 2021, contre 12 907 000 euros en 2020.

5.5. Frais de recherche et développement

Au 31 décembre 2021 et 2020, les coûts de recherche et de développement s'élèvent respectivement à 17 910 000 euros et 12 728 000 euros et sont décomposés par nature et par projets dans le tableau ci-dessous :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dépenses internes	4 031	4 375
Dépenses externes	13 619	8 226
ZERVIATE (AC170)	100	(9)
NCX4251	3 918	673
*NCX470**	8 804	6 715
Autres frais non alloués par projets	797	847
Autres dépenses	260	127
Total des frais de R&D	**17 910**	**12 728**

* Déduction faite des frais refacturés à Ocumension relatifs à l'étude Denali (cf note 4.2)

L'augmentation des dépenses de développement sur l'exercice 2021 s'explique principalement par la concomitance des études cliniques Mont Blanc, Denali pour NCX 470 et Mississipi pour NCX 4251.

5.6 Frais administratifs

Les frais généraux et administratifs en 2021 et 2020 s'élèvent respectivement à 7 000 000 euros et 6 677 000 €. 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 2021 et 2020 respectivement 661 000 euros et 651 000 euros de valorisation de stock-options, actions gratuites et bon de souscription d'actions attribués à des salariés et des consultants du Groupe.

5.7. Autres produits

Les autres produits en 2021 et 2020 s'élèvent respectivement à 843 000 euros et 1083 000 euros et se décomposent comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Crédit d'impôt Recherche	716	737
Gains latents sur actifs et passifs en devise	53	218
Divers	74	128
Total	**843**	**1 083**

5.8. Autres charges

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Perte de change latente	(205)	(77)

Autres	(6)	(16)
Total	**(211)**	**(93)**

5.9. Charges par nature

Les *charges par nature* suivantes sont réparties dans les rubriques appropriées de l'état du résultat net par destination :

5.9.1. Frais de personnel

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Charges salariales	(4 211)	(4 694)
Charges sociales	(1 563)	(1 702)
Retraites	67	(6)
Charges liées aux paiements en actions	(1 453)	(1 314)
Total des frais de personnel	**(7 160)**	**(7 716)**

5.9.2. Résultat financier

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Gain de change	3 403	172
Intérêts capitalisés sur prêt obligataire (voir note 4.3)	-	-
Intérêts sur équivalents de trésorerie	-	891
Autres produits financiers	53	105
Total des produits financiers	**3 456**	**1 168**
Perte de change	-	(3 398)
Intérêts financiers versés sur emprunt	(2 023)	(2 205)
Perte sur le prêt obligataire et la participation minor (voir note 4.3)	(2 814)	(6 874)
Autres charges	(14)	(1)
Total des charges financières	**(4 851)**	**(12 478)**
Résultat financier	**(1 395)**	**(11 310)**

6. IMPOT SUR LE RESULTAT

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
(Charge) produit d'impôt exigible	(35)	(28)
(Charge) produit d'impôts différés [1]	3 679	-
Total (charge) produit d'impôt	**3 644**	**(28)**

(1) Inclut principalement en 2021 3,5 millions d'euros relatif au retournement d'impôts différés passifs en lien avec la dépréciation du NCX4251 (cf note 21).

En février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère située en France Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en Septembre 2020 par une notification de redressement portant initialement sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484.6 millions d'euros disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 million d'euros de retenue à la source. L'administration a finalement abandonné un des chefs de redressement portant sur les déficits reportables ramenant la somme en litige à 24,8 millions d'euros. Le Groupe conteste fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En 2021 un recours hiérarchique a été sollicité par le Groupe. La dernière étape de ce recours hiérarchique est intervenue en octobre 2021. A l'issue de cette étape, l'administration a informé le Groupe qu'elle maintenait sa position sur les deux points de redressement contestés. Le Groupe envisage à ce stade une réclamation lors de la mise en recouvrement des sommes notifiées. Cette mise en recouvrement n'est pas intervenue à ce jour.

Rapprochement entre le taux d'impôt effectif et le taux d'impôt applicable

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Résultat avant impôt	(47 405)	(18 071)
Taux d'impôt applicable à la Société	26,50%	28,00%
Impôt / (déficit reportable)	12 562	5 060
Impact fiscal :		
Des différences permanentes	4 919	(467)
Des paiements en action	(388)	(368)
Des déficits fiscaux pour lesquels aucun impôt différé n'a été comptabilisé	(3 832)	(4 264)
Des changements d'estimation sur les bases d'impôts différés	-	-
Des autres différences	221	11
(Charge) / produit d'impôt effectif	3 644	(28)
Taux d'impôt effectif	7.69%	0.15%

7. RESULTAT PAR ACTION

7.7. 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	
2021	**2020**
En milliers d'euros (à l'exception des données par action)	

Perte de l'exercice attribuable aux porteurs d'actions ordinaires	(43 761)	(18 098)
Nombre moyen pondéré d'actions ordinaires en circulation	37 486 570	33 717 626
Résultat de base par action	**(1,17)**	**(0,54)**

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 2021 et 2020, les actions ordinaires potentielles dérivant de l'exercice des bons de souscription d'actions, des options et des actions gratuites n'ont pas d'effet dilutif. Par conséquent, aucun résultat dilué par action n'est calculé.

8. IMMOBILISATIONS CORPORELLES

8.7. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Équipement de laboratoire	1 190	1 178
Équipement informatique	478	475
Matériel de transport	122	134
Mobilier	247	238
Agencement et installations	291	287
Constructions	1 427	1 498
Valeur brute	**3 755**	**3 810**
Équipement de laboratoire	(1 187)	(1 177)
Équipement informatique	(454)	(422)
Matériel de transport	(63)	(86)
Mobilier	(236)	(235)
Agencement et installations	(277)	(253)
Constructions	(515)	(471)
Amortissement cumulé	**(2 732)**	**(2 644)**
Valeur nette des immobilisations corporelles	**1 023**	**1 666**

8.8. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**3 894**	**(2 224)**	**1 670**
Acquisitions / Amortissements	65	(474)	(409)
Cessions ou mises au rebut	(41)	30	(11)
Effet de la variation des taux de change	(108)	24	(84)
Valeur au 31 décembre 2020	**3 810**	**(2 644)**	**1 166**

Acquisitions / Amortissements	228	(433)	(205)
Cessions ou mises au rebut	(381)	380	(1)
Effet de la variation des taux de change	98	(35)	63
Valeur au 31 décembre 2021	**3 755**	**(2 732)**	**1 023**

La valeur brute des immobilisations corporelles détenues en vertu de contrats retraités en location-financement au 31 décembre 2021 est de 1 596 000 euros (1 669 000 euros en 2020) pour une valeur nette de 986 000 euros, (1 107 000 euros en 2020). La dotation aux amortissements enregistrée en 2021 est de 426 000 euros (379 000 euros en 2020).

Les dotations aux amortissements des immobilisations corporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
Frais de recherche et développement	(26)	(30)
Frais administratifs et commerciaux	(407)	(444)
Total des dotations aux amortissements	**(433)**	**(474)**

9. IMMOBILISATIONS INCORPORELLES

9.7. Décomposition par nature

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Brevets, droits, licences	74 136	68 581
Logiciels	357	357
Activités de recherche et développement acquises séparément	50	50
Valeur brute	**74 543**	**68 988**
Brevets, droits, licences	(34 268)	(3 766)
Logiciels	(251)	(324)
Activités de recherche et développement acquises séparément	(50)	(50)
Amortissement/dépréciation cumulé	**(34 569)**	**(4 140)**
Valeur nette des immobilisations incorporelles	**39 974**	**64 848**

Au 31 décembre 2021, la valeur brute des immobilisations incorporelles relatives à de la propriété intellectuelle s'élève à 74.1 millions d'euros et se décompose de la façon suivante :

(i) ZERVIATE pour 43,0 millions d'euros équivalents à 48,7 millions de dollars (dont 16,4 millions d'euros équivalents à 18,6 millions de dollars correspondant à la valeur allouée au territoire américain) ; la valeur nette comptable de ZERVIATE allouée au territoire

américain a été intégralement dépréciée au 31 décembre 2021 (cf note 4.6) soit 12,7 millions d'euros.

(ii) (ii) et à NCX 4251 pour 29.1 millions d'euros équivalents à 33 millions de dollars. NCX 4251 a été déprécié pour un montant de 15.1 millions d'euros correspondants à 17.8 millions de dollars au 31 décembre 2021 (cf note 4.6). Le solde concerne des brevets d'une valeur brute de 2.0 millions intégralement dépréciée.

La valeur nette de ZERVIATE après dépréciation s'élève à 26.6 millions d'euros équivalents à 30.1 millions de dollars au 31 décembre 2021. La valeur nette de NCX 4251 après dépréciation s'élève à 13,4 millions d'euros équivalent à 15,2 millions de dollars au 31 décembre 2021. La valeur nette des immobilisations incorporelles non amorties s'éleve donc à 40,0 millions d'euros.

La propriété intellectuelle associée à NCX 4251 est considérée comme étant en cours développement et n'est donc pas amortie. Lorsque les activités de développement de ce produit seront achevées, elle sera amortie sur la durée d'utilité estimée qui sera déterminée en premier lieu sur la base de la durée de vie du brevet.

Le Groupe réalise un test de dépréciation au titre des deux actifs non amortis reconnus au bilan tel que précédemment décrit (ZERVIATE et NCX 4251). Ces tests sont sensibles aux hypothèses spécifiques à la nature de l'actif. Au-delà du taux d'actualisation, les principales hypothèses utilisées en 2021 portent sur :

- Les prévisions à moyen et long terme notamment de taille et de taux de pénétration du marché, et
- La probabilité de succès des projets de recherche et développement en cours.

Les hypothèses utilisées pour la réalisation des tests de dépréciation des actifs incorporels sont revues au moins annuellement.

Les taux d'actualisation après impôts utilisés en 2021 sont compris entre 7% et 14%.

La valeur des immobilisations incorporelles du Groupe, telle que reprise dans les états financiers consolidés, dépend de la capacité du Groupe à conclure avec succès des partenariats ou accords de licence avec des tiers. Cela pourrait conduire à une perte de valeur si le Groupe ne parvient pas à conclure certains accords.

En décembre 2021, le résultat des tests d'impairement ont conduit la société à déprécier les deux actifs ZERVIATE et NCX 4251 (cf note 4.6).

9.8. Variation de l'exercice

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**75 203**	**(3 083)**	**72 120**
Acquisitions / Amortissements		(1 269)	(1 269)
Cessions ou mises au rebut	(69)	69	
Effet de la variation des taux de change	(6 146)	143	(6 003)
Reprises			
Valeur au 31 décembre 2020	**68 988**	**(4 140)**	**64 848**
Acquisitions / Amortissements/ dépréciations (1)		(28 980)	(28 980)

Cessions ou mises au rebut			
Effet de la variation des taux de change	5 555	(1 449)	4 106
Reprises			
Valeur au 31 décembre 2021	**74 543**	**(34 569)**	**39 974**

(1) Dépréciation de ZERVIATE et de NCX4251 (cf note 4.6)

Les dotations aux amortissements et les dépréciations des immobilisations incorporelles sont ventilées dans l'état du résultat net de la façon suivante :

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Frais de recherche et développement	(1)	(1)
Frais administratifs et commerciaux	(14)	(16)
Amortissement des immobilisations incorporelles	(1 205)	(1 252)
Dépréciation des immobilisations incorporelles (1)	(27 760)	
Total dotations aux amortissements et provisions	**(28 980)**	**(1 269)**

(1) Déprécation de ZERVIATE et de NCX 4251 (cf note 4.6)

10. GOODWILL

Le *goodwill* au 31 décembre 2021 correspond exclusivement au *goodwill* du Groupe.

	Valeur brute	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Valeur au 31 décembre 2019	**25 847**	**-**	**25 847**
Effet de la variation des taux de change	(2 184)		(2 184)
Valeur au 31 décembre 2020	**23 663**		**23 663**
Effet de la variation des taux de change	1 974		1 974
Valeur au 31 décembre 2021	**25 637**		**25 637**

10.7. Test de dépréciation des goodwill

La valeur nette comptable du goodwill et des immobilisations incorporelles se présente comme suit :

	Au 31 décembre 2021		
	Base pour dépréciation	Amortissements et dépréciations	Valeur nette
		En milliers d'euros	
Goodwill	25 637	-	25 637
Immobilisations incorporelles	74 543	(34 569)	39 974
Total	**100 180**	**(34 569)**	**65 611**

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 2021.

A ce titre, les variations suivantes ne conduiraient pas le groupe à reconnaitre de dépréciation de l'écart d'acquisition constaté au bilan :

- une augmentation du taux d'actualisation de + 10 points au-delà du taux de base utilisé ;
- une détérioration des pourcentages de succès des projets en cours de développement de – 20 points en deçà des taux de base utilisés, où ;
- une détérioration du chiffre d'affaires attendu sur les différents projets du groupe de – 20 points en deçà des taux de base utilisés.

Aucune dépréciation n'a été constatée sur le goodwill au titre des exercices 2021 et 2020.

11. SUBVENTIONS PUBLIQUES À RECEVOIR

	Au 1er Janvier 2021	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2021
Crédit d'Impôt Recherche	737	715		1 452
Autres subventions publiques	-			
Total	**737**	**715**		**1 452**

	Au 1 er Janvier 2020	Reconnues sur la période	Remboursées sur la période	Au 31 décembre 2020
Crédit d'Impôt Recherche	864	737	864	737
Autres subventions publiques	-	-	-	-
Total	**864**	**737**	**864**	**737**

Les subventions publiques accordées au Groupe relatives aux frais de recherche et développement encourus dans le cadre des programmes de recherche sont comptabilisées dans les *Subventions publiques à recevoir* pour la période à laquelle les dépenses relatives à la subvention ont été encourues, sous réserve d'une certitude raisonnable que le Groupe remplisse les conditions liées à la subvention et que cette dernière sera reçue.

12. AUTRES ACTIFS COURANTS ET CHARGES CONSTATEES D'AVANCE

Les autres actifs courants correspondent principalement aux crédits de TVA.

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Créances fiscales	217	158
Autres créances	160	79
Total	**377**	**237**

13. AUTRES ACTIFS FINANCIERS NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Dépôts et garanties	237	68
Total des actifs financiers non courants	**237**	**68**

14. TRÉSORERIE ET ÉQUIVALENTS DE TRÉSORERIE

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
	En milliers d'euros	
Liquidités	31 970	36 258
Equivalents de trésorerie (1)	10 000	10 937
Total trésorerie et équivalents de trésorerie	**41 970**	**47 195**

(1) Les Equivalents de trésorerie sont composés de Comptes à Terme. Au regard des critères d'IAS 7, ceux-ci ont été considérés comme répondant à la définition d'équivalent de trésorerie

15. CAPITAL EMIS ET RESERVES

Au 31 décembre 2021, le capital social du Groupe est composé de 43 138 185 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 2020	**33 231**	**518 441**	**33 230 570**	**1**
Emission d'actions ordinaires*	3 530	10 154	3 529 565	
Paiement en actions	270	(270)	270 200	
Au 31 décembre 2020	**37 031**	**528 595**	**37 030 335**	**1**
Emission d'actions ordinaires**	6 000	7 712	6 000 000	
Paiement en actions	107	(107)	107 850	
Au 31 décembre 2021	**43 138**	**536 200**	**43 138 185**	**1**

*Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 3 529 565 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 15.0 millions d'euros

** Augmentation de capital sans droit préférentiel de souscription réservée à la souscription de sociétés ou fonds gestionnaires d'épargne collective de droit français ou de droit étranger investissant dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique. Cette augmentation de capital a donné lieu à l'émission de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles pour un montant brut de 15.0 millions d'euros

Options pouvant avoir un effet potentiellement dilutif

15.7. Options de souscription d'actions

Le Groupe a un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice de ses salariés et mandataires sociaux (voir note 16.1).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**930 300**	**770 300**
Attribué au cours de la période	382 850	382 850
Annulées ou expirées au cours de la période	271 600	111 600
Exercées au cours de la période	-	-
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**1 041 550**	**1 041 550**

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2020	**930 300**	**770 300**
Attribué au cours de la période	382 850	382 850
Annulées ou expirées au cours de la période	271 600	111 600
Exercées au cours de la période	-	-
Options de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**1 041 550**	**1 041 550**

15.8. Bons de souscription d'actions

Le Conseil d'administration a émis, au bénéfice de certains administrateurs et membres du comité consultatif clinique sur le glaucome des bons de souscription d'actions autorisés par l'Assemblée générale des actionnaires (voir note 16.2).

Les variations survenues au cours de l'exercice sont décrites comme suit :

Nombre de bons à émettre	
Bons de souscription d'actions en circulation au 1er janvier 2021	**348 000**
Attribués au cours de l'exercice	-
Annulés ou devenus caduques pendant l'exercice	-
Bons de souscription d'actions en circulation au 31 décembre 2021	**348 000**

15.9. Actions gratuites

Le Groupe a mis en place, depuis le premier semestre 2007, un plan d'attribution d'actions gratuites au bénéfice de certains salariés du Groupe (voir note 16.3).

Les variations survenues au cours de la période sont décrites comme suit :

	Droits	Nombre d'actions à émettre
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2020	**276 500**	**276 500**
Attribuées au cours de la période	99 350	99 350
Annulées ou expirées au cours de la période	22 600	22 600
Livrées au cours de la période	107 850	107 850
Actions gratuites en circulation au 31 décembre 2021	**245 400**	**245 400**

16. PAIEMENT EN ACTIONS

Les objectifs du Groupe sont fixés chaque année par le Conseil d'administration. La réalisation de ces objectifs est un des critères à partir desquels est calculée une partie de la rémunération variable de certains salariés. Par ailleurs, les salariés du Groupe et les administrateurs bénéficient d'instruments de rémunération sous la forme de paiements en actions (options de souscription d'actions, actions gratuites et bons de souscription d'actions). L'attribution définitive de ces paiements en actions est soumise à des conditions de performance consistant en l'atteinte, à hauteur d'au moins 70%, des objectifs annuels du Groupe tels que fixés par le Conseil d'administration pour l'année civile concernée. Dans le cas où ces conditions de performance ne seraient pas atteintes, la moitié des droits attribués au titre de 2020 (soit 50 % + 1 option) seront définitivement annulés, l'autre moitié des droits restants en vigueur pour ce qui est des options de souscription d'actions et des actions gratuites.

16.1 Options de souscription ou d'achat d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonnée à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas. 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 28 avril 2021.

Le 28 Avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les options en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Options attribués	Point de départ de l'exercice des options	Date d'expiration	Prix de souscription par option en euros	Nombre d'options annulées ou expirées	Options en circulation	Nombre d'actions en circulation à émettre par exercice des options
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 22/10/2014							
30/01/2015	200 000	30/01/2019	30/01/2021	1.87 €	200 000	0	0
	200 000				**200 000**	**0**	**0**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018							
12/2/2019	176 550	12/2/2021	12/2/2027	6.05 €	41 400	135,150	135,150
27/01/2020	394 750	27/01/2022	27/01/2028	4.79 €	44 100	350,650	350,650
	571 300				**85 500**	**485,800**	**485,800**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/06/2020							
15/10/2020	108 000	31/10/2021	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
15/10/2020	108 000	31/10/2022	15/10/2028	2.92 €	12 000	96 000	96 000
14/01/2021	382 850	14/01/2023	14/01/2029	3.52 €	19 100	363 750	363 750
	598 850				**43 100**	**555 750**	**555 750**
	1 370 150				**328 600**	**1 041 550**	**1 041 550**

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Nombre d'options	Nombre d'actions	Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)
Options en circulation en début de période (1)	**930 300**	**770 300**	**4.74 €**
Attribuées pendant la période	382 850	382 850	3.52 €
Annulées	271 600	111 600	5.93 €
En circulation à la fin de la période (1)	**1 041 550**	**1 041 550**	**4.17 €**

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois (4 ans et 3 mois au 31 décembre 2020).

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 886 000 euros au 31 décembre 2021 (2020 : 564 000 euros)).

16.2 Bons de souscription d'actions

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par

le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	*Plan N°8*	*Plan N°9*
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons		(2)	
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix d'exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice	(1)	(1)	
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	144 000	144 000	60 000

(1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.
(2) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018.

l n'y a pas eu d'impact lié à la valorisation des bons de souscription d'actions sur le résultat du Groupe en 2021 contre 67 000 euros en 2020.

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par les plans :

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)**
En circulation en début de période	**348 000**	**348 000**	**9.31**
Attribuées pendant la période	-	-	-
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	348 000	348 000	9.31
Exerçables à la fin de la période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

16.3 Actions gratuites

16.3.1. Assemblée générale du 30 mai 2017

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 600,000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2017 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2017, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 80%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

16.3.2 Assemblée générale du 25 mai 2018

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Janvier 2019 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

16.3.3 Assemblée générale du 28 avril 2021

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 2avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les actions gratuites émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/05/2017					
15/01/2018	139 200	15/01/2020	-	139 200	-
20/02/2018	100 000	20/02/2020	-	100 000	-
16/05/2018	21 600	16/05/2020	-	21 600	-
	260 800		-	**260 800**	**-**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018					
5/12/2018	21 400	5/12/2020	12 000	9 400	-
12/2/2019	83 650	12/2/2021	10 000	73 650	-
19/04/2019	8 000	19/04/2021	-	8 000	-
24/05/2019	1 400	24/05/2021	-	1 400	-
11/7/2019	12 000	11/7/2021	-	12 000	-
16/09/2019	12 800	16/09/2021	-	12 800	-
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	-	84 950
5/3/2020	8 000	5/3/2022	8 000	-	-
5/8/2020	24 000	5/8/2022	-	-	24 000
15/10/2020	54 000	15/10/2022	8 000	-	46 000
14/01/2021	83 150	14/01/2023	6 500	-	76 650
	408 150		**59 300**	**117 250**	**231 600**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 28/04/2021					
5/5/2021	13 800	5/5/2023	-	-	13 800
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	-	-
	16 200		**2 400**	-	**13 800**
TOTAL	**685 150**		**61 700**	**378 050**	**245 400**

L'impact de la valorisation des actions gratuites sur le résultat du Groupe s'élève à 577 000 euros au 31 décembre 2021 (2020: 683 000 euros).

17 PROVISIONS COURANTES ET NON COURANTES

	Au 1er janvier 2020	*Dotation*	*Profits et pertes actuariels*	*Montant utilisé au cours de l'exercice*	*Variation de périmètre*	*Au 31 décembre 2020*
						En milliers d'euros
Engagements de retraite *	538	6	186	-	-	730
Total des provisions	**538**	**6**	**186**	**-**	**-**	**730**
Provisions non courantes	**538**	**6**	**186**			*730*
Provisions courantes	-	-	-	-	-	-

* Voir note 18 ci-dessous

	Au 1er janvier 2021	**Dotation**	**Profits et pertes actuariels**	**Montant utilisé au cours de l'exercice**	**Variation de périmètre**	**Au 31 décembre 2021**
				En milliers d'euros		
Engagements de retraite *	730	(67)	(2)			661
Total des provisions	**730**	**(67)**	**(2)**			**661**
Provisions non courantes	**730**	**(67)**	**(2)**			**661**
Provisions courantes	-					

* Voir note 18 ci-dessous

18 ENGAGEMENTS DE RETRAITE

Le Groupe dispose d'un régime de retraite à prestations définies non financé qui couvre tous les salariés de Nicox SA. Ce régime relève des dispositions de la convention collective en vigueur dans la Société et prévoit que tout salarié disposant d'au moins cinq années d'ancienneté bénéficie, lors de son départ à la retraite, d'une indemnité égale à trois dixièmes de mois par année à compter de la date de son entrée dans la société, à hauteur de neuf mois de salaire au maximum.

Le Groupe a appliqué conformément à IAS 8 l'interprétation IFRIC IC de mai 2021 sur le principe d'attribution des avantages aux périodes de services. Ce changement de méthode comptable a conduit à comptabiliser une diminution, au 1er janvier 2020, de l'engagement de retraite de 12 000 euros et à minorer de 12 000 euros les profits et pertes actuariels de l'exercice 2020. Le solde de l'engagement au 31 décembre 2020 s'établit à 730 000 euros par rapport à 754 000 euros avant ce changement de méthode comptable.

L'impact sur le résultat global au titre du régime de retraite s'élève à (69 000) euros au 31 décembre 2021 (2020 : 192 000 euros). La valeur actualisée de l'obligation au 31 décembre 2021 s'élève à 661 000 euros (2020 : 730 000 euros).

Les principales hypothèses actuarielles utilisées aux fins de l'évaluation de l'obligation au titre des prestations définies sont les suivantes :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
Taux des cotisations de sécurité sociale	45,20%	45,20%
Augmentations de salaires	2,0%	2,0%
Taux d'actualisation [1]	0,88%	0,25%
Conditions de départ à la retraite	volontaire	volontaire
Âge de la retraite	Cadre: 65 ans Non cadre: 63 ans	Cadre : 65 ans Non cadres : 63 ans

(1) Le taux retenu dans le cadre de cette évaluation en correspond à une moyenne entre le taux IBOXX Corporates AA et le Taux Bloomberg de maturité 15 ans.

Le tableau ci-dessous présente la réconciliation du solde d'ouverture et du solde de clôture des engagements nets des régimes à prestations définies et ses composants :

	En milliers d'euros
Au 1er janvier 2020	**538**
Coûts des services rendus au cours de la période	2
Frais financiers	4
Gains et pertes actuariels	186
Au 31 décembre 2020	**730**
Coûts des services rendus au cours de la période	(69)
Frais financiers	2
Gains et pertes actuariels	(2)
Au 31 décembre 2021	**661**

19 PRODUITS DIFFERES

Les Produits différés s'élèvent à 1 970 000 euros au 31 décembre 2021 (2020 : € 5 174 000) et correspondent principalement aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension pour le NCX 470 (cf. note 4.2). Ces produits seront reconnus lorsqu'il deviendra hautement probable que la levée ultérieure de l'incertitude relative à la contrepartie variable et aux potentielles clauses de remboursement ne donnent pas lieu à un ajustement à la baisse important du montant cumulatif du chiffre d'affaires comptabilisé.

20 PASSIFS FINANCIERS COURANTS ET NON COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Emprunts [1]	20 520	12 687
Locations	640	742
Total des passifs financiers non courants	**21 160**	**13 429**

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Emprunts [1]		5 289
Locations	346	357
Total des passifs financiers courants	**346**	**5 646**

(1) Voir note 4.3

La dette financière sous la ligne « Emprunts » des tableaux ci-dessous est une dette uniquement à taux fixe. A l'exception des passifs de location de l'entité américaine libellés en dollar américain, l'ensemble des autres passifs financiers sont en euros.

L'emprunt a été restructuré au cours de l'exercice 2021 (cf 4.3), et est désormais composé des trois dettes suivantes :

- Obligations convertibles pour un montant nominal de 3 300 milliers d'euros,
- Obligations non convertibles pour un montant nominal de 11 870 milliers d'euros
- Obligations non convertibles avec prime de remboursement pour un montant nominal de 1 787 milliers d'euros

La restructuration de la dette étant considéré comme substantielle conformément à la norme IFRS 9, la dette Kreos pour un montant nominal total de 16 958 000 euros a été considéré comme éteinte en contrepartie de l'émission de trois nouvelles dettes qui ont été comptabilisées à leur juste valeur à la date de restructuration.

La différence entre la valeur nette comptable de la dette éteinte et la juste valeur des nouvelles dettes a été comptabilisée en charges financières dans le compte de résultat, pour un montant de 2 962 000 euros. La totalité des frais et commissions encourus sur cette opération a été comptabilisée directement en résultat, pour un montant de 355 000 euros.

L'obligation convertible est considérée comme un instrument financier composé de deux éléments : une composante obligataire enregistrée en dette à sa juste valeur et une composante action. Cette option de conversion répondant à la définition d'un instrument de capitaux propres conformément à IAS 32, a été comptabilisée en capitaux propres pour un montant de 635 000 euros (avant impôt différé). La composante dette de l'obligation convertible a été comptabilisée à la date de renégociation sur la base de sa juste valeur pour un montant total de 3 268 000 euros.

Postérieurement à la comptabilisation initiale, les obligations comptabilisées en dettes sont évaluées au coût amorti. La valeur comptable de ces obligations comptabilisées en dettes s'élève à 18 520 000 euros au 31 décembre 2021.

En millier d'euros	Nominal	Maturité	Juste valeur (composante dette) à la date de restructuration	Valeur nette comptable au 31.12.2021	TIE
Obligation non convertible	11 870	1er janvier 2026*	11 733	11 735	9,4%
Obligation convertible	3 300	1er janvier 2026	3 268	3 269	9,5%
Obligation non convertible avec prime de remboursement	1 787	1er janvier 2026	3 503	3 516	9,2%
	16 957		**18 504**	**18 520**	

*avec une option permettant d'allonger de 6 mois la date de maturité (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost

21 PASSIFS D'IMPOTS DIFFERES

Au 31 décembre 2021, les passifs d'impôts différés s'élèvent à 9 237 000 euros (2020 : 11 868 000 euros). Ils correspondent aux impôts différés passifs calculés sur la base d'ajustements de juste valeur dans le cadre de l'exercice de l'allocation du prix d'acquisition de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics Inc., net des actifs d'impôt différés. La variation en 2021 résulte de la prise en compte du retournement de l'impôt différé passif de 3 465 000 euros (4 101 000 dollars) constaté sur la dépréciation du NCX4251 et de la conversion de devises étrangères pour 834 000 euros. Le Groupe a des déficits fiscaux en France et aux États-Unis. Le Groupe a procédé à une étude fiscale en 2019 portant sur les déficits fiscaux utilisables par sa filiale américaine. Conformément à l'article 382 du « Internal Revenue Code » (IRC) américain au sujet des déficits reportables en avant, le Groupe a estimé disposer de déficits reportables en avant au titre de l'impôt fédéral et de l'impôt d'état encourus préalablement à l'acquisition de Nicox Opthalmics, Inc. pour un montant de 50.9 millions de dollars utilisable dans la limite de la période légale de 20 années. Par ailleurs, les déficits reportables générés aux Etats-Unis depuis la réforme fiscale américaine adoptée par le sénat le 2 décembre 2017 et les déficits reportables générés en France ne sont pas sujet à une limitation dans le temps pour leur utilisation. Les déficits reportables générés en France pouvant être imputés à hauteur de la moitié des bénéfices fiscaux générés en France. A l'exception des impôts différés actifs reconnus pour compenser les impôts différés passifs sur les bons de souscription d'actions relatifs au contrat de prêt en France et des actifs d'impôt différés en lien avec les activités de développement achevée en 2019 aux Etats Unis reconnus pour compenser les passifs d'impôt différés associés, aucun actif d'impôt différé n'a été reconnu dans les états consolidés de la situation financière au 31 décembre 2021et au 31 décembre 2020, car le Groupe n'était pas assuré de pouvoir récupérer de crédit d'impôt sur un revenu imposable quelconque dans un futur prévisible.

Pertes reportables en milliers d'euros	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Maison mère (1)	497 366	484 647
Filiale américaine	69 150	58 312
Total pertes reportables du Groupe	**566 516**	**542 959**

(1) 24,8 millions d'euros sont contestés par l'administration fiscale (cf note 6)

22 AUTRES PASSIFS COURANTS

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Dettes fiscales	172	123
Provisions relatives aux frais de personnel	1 613	1 814
Autres	250	226
Total autres passifs courants	**2 035**	**2 163**

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*

En mars 2010, le Groupe a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de vYZULTA (solution ophtalmique de latanoprostène bunod), 0,024 %. Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions au Groupe à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de LATANAPROSTENE BUNOD après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. Enfin le Groupe a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de VYZULTA par la FDA le 2 novembre 2017.

Le Groupe pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour le Groupe pouvant atteindre un total maximum

de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. Le Groupe devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par le Groupe ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. Le Groupe pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que le Groupe a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée au Groupe soit résiliée.

23.1.2 *Pfizer*

En août 2009, le Groupe a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, le Groupe a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du latanoprostène bunod (désormais connu sous le nom de marque VYZULTA) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, le Groupe peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, le Groupe s'est engagé à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation de VYZULTA aux États-Unis a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. Le Groupe est également redevable de redevances sur les ventes futures. Le Groupe a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

23.1.3 *Fera Pharmaceutical*

En novembre 2015, le Groupe a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, le Groupe pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation, ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19. Nicox et Fera ont amendé l'accord existant pour y

inclure l'indication de la COVID-19 et Nicox a octroyé à Fera 10 000 bons de souscription d'actions correspondant à 10 000 actions Nicox. En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

23.1.4 *Ocumension Therapeutics*

23.1.5.1 L'accord portant sur le NCX 470 est décrit en note 4.2

23.1.5.2 NCX 4251 et ZERVIATE- Accord pour le marché chinois

En juin 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension pour le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 4251 pour la blépharite sur le marché chinois. Ocumension est responsable, à ses frais, de toutes les activités de développement nécessaires à l'approbation de NCX 4251 sur le territoire concerné, sous la supervision d'un comité de développement paritaire constitué de représentants des deux sociétés. Ocumension a obtenu les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 4251 pour la blépharite pour le territoire convenu. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu en juin 2019 un paiement initial de 2,3 millions de dollars (2 millions d'euros). Le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étapes de développement et de vente pouvant atteindre 11,3 millions de dollars, ainsi que des redevances échelonnées de 5 % à 10 % sur les ventes de NCX 4251.

En mars 2019, le Groupe a conclu un accord de licence exclusive avec Ocumension pour le développement et la commercialisation du produit ZERVIATE pour le traitement de la conjonctivite allergique pour le marché chinois. Ocumension a reçu les droits exclusifs pour développer et commercialiser ZERVIATE, à ses propres frais, sur le territoire couvert par l'accord. L'accord a été modifié en mars 2020, accordant à Ocumension des droits exclusifs supplémentaires de ZERVIATE dans la majorité de la région de l'Asie du Sud-Est. Dans le cadre d'un nouvel avenant en juillet 2021, Ocumension a versé à Nicox 2 millions de dollars en paiement anticipé intégral des futurs jalons de développement et réglementaires de ZERVIATE. Nicox reste éligible pour recevoir jalons de ventes tels que prévus dans l'accord initial et pouvant s'élever jusqu'à 17,2 millions de dollars US ainsi que des redevances échelonnées comprises entre 5% et 9% sur les ventes nettes de ZERVIATE by Ocumension. Les autres termes de l'accord initial restent inchangés. Toutes les activités de développement seront supervisées par un comité de gouvernance conjoint composé de représentants des deux sociétés, Ocumension étant responsable d'entreprendre toutes les activités à ses propres frais. . En février 2022, Ocumension a achevé une étude clinique de phase 3 pour ZERVIATE en Chine (cf note 30 événements post clôture). ZERVIATE s'est avéré statistiquement non inférieur au difumarate d'émédastine, un antihistaminique commercialisé sous le nom de spécialité EMADINE®. Sous toute réserve de données supplémentaires requises par la NMPA (*National Medical Products Administration*) chinoise, cette étude de phase 3 en plus de l'ensemble des données cliniques utilisées par la FDA américaine pour ZERVIATE aux États-Unis pourraient être suffisants pour une demande d'autorisation de mise sur le marché en Chine.

En septembre 2017, le Groupe a conclu un accord de concession de licence exclusif avec Eyevance pour la commercialisation de ZERVIATE aux Etats-Unis. Selon les termes de l'accord, le Groupe a reçu d'Eyevance un paiement non remboursable de 6 millions de dollars en 2017 et un paiement d'étape de 3 millions de dollars en juillet 2019 suite à la réalisation par Nicox d'activités règlementaires et de fabrication de sa responsabilité. Le Groupe pourrait recevoir d'Eyevance jusqu'à 37,5 millions de dollars de paiements

d'étapes additionnels subordonnés à la réalisation d'objectifs de vente prédéfinis, dont 30 millions de dollars subordonnés à des ventes annuelles de 100 millions de dollars et au-delà. Nicox recevra également des redevances de 8 à 15 %, fonction des futures ventes nettes de ZERVIATE. Le Groupe est aussi engagé à payer à Eyevance une somme d'un montant de 363 000 dollars, montant lié à des coûts de fabrication qui résultaient d'un retard dans la réalisation de certaines activités. Cette charge à payer est compensée par une partie des redevances versées par Eyevance jusqu'à l'apurement de l'intégralité de la somme due.

23.1.5 *Samil Pharmaceutical Co., Ltd*

Nicox a signé en décembre 2019 un accord de concession de licence exclusif avec Samil Pharmaceutical Co., Ltd pour le développement et la commercialisation en Corée du Sud de ZERVIATE™ (solution ophtalmique de cétirizine), 0,24% pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. Nicox a concédé à Samil Pharmaceutical les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. Nicox pourrait recevoir des redevances de 10% sur les ventes nettes de ZERVIATE en Corée du Sud et un paiement d'étape de 5% sur les ventes nettes pour chaque année civile pour laquelle celles-ci excèderaient un montant d'environ 900 000 dollars. Nicox a reçu un paiement non significatif à la signature du contrat en 2021, et pourrait recevoir potentiellement d'autres paiements lors de l'approbation et du lancement commercial, lesquels représenteraient un montant au total d'environ 189 000 dollars. Samil Pharmaceutical sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE en Corée du Sud. L'approbation de ZERVIATE dans ce territoire devrait nécessiter, au-delà du dossier approuvé d'autorisation de mise sur le marché américain, un transfert des activités de fabrication et le développement pharmaceutique qui est associé. En février 2022, l'accord a été étendu en février 2022 pour inclure le Vietnam.

23.1.6 *ITROM Pharmaceutical*

En août 2020, Nicox a concédé à ITROM les droits exclusifs de développement et de commercialisation de ZERVIATE à Bahreïn, en Égypte, en Irak, en Jordanie, au Koweït, au Liban, en Libye, à Oman, au Qatar, au Royaume d'Arabie Saoudite, aux Émirats arabes unis et au Yémen. Nicox pourrait recevoir des redevances de 15% sur les ventes nettes de ZERVIATE dans certains territoires clés et de 10% dans d'autres territoires. Nicox a reçu un paiement d'étape non significatif à la signature de l'accord et pourrait recevoir un paiement d'étape lors du lancement commercial de ZERVIATE. ITROM sera responsable, à ses frais, des activités de développement et de commercialisation de ZERVIATE dans les territoires cités dans l'accord. L'approbation de ZERVIATE devrait pouvoir intervenir sur la seule base du dossier d'autorisation de mise sur le marché américain approuvé.

23.1.7 *Laboratorios Grin*

En mai 2021, Nicox a concédé à Grin les droits exclusifs de développement et de commercialisation de la solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% au Mexique. Nicox a reçu un montant non divulgué à la signature du contrat et des potentiels paiements d'étape liés à l'approbation réglementaire et aux ventes. Nicox pourrait recevoir des redevances basées sur un pourcentage à deux chiffres des ventes nettes de ZERVIATE. Grin sera responsable, à ses frais, du développement, de la fabrication et de la commercialisation de ZERVIATE au Mexique.

23.2. Autres engagements à verser

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
Engagements dans la Recherche et Développement (en K€)	20 175 [1]	13 939	6 236	
Total				

[1] 11 981 K€ concernent les études Mont Blanc et Denali et sont sujets à refacturation à Ocumension à hauteur de 50 ou 100% (net de refacturation : 3 591 K€ à moins d'un an et 2 459 K€ de un à cinq ans).

24. OBJECTIFS, POLITIQUES ET PROCEDURES DE GESTION DU CAPITAL

Les besoins de financement du Groupe ont été, à ce jour, principalement assurés par (1) des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, (2) des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires, (3) des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche et (4) d'un emprunt obligataire. L'objectif du Groupe en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

25. OBJECTIFS ET POLITIQUES DE GESTION DES RISQUES FINANCIERS

Les principaux placements financiers du Groupe sont constitués de dépôts à court terme.

25.1. Risque de change

Le Groupe communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par le Groupe est libellée en dollars américains . Au cours de l'exercice 2021, environ 66,4 % des dépenses opérationnelles (58,8 % en 2020) ont été réalisés en dollars américains

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel du Groupe notamment au travers des contrats de licence pour les droits mondiaux de VYZULTA concédés à B&L et les droits de ZERVIATE pour le marché américain concédés à EYEVANCE pour lesquels le Groupe pourrait recevoir des paiements d'étape respectivement d'un montant net pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars pour VYZULTA et 37.5 millions de dollars pour ZERVIATE ainsi que des redevances nettes de 6 à 12% pour VYZULTA et de 8 à 15% pour ZERVIATE. Le Groupe ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change. Le Groupe détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros dans les comptes consolidés au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 13 487 149 € au 31 décembre 2021, 32 % de la trésorerie et des équivalents de trésorerie) et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses du Groupe libellées en $ qui résultent de ses activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

Le Groupe n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

Le Groupe ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

25.2. Risque de taux d'intérêt

Le Groupe n'est pas exposé aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie du groupe sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixe. La dette du Groupe est également basée sur un taux fixe.

25.3. Risque de marché

Au 31 décembre 2021, 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 2021, le Groupe ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans le cadre de la restructuration de son prêt avec Kreos Capital (cf note 4.3) 3,3 millions d'euros du capital restant ont été émis sous forme d'obligations convertibles. L'échéance est le 1er janvier 2026 avec le même taux d'intérêt que le prêt initial soit de 9,25 % par an, payable en espèces. Le prêt convertible est garanti par les mêmes garanties déjà en place pour le prêt à terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions au gré de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) jusqu'à l'échéance du 1er janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 €. Si l'évolution du cours de l'action Nicox ne permettait pas de convertir les obligations avant l'échéance du 1 er janvier 2026 le montant total du Prêt Convertible restant serait dû en un seul versement à ce moment-là.

Le Groupe détient un contrat de liquidité qui est adossé à un contrat d'animation du titre. L'exposition au risque est limitée à un investissement maximum de 1 million d'euros. La moins-value latente au titre de ce contrat au 31 décembre 2021 s'élevait à €306 000

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et devraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2021, le Groupe détenait 42 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (2020 : 28 millions d'euros).

Grace à la restructuration de son accord de financement obligataire avec Kreos Capital en décembre 2021 couplée à une augmentation de capital de 15 millions d'euros brut réservée à des investisseurs institutionnels spécialisés, le Groupe a étendu son horizon de trésorerie jusqu'au quatrième trimestre 2023.

25.5. Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français

Concernant les autres actifs financiers du Groupe, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 98% de comptes à terme et 2% de sicav monétaires

25.6. Juste valeur

Tous les actifs et passifs financiers du Groupe sont évalués à leur valeur actuelle.

La majorité des passifs financiers du Groupe sont classés dans la catégorie des passifs financiers comptabilisés au coût historique amorti.

26. RELATIONS AVEC LES PARTIES LIEES

Le 8 juin 2017 un engagement du Conseil d'administration au bénéfice du Président Directeur Général est venu remplacer un engagement précédent daté du 15 juin 2011. Cet engagement porte sur des indemnités dues ou susceptibles d'être dues à raison de la cessation de ses fonctions et prévoit qu'en cas de révocation de Michele Garufi de ses fonctions de Directeur Général ou de Président du Conseil d'administration, sauf le cas de révocation pour faute grave, il aurait droit à une indemnité dont le versement serait subordonné à la constatation par le Conseil de la réalisation, au moment de cette révocation, du critère de performance suivant :

Qu'au moins un produit approuvé génère, directement ou indirectement, des revenus pour une entité du Groupe. Dans le cas où ce critère ne serait pas réalisé au moment de la révocation, aucune indemnité ne serait versée. Cette condition est remplie au 31 décembre 2021.

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 2022, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant de € 1 436 000.

Le montant global des rémunérations comptabilisées pour les administrateurs (5 personnes au 31 décembre 2021 et 2020), et les membres du comité de direction (5 personnes au 31 décembre 2021 et 5 personnes au 31 décembre 2020) se répartit comme suit :

	Au 31 décembre	
	2021	2020
	En milliers d'euros	
Avantages à court terme	(1 570)	(1 851)
Avantages postérieurs à l'emploi	(291)	(288)
Autres avantages à long terme	(29)	(141)
Paiements en actions	(487)	(530)
Total	**(2 377)**	**(2 810)**

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 27 suivante - *Passifs éventuels et engagements envers les salariés et les mandataires sociaux,* sur la base des rémunérations qui leur ont été versées en 2021.

Au 31 décembre 2021, les options de souscription d'actions, les actions gratuites et les bons de souscription d'actions en circulation attribués à des mandataires sociaux et aux membres du Comité de direction se répartissent comme suit :

Natures des instruments de capitaux propres	Prix d'exercice en euros	Nombre de BSA, d'options ou d'actions gratuites	Nombre d'actions à émettre	Date d'expiration
Bons de souscription d'actions	11.88 €	144 000	144 000	07/06/2022
Bons de souscription d'actions	8.88 €	144 000	144 000	24/05/2023
Actions gratuites	-	61 500	61 500	-
Options de soucription d'actions	6.05 €	60 000	60 000	12/02/2027
Options de soucription d'actions	4.79 €	203 500	203 500	27/01/2028
Options de soucription d'actions	3.52 €	180 000	180 000	14/01/2029

27. PASSIFS EVENTUELS, LITIGES ET ENGAGEMENTS ENVERS LES SALARIES ET LES MANDATAIRES SOCIAUX

Depuis juin 2005, le Groupe a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle du Groupe se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre six et vingt-quatre mois de salaire. Cette indemnité contractuelle est consentie à chaque bénéficiaire pour une durée limitée à deux années à compter de la date à laquelle le changement de majorité ou de contrôle du Groupe interviendrait. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 682 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Cette somme n'inclut pas les indemnités à verser au Président Directeur General qui sont décrites en note 26.

En outre, en cas de rupture de son contrat de travail à l'initiative du Groupe, chaque bénéficiaire, à l'exclusion du PDG, recevra une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre quatre et dix-huit mois de salaire. Dans cette hypothèse et dans l'éventualité où tous les bénéficiaires actuels seraient concernés par une telle procédure de licenciement, le Groupe devrait verser une indemnité d'un montant total de € 1 338 000 charges sociales comprises sur la base des salaires nets des bénéficiaires perçus au cours des douze derniers mois. Le salaire à prendre en considération pour le calcul des indemnités de rupture visées ci-dessus est le douzième de la rémunération brute, toutes primes confondues, des douze derniers mois précédant la rupture du contrat. La rupture du contrat de travail pour faute grave ou lourde d'un bénéficiaire n'ouvre pas droit, pour ce dernier, au bénéfice des dispositions ci-dessus. En raison du caractère conditionnel de la réalisation de ces engagements, le Groupe n'a pas comptabilisé de provision à ce titre au 31 décembre 2021.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022.

28. LISTE DES SOCIETES CONSOLIDEES

Filiale consolidée	Date d'entrée dans le périmètre	Date de sortie du périmètre	Siège social	Méthode de consolidation	% intérêt 31/12/2019	% intérêt 31/12 2020
Entités intégrées dans le périmètre de consolidation :						
Nicox SA	1996	-	2405, route des Dolines 06560 Valbonne Sophia Antipolis France	Société mère	-	-
Nicox S.r.l.	1999	-	Via Ariosto 21, Bresso, MI 20091 Italie	Intégration globale	100%	100%
Nicox Ophthalmics Inc.	2014	-	4721 Emperor Blvd. Suite 260, Durham, NC27703	Intégration globale	100 %	100 %

29. HONORAIRES DES COMMISSAIRES AUX COMPTES

Le montant des honoraires pour les commissaires aux comptes au titre de 2021 et 2020 se décomposent comme suit :

	Ernst & Young Audit				Approbans			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	164 000	161 000	90.48%	69.73%	26 000	26 000	100.00%	57.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	6.62%	5.20%				
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur	5 250	57 900	2.90%	25.08%		19 000		42,22%
Sous-total	181 250	230 900	100.00%	100.00%	26 000	45 000	100.00%	100.00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-							
TOTAL	**181 250**	**230 900**	**100.00%**	**100.00%**	**26 000**	**45 000**	**100%**	**100%**

30. EVÈNEMENTS POSTERIEURS A LA CLOTURE

Le 8 février 2022 Nicox a annoncé qu'une récente réunion avec la *Food and Drug Administration* américaine a confirmé une voie de développement pour le NCX 4251 dans le traitement de la sécheresse oculaire.

Le 1er mars 2022, Nicox a annoncé que son partenaire licencié Ocumension avait obtenu des résultats positifs dans l'étude clinique de phase 3 chinoise sur ZERVIATE

APPROBANS AUDIT

ERNST & YOUNG Audit

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

APPROBANS AUDIT
22, boulevard Charles Moretti
La Palmeraie du Canet
13014 Marseille
S.A.R.L. au capital de € 100 000
525 098 786 R.C.S. Marseille

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale d'Aix-Bastia

ERNST & YOUNG Audit
Tour First
TSA 14444
92037 Paris-La Défense cedex
S.A.S. à capital variable
344 366 315 R.C.S. Nanterre

Commissaire aux Comptes
Membre de la compagnie
régionale de Versailles et du Centre

Nicox S.A.

Exercice clos le 31 décembre 2021

Rapport des commissaires aux comptes sur les comptes annuels

A l'Assemblée Générale de la société Nicox S.A.,

Opinion

En exécution de la mission qui nous a été confiée par vos assemblées générales, nous avons effectué l'audit des comptes annuels de la société Nicox S.A. relatifs à l'exercice clos le 31 décembre 2021, tels qu'ils sont joints au présent rapport.

Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la société à la fin de cet exercice.

L'opinion formulée ci-dessus est cohérente avec le contenu de notre rapport au comité d'audit.

Fondement de l'opinion

■ Référentiel d'audit

Nous avons effectué notre audit selon les normes d'exercice professionnel applicables en France. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

Les responsabilités qui nous incombent en vertu de ces normes sont indiquées dans la partie « Responsabilités des commissaires aux comptes relatives à l'audit des comptes annuels » du présent rapport.

■ Indépendance

Nous avons réalisé notre mission d'audit dans le respect des règles d'indépendance prévues par le Code de commerce et par le Code de déontologie de la profession de commissaire aux comptes sur la période du

1er janvier 2021 à la date d'émission de notre rapport, et notamment nous n'avons pas fourni de services interdits par l'article 5, paragraphe 1, du règlement (UE) n° 537/2014.

Justification des appréciations - Points clés de l'audit

La crise mondiale liée à la pandémie de Covid-19 crée des conditions particulières pour la préparation et l'audit des comptes de cet exercice. En effet, cette crise et les mesures exceptionnelles prises dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire induisent de multiples conséquences pour les entreprises, particulièrement sur leur activité et leur financement, ainsi que des incertitudes accrues sur leurs perspectives d'avenir. Certaines de ces mesures, telles que les restrictions de déplacement et le travail à distance, ont également eu une incidence sur l'organisation interne des entreprises et sur les modalités de mise en œuvre des audits.

C'est dans ce contexte complexe et évolutif que, en application des dispositions des articles L. 823-9 et R. 823-7 du Code de commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les points clés de l'audit relatifs aux risques d'anomalies significatives qui, selon notre jugement professionnel, ont été les plus importants pour l'audit des comptes 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 2021, les titres de participation s'élèvent à M€ 15,4 (incluant une dépréciation d'un montant de M€ 40,2) au regard d'un total de bilan de M€ 94,4.

Comme indiqué dans les notes 1.2.3. « Immobilisations financières » et 2.3 « Immobilisations financières & dépréciations » 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 valeur la plus élevée entre la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et les flux de trésorerie actualisés basés sur les 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 élaborées en concertation avec les principaux partenaires du groupe 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 ;
- impliquer des spécialistes pour la revue du modèle mathématique et examiner le taux d'actualisation ;
- examiner la permanence des principes et des 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.

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. 441-6 du Code de commerce.

■ Informations relatives au gouvernement d'entreprise

Nous attestons de l'existence, dans la section du rapport de gestion du conseil d'administration consacrée au gouvernement d'entreprise, des informations requises par les articles L. 225-37-4, L. 22-10-10 et L. 22-10-9 du Code de commerce.

Concernant les informations fournies en application des dispositions de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce sur les rémunérations et avantages versés ou attribués 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 entreprises contrôlées par elle qui sont comprises dans le périmètre de consolidation. 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. 22-10-11 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.

Autres vérifications ou informations prévues par les textes légaux et réglementaires

■ **Format de présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel**

Nous avons également procédé, conformément à la norme d'exercice professionnel sur les diligences du commissaire aux comptes relatives aux comptes annuels et consolidés présentés selon le format d'information électronique unique européen, à la vérification du respect de ce format défini par le règlement européen délégué n° 2019/815 du 17 décembre 2018 dans la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel mentionné au I de l'article L. 451-1-2 du Code monétaire et financier, établis sous la responsabilité du président-directeur général.

Sur la base de nos travaux, nous concluons que la présentation des comptes annuels inclus dans le rapport financier annuel respecte, dans tous ses aspects significatifs, le format d'information électronique unique européen.

■ **Désignation des commissaires aux comptes**

Nous avons été nommés commissaires aux comptes de la société Nicox S.A. par votre assemblée générale du 16 juin 2020 pour le cabinet APPROBANS AUDIT et du 28 mai 1999 pour le cabinet ERNST & YOUNG Audit.

Au 31 décembre 2021, le cabinet APPROBANS AUDIT était dans la deuxième année de sa mission sans interruption et le cabinet ERNST & YOUNG Audit dans la vingt-troisième 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

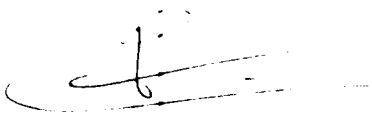
Nous remettons au comité d'audit un rapport qui présente notamment l'étendue des travaux d'audit et le programme de travail mis en œuvre, ainsi que les conclusions découlant de nos travaux. Nous portons également à sa connaissance, le cas échéant, les faiblesses significatives du contrôle interne que 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.

Marseille et Paris-La Défense, le 28 avril 2022

Les Commissaires aux Comptes

APPROBANS AUDIT	ERNST & YOUNG Audit
	
Pierre Chauvet	Pierre Chassagne

ACTIF	Notes	Brut	Amortissements (CF.note2.2) &provisions	Net exercice 2021 [12mois]	Net exercice 2020 [12mois]
Frais d'établissement	2.1	58 278	58 278		
Frais de développement	2.1	50 000	50 000		
Concessions, Brevets et droits similaires	2.1	2 819 315	2 818 181	1 134	3 212
Immobilisations incorporelles	**2.1**	**2 927 593**	**2 926 459**	**1 134**	**3 212**
Autres immobilisations incorporelles	2.2	727 989	717 588	10 401	39 353
Immobilisations corporelles	**2.2**	**727 989**	**717 588**	**10 401**	**39 353**
Participations	2.3	55 631 552	40 200 037	15 431 515	55 631 553
Autres immobilisations financières	2.3	1 373 526		1 373 526	1 461 491
Immobilisations financières	**2.3**	**57 005 078**	**40 200 037**	**16 805 041**	**57 093 044**
TOTAL DE L'ACTIF IMMOBILISE		**60 660 660**	**43 844 084**	**16 816 576**	**57 135 609**
Créances clients et comptes rattachés	2.4	1 058 855		1 058 855	1 696 818
Autres créances	2.4	32 607 211	0	23 748 760	24 750 158
Disponibilités	2.5	41 231 739		41 231 739	46 798 038
Charges constatées d'avance	2.6	2 730 742		2 730 742	2 349 055
TOTAL DE L'ACTIF CIRCULANT		**77 628 547**	**0**	**77 628 547**	**75 594 070**
Ecarts de conversion actif	2.10	0		0	2 242 524
TOTAL COMPTES DE REGULARISATION		**0**		**0**	**2 242 524**
TOTAL DE L'ACTIF		**138 289 207**	**43 844 084**	**94 445 123**	**134 972 203**

PASSIF	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Capital social	2.7	43 138 185	37 030 335
Primes d'émission	2.7	527 545 675	519 940 192
Report à nouveau	2.7	(455 731 717)	(443 643 501)
Résultat de l'exercice	2.7	(50 337 492)	(12 088 216)
TOTAL DES CAPITAUX PROPRES	**2.7**	**64 614 651**	**101 238 810**
Provisions pour risques	2.8	3 030	2 242 524
Provisions pour charges	2.8	660 703	754 184
PROVISIONS POUR RISQUES & CHARGES	2.8	**663 733**	**2 996 708**
TOTAL AUTRES FONDS PROPRES		-	-
Emprunts et dettes auprès des établissements de crédit	2.9	18 957 822	18 957 822
Emprunts et dettes financières divers	2.9	3 943 511	3 924 972
Dettes fournisseurs & comptes rattachés	2.9	3 190 399	1 388 016
Dettes fiscales & sociales	2.9	1 086 390	1 290 407
Produits constatés d'avance	2.11	1 970 354	5 173 529
TOTAL DES DETTES		**29 148 476**	**30 734 746**
Ecart de conversion Passif	2.10	**18 263**	**1 939**
TOTAL DU PASSIF		**94 445 123**	**134 972 203**

COMPTE DE RESULTAT	Notes	Exercice 2021 [12 mois]	Exercice 2020 [12 mois]
Production vendue de services – refacturation diverses	2.14	215 093	288 765
Redevances pour concessions de brevet	2.14	6 504 239	14 299 990
CHIFFRE D'AFFAIRES	**2.14**	**6 719 332**	**544 237**
Reprises sur amortissements et provisions, transferts de charges	2.13	149 963	12 794
Autres produits de gestion courantes	2.14	335	4
TOTAL DES PRODUITS D'EXPLOITATION		**6 869 630**	**14 601 553**
Autres achats et charges externes	2.12	(14 573 643)	(11 686 215)
Impôts, taxes et versements assimilés		(100 687)	(74 522)
Salaires et traitements		(2 091 591)	(2 219 207)
Charges sociales		(1 044 282)	(1 170 468)
Dotations aux amortissements sur immobilisations		(31 029)	(32 737)
Dotations aux provisions pour risques & charges		(44 690)	(204 839)
Autres charges	2.15	(1 652 304)	(1 816 055)
CHARGES D'EXPLOITATION		**(19 538 226)**	**(17 204 043)**
RESULTAT D'EXPLOITATION		**(12 668 596)**	**(2 602 490)**
Autres intérêts et produits assimilés	2.16	489 670	1 386 717
Produit sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	73 324	109 060
Reprises sur provisions et transferts de charges	2.16	2 242 524	7 733 801
Différences positives de change	2.16	1 073 509	387 729
Produits sur cessions du prêt obligataire et de la participation minoritaire		0	5 000 000
PRODUITS FINANCIERS		**3 879 027**	**14 617 307**
Dotations financières aux amortissements et provisions	2.8	(40 203 069)	(2 242 524)
Intérêts et charges assimilées	2.16	(1 515 894)	(1 668 416)
Différences négatives de change	2.16	(90 186)	(1 270 323)
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	2.16	(48 121)	(19 573 035)
Charges sur cessions de valeurs mobilières de placement	2.16	(406 977)	(80 482)
CHARGES FINANCIERES		**(42 264 247)**	**(24 834 780)**
RESULTAT FINANCIER		**(38 385 220)**	**(10 217 473)**

RESULTAT COURANT AVANT IMPOTS			**(51 053 816)**	**(12 819 963)**
COMPTE DE RESULTAT (suite)		**Notes**	**Exercice 2021 (12 mois)**	**Exercice 2020 (12 mois)**
PRODUITS EXCEPTIONNELS			**0**	**0**
Charges exceptionnelles sur opérations de gestion			0	(3 926)
CHARGES EXCEPTIONNELLES			**0**	**(3 926)**
	RESULTAT EXCEPTIONNEL		**0**	**(3 926)**
Crédit impôt recherche - (Impôt sur les bénéfices)		2.21	(716 324)	(735 673)
TOTAL DES PRODUITS			10 748 657	29 218 860
TOTAL DES CHARGES			(61 086 148)	(41 307 076)
	PERTE		**(50 337 492)**	**(12 088 216)**

1. NATURE DE L'ACTIVITE ET PRINCIPES COMPTABLES

1.1. Nature de l'activité

Nicox S.A (« la Société ») est domiciliée en France. Le siège social de la Société est situé 2405 route des Dolines, Drakkar 2, Bât D, 06560 Valbonne. La Société est cotée sur Euronext Paris (COX.PA), a un centre de recherche et de développement préclinique en Italie et un centre de développement aux États-Unis.

Nicox est une société internationale spécialisée en ophtalmologie développant des solutions innovantes visant au maintien de la vision et à l'amélioration de la santé oculaire. Nicox a deux programmes en développement clinique à un stade avancé : l'un dans le glaucome (deux études de phase 3 en cours) et l'autre dans la sécheresse oculaire (une étude de phase 2b achevée dans la blépharite avec une analyse post hoc dans la sécheresse oculaire), un candidat médicament en développement préclinique dans le glaucome et deux produits licenciés et commercialisés par des partenaires exclusifs :

- NCX 470, un nouvel analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), est en cours d'évaluation dans deux études cliniques de phase 3, les études Mont Blanc et Denali (financée à parts égales par Nicox et Ocumension Therapeutics, son partenaire chinois pour le développement et la commercialisation de NCX 470 en Chine, en Corée et en Asie du Sud-Est). Ces études visent la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. Les premiers résultats de l'étude Mont Blanc sont actuellement attendus au premier trimestre 2023..

- NCX 1728, un candidat médicament en développement préclinique sélectionné parmi une nouvelle classe de composés (non apparentés aux prostaglandines) entièrement basés sur une activité modulée par le NO, en cours d'étude pour la réduction de la PIO et pour des applications dans les maladies de la rétine. Le NCX 1728 est un inhibiteur de la phosphodiestérase 5 (PDE-5) donneur de NO.

- VYZULTA®, indiqué pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, fait l'objet d'un accord de concession de licence exclusif mondial avec Bausch + Lomb, une société de Bausch Health Companies Inc. VYZULTA est commercialisé aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine, à Hong Kong, au Mexique, à Taiwan et en Ukraine. VYZULTA est également approuvé au Brésil, en Colombie, en Corée du Sud, en Jordanie, au Qatar, à Singapour, en Thaïlande, en Turquie et aux Emirats arabes unis.

Le Conseil d'administration a arrêté les états financiers sociaux et consolidés du 31 décembre 2021 le 27 avril 2022.

1.2. Principes comptables

Les états financiers ont été établis en conformité avec le règlement de l'Autorité des Normes Comptables N° 2016-07 du 4 novembre 2016, modifiant le règlement No 2014-03 relatif au plan comptable général, qui a été homologué par arrêté du 26 décembre 2016.

Les conventions générales comptables ont été appliquées en conformité avec le Plan Comptable Général, dans le respect du principe de prudence, et suivant les hypothèses de base suivantes :

- Continuité de l'exploitation,

- Indépendance des exercices,

- Permanence des méthodes comptables d'un exercice à l'autre et conformément aux règles générales d'établissement et de présentation des comptes annuels.

Seules sont exprimées les informations significatives. Sauf mention contraire les montants sont exprimés en Euros.

La méthode de base retenue pour l'évaluation des éléments inscrits en comptabilité est la méthode des coûts historiques.

Les principales méthodes utilisées sont présentées ci-après.

La Société a préparé ses comptes sociaux conformément au principe de continuité d'exploitation.

Les comptes arrêtés au 31 décembre 2021 ne seront définitifs qu'après leur approbation par l'Assemblée générale des actionnaires.

1.2.1 Immobilisations incorporelles

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée de vie économique, selon les modalités suivantes :

Frais de recherche et développement

Les frais de recherche sont intégralement comptabilisés en autres achats et charges externes de l'exercice au cours duquel ils ont été encourus. L'intégralité des frais de développement engagés par la Société est comptabilisée en charge, les critères d'activation n'étant remplis à ce jour par aucun des candidats-médicaments développés par la Société. En effet, en raison des risques et incertitudes liés aux autorisations réglementaires et au processus de recherche et de développement, les critères d'immobilisation ne sont pas réputés remplis avant l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments. Par conséquent, les frais de développement (principalement des coûts de sous-traitance d'études cliniques et de coûts de production de principe actif de candidats-médicaments) ont toujours été comptabilisés en charge sur la ligne « Autres achats et charges externes ». A ce jour, la Société n'a jamais obtenu d'AMM sur l'un de ses produits développés exclusivement en interne.

Le médicament Vyzulta licencié auprès de son partenaire Bausch & Lomb a été approuvé par la FDA américaine en Novembre 2017, la Société n'était plus impliquée dans le développement de Vyzulta depuis l'octroi des droits mondiaux à son partenaire en 2010.

Frais d'établissement

Les frais d'établissement correspondent aux frais de constitution et de premier établissement de la Société, et sont complètement amortis.

Logiciels et brevets

Les immobilisations incorporelles incluent des logiciels informatiques, un portefeuille de brevets acquis au cours de l'exercice 2009 et intégralement déprécié au 31 décembre 2020.

Les sommes versées pour l'acquisition de droits incorporels sont inscrites à l'actif dès lors que ces droits constituent une source de profits futurs probables, et sont dotés d'une pérennité suffisante. Un test de dépréciation est réalisé dès lors qu'il existe un indice de perte de valeur des actifs incorporels.

Les immobilisations incorporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Logiciels, concessions	3 à 5 ans

1.2.2 Immobilisations corporelles

Les immobilisations corporelles sont évaluées à leur coût d'acquisition, les coûts d'acquisition sont inclus dans la valeur brute. Leur amortissement est calculé selon la méthode linéaire sur leur durée probable de vie économique, selon les modalités suivantes :

Agencements et installations divers	10 ans
Matériel informatique	3 à 5 ans
Mobilier	10 ans

Le mode d'amortissement reflète le rythme de consommation des avantages économiques des immobilisations en fonction de leur utilisation probable.

1.2.3 Immobilisations financières

Les immobilisations financières sont constituées de dépôts et cautionnements divers, de titres de participation dans les filiales de la Société, ainsi que d'actions propres.

Les titres de participation sont inscrits au bilan à leur coût d'acquisition hors frais d'acquisition. Cette valeur est comparée en fin de période à la valeur d'usage de ces mêmes titres correspondant à la valeur la plus élevée entre la quote-part des capitaux propres correspondant à la participation et les flux de trésorerie actualisés basés sur des perspectives de rentabilité nécessitant l'utilisation d'hypothèses, d'estimations ou d'appréciations. Une provision est constatée lorsque la valeur d'usage est inférieure au coût d'acquisition.

Les immobilisations financières comprennent les actions propres et des espèces détenues dans une perspective de régulation de cours et d'amélioration de la liquidité des transactions. Ces opérations sont effectuées dans le cadre d'un contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Chevreux et conformément à l'Assemblée Générale du 16 Juin 2020. Le Conseil d'Administration a décidé, dans sa séance du 16 Juillet 2020, d'utiliser l'autorisation donnée par l'Assemblée Générale du 20 Juin 2020 en vue de l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la société, par intervention systématique en contre tendance sur le marché et exclusivement dans le cadre du contrat de liquidité signé avec Kepler-Cheveux. Elles sont valorisées au cout d'achat. Une provision pour dépréciation est constatée sur les actions propres lorsque le cours moyen du dernier mois de l'exercice est inférieur au prix d'achat.

1.2.4 Créances

Elles sont prises en compte pour leur valeur historique. Elles sont le cas échéant dépréciées pour tenir compte des risques de non recouvrement.

1.2.5 Crédit d'impôt recherche

Le Crédit d'Impôt Recherche (CIR) est accordé aux entreprises par les autorités fiscales françaises dans le but de les encourager à mener des recherches techniques et scientifiques. Les entreprises qui sont en mesure de démontrer qu'elles engagent des dépenses de recherche répondant aux critères du CIR bénéficient d'un crédit d'impôt qui peut être utilisé pour le paiement de leur impôt sur le revenu de l'exercice au cours duquel les dépenses ont été engagées, et pendant les trois exercices suivants. Si les impôts dus ne suffisent pas à couvrir le montant total du crédit d'impôt à la fin de la période de trois ans, la différence est remboursée à la Société en liquidités par les autorités fiscales françaises. La Société répond également à certains critères qui la font entrer dans la catégorie des petites et moyennes entreprises, ce qui lui permet de demander un paiement immédiat du CIR. Les dépenses prises en compte dans le calcul du CIR ne comprennent que les dépenses consacrées à la recherche.

Les dépenses de recherche et développement engagées par la Société Nicox S.A., ouvrent droit, sous certaines conditions, à un crédit d'impôt recherche égal à 30 % des dépenses de recherche éligibles engagées au cours de l'année. Le crédit d'impôt est imputable sur l'impôt sur les sociétés dû par l'entreprise au titre de l'année au cours de laquelle elle a engagé ses dépenses de recherche. Le crédit excédentaire non imputé constitue une créance sur l'Etat qui peut être utilisée pour le paiement de l'impôt dû au titre des trois années suivantes celle au titre de laquelle elle est constatée. La fraction non utilisée à l'expiration de cette période est remboursée. Au cours du mois de décembre 2010 une disposition fiscale de la Loi de finance 2011 a été adoptée afin de permettre aux PME de demander le remboursement anticipé du crédit d'impôt recherche l'année suivant la constatation de la créance lorsque le crédit d'impôt n'est pas utilisable pour le paiement de l'impôt sur les sociétés

Au 31 décembre 2021, la Société n'a pas encore reçu le remboursement de son crédit d'impôt recherche 2020 d'un montant de 735 673€.

1.2.6 Trésorerie et équivalents de trésorerie

Les dépôts liquides et à court terme figurant dans l'état de la situation financière regroupent les disponibilités en banque et en caisse, ainsi que les dépôts à court terme assortis d'une échéance inférieure à six mois, qui sont soumis à un faible risque de changement de valeur.

1.2.7 Conversion des éléments en devises

Les opérations en monnaies étrangères sont initialement enregistrées dans la monnaie fonctionnelle au taux de change en vigueur à la date de la transaction. Les actifs et passifs monétaires libellés en monnaies étrangères sont convertis aux cours de change en vigueur à la date de clôture. Les différences de change qui résultent des opérations précitées sont inscrites à l'actif et au passif en écart de conversion. En cas de pertes latentes (écarts de conversion actifs), une provision pour risque de change est constituée. Conformément aux règles comptables de prudence, les profits de change latents (écarts de conversion passifs) ne sont pas comptabilisés en résultat.

La Société n'a pas utilisé d'instrument de couverture pour couvrir son risque devise.

1.2.8 Provisions

Les provisions correspondent aux engagements résultant de litiges et risques divers, dont l'échéance ou le montant sont incertains, auxquels la Société peut être confrontée dans le cadre de ses activités. Une provision est comptabilisée lorsque la Société a une obligation juridique ou implicite envers un tiers résultant d'un événement passé, dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci, et que les sorties futures de liquidité peuvent être estimées de manière fiable.

Les passifs éventuels ne sont pas comptabilisés mais font l'objet d'une information dans les notes annexes sauf si la probabilité d'une sortie de ressources est très faible.

1.2.9 Engagement de retraite envers le personnel

Les engagements de la Société résultant de régimes de retraite à prestations définies sont déterminés en utilisant la méthode actuarielle des unités de crédit projetées. Ces régimes ne sont pas financés. L'évaluation de ces engagements a lieu à chaque date de clôture. Les hypothèses actuarielles utilisées pour déterminer les engagements tiennent compte des conditions économiques prévalant dans le pays. Les engagements de la Société sont inscrits au passif du bilan. Les éventuels écarts actuariels sont comptabilisés en charge au cours de l'exercice.

Au 31 Décembre 2021 la Société a appliqué l'interprétation IFRIC IC de mai 2021 sur le principe de l'attribution des droits d'indemnité de retraite aux années d'ancienneté, à l'obligation de présence au moment du départ à la retraite et à un plafonnement des droits après un certain nombre d'années d'ancienneté. Ce changement de méthode comptable a amené la Société à comptabiliser au 1er janvier 2021 une dimiuition de 23 914€.

Les engagements de retraite à prestations définies s'élèvent au 31 décembre 2021 à 660 703€ contre 754 184€ au 31 décembre 2020.

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	
	2021	**2020**
Taux d'actualisation [1]	0.88%	0.25%
Augmentations futures des salaires	2%	2%
Tables de mortalité	INSEE 2015	INSEE 2015

(1)Source : E Corp.AA supérieur à 10 ans.

1.2.10 Evénements postérieurs à la clôture

Les états financiers de la Société sont ajustés pour refléter des mouvements ultérieurs relatifs à des conditions existantes à la date de clôture.

Ces ajustements ont lieu jusqu'à la date d'arrêté des comptes par le Conseil d'administration.

Les autres événements postérieurs à la date de clôture ne donnant pas lieu à des ajustements sont présentés dans les notes

1.2.11 Eléments du compte de résultat

- Produits d'exploitation générés par les accords de licence et de développement

Les produits d'exploitation de la société proviennent de royalties perçues sur les ventes d'un candidat médicament et d'un accord de licence exclusif sur le marché chinois pour le développement et la commercialisation d'un autre candidat médicament.

- Charges d'exploitation

La Société sous-traite ses activités de recherche et développement à des partenaires externes. En comptabilité, la Société enregistre ces dépenses en fonction de l'avancement des travaux. Le degré d'avancement est déterminé sur la base des informations communiquées par les partenaires externes, corroborées par des analyses internes.

Les redevances à verser à Pfizer par Nicox dans le cadre du contrat de rachat de droits du latanoprostène bunod (désormais Vyzulta) par Nicox en 2009 sont reconnues dès lors que les ventes sur lesquelles ces royalties sont calculées, sont réalisées par Bauch & Lomb, partenaire auprès duquel Vyzulta a été licencié en 2010.

1.2.12 – Emprunt

- L'emprunt Kréos est comptabilisé au passif pour sa valeur totale, prime de remboursement incluse.

2. COMPLEMENTS D'INFORMATION RELATIFS AU BILAN ET AU COMPTE DE RESULTAT

2.1 Immobilisations incorporelles et amortissements

Immobilisations incorporelles en Euros	**31.12.20**	**Acquisitions**	**Cessions et mises au rebut**	**Autres**	**31.12.21**
Frais d'établissement	58 278	-	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	2 819 315	-	-	-	2 819 315
Total des immobilisations incorporelles	**2 927 593**	**-**	**-**	**-**	**2 927 593**

Amortissement et dépréciations des immobilisations incorporelles en Euros	**31.12.20**	**Dotations**	**Cessions et mises au rebut**	**31.12.21**
Frais d'établissement	58 278	-	-	58 278
Frais de recherche développement	50 000	-	-	50 000
Concessions, brevets, droits similaires et logiciels	234 863	2 078	-	236 941

Provision pour dépréciation des brevets	2 581 240	-	-	2 581 240
Total amortissement des immobilisations incorporelles	**2 924 381**	**2 078**	**-**	**2 926 459**

2.2 Immobilisations corporelles et amortissements

Immobilisations corporelles en Euros	**31.12.20**	**Acquisitions**	**Cessions et mises au rebut**	**Autres**	**31.12.21**
Installations générales, agencements	224 517	-	-	-	224 517
Matériel de bureau, informatique, mobilier, véhicules	503 472	-	-	-	503 472
Total des immobilisations corporelles	**727 989**	**-**	**-**	**-**	**727 989**

Amortissement et dépréciations des immobilisations corporelles en Euros	**31.12.20**	**Dotations**	**Cessions et mises au rebut**	**31.12.21**
Amortissements Installations générales, agencements	220 665	3 788	-	224 453
Amortissement Matériel de bureau, informatique, mobilier	467 971	25 164	-	493 135
Total amortissement des immobilisations corporelles	**688 636**	**28 952**	**-**	**717 588**

2.3 Immobilisations financières & dépréciations

Les immobilisations financières sont composées de dépôts et cautionnements relatifs au bail des bureaux de la Société, des dépôts concernant le prêt Kreos, de titres de participation de la Société Nicox dans ses filiales et d'actions auto-détenues.

Immobilisations financières en Euros	**31.12.20**	**Augmentations**	**Diminutions**	**31.12.21**

Dépôts & cautionnements	665 418	14 161	-	679 579
Titres de participations	55 631 553	-	-	55 631 553
Autres immobilisations financières (1)	796 073	11 977 850	12 079	693 947
Sous total des immobilisations financières	**57 093 044**	**11 992 011**	**12 079 976**	**57 005 079**

(1) Le solde de 693 947€ correspond au contrat de liquidité signé avec la société Kepler-Cheveux (partie des actions propres et des espèces)

Dépréciations financières en Euros	**31.12.20**	**Dépréciations**	**Annulation dépréciations**	**31.12.21**
Dépréciation des titres de participation. Nicox Ophthalmics	-	40 200 037	-	40 200 037
Total des dépréciations financières	**-**	**40 200 037**	**-**	**40 200 037**

2.4 Echéance des créances à la clôture de l'exercice

Le tableau des créances est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Créances (montants en Euros)	**Total**	**A moins d'un an**	**A plus d'un an**
Avances et acomptes	66 233	66 233	-
Créances clients	1 058 855	1 058 855	-
Autres créances	19 723	19 723	-
Etat, taxe sur la valeur ajoutée	143 566	143 566	-
Etat, Crédit d'Impôt Recherche (CIR) et Taxe sur salaires[1]	1 463 688	1 463 688	-
Créances sur filiale[2]	30 755 170	10 044	30 745 126
Charges constatées d'avance	2 730 742	2 730 742	-
Total créances	**36 237 977**	**5 492 851**	**30 745 126**

(1)Comprend entre autres le CIR 2021 pour 716 324€ et le CIR 2020 pour 735 673€

(2)Correspond en totalité au compte courant de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics, Inc. au 31/12/21.

2.5 Disponibilités

Les disponibilités s'élèvent à 41 231 739 € au 31 décembre 2021 dont 10 000 603€ sont investies en comptes à terme, convertibles en un montant connu de trésorerie et sans risque de changement de valeur, le capital étant garanti

Au 31 décembre 2021, les intérêts courus à recevoir s'élèvent à 603€.

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 2021**
Assurances	3 685
Frais de développement	2 609 295
Honoraires Consultants	110 454
Divers	8 309
Total charges constatées d'avance	**2 730 742**

2.7 Capitaux propres

2.7.1 Généralités

Au 31 décembre 2021 le capital social est composé de 43 138 185€ actions ordinaires de 1€ de valeur nominale entièrement libérées.

Par ailleurs, la Société détient au 31 décembre 2021, 211 967 actions propres au coût historique de 2.555€, soit une valeur totale de 541 576€.

Capital Autorisé

	Au 31 décembre	
	2021	**2020**
Le capital est constitué d'actions de valeur nominale 1€	43 138 185	37 030 335

Au cours de l'année 2021, Nicox SA a procédé à diverses augmentations de capital par émission d'actions gratuites pour un montant total de 107 850€ et par une émission de 6 000 000 actions ordinaires nouvelles.

Le tableau de variation des capitaux propres est présenté ci-dessous :

	Actions ordinaires		Primes liées au capital	Pertes cumulées	Total des capitaux propres
	Nombre	**Montant**			
Au 31 décembre 2020	**37 030 335**	**37 030 335**	**519 940 192**	**(455 731 717)**	**101 238 810**
Émission d'actions ordinaires par voie d'instruments de Capitaux Propres	6 000 000	6 000 000	7 713 333	-	13 713 333
Émission d'actions Gratuites	107 850	107 850	-107 850	-	-
Résultat de l'exercice	-	-	-	(50 337 492)	(50 337 492)
Au 31 Décembre 2021	**43 138 185**	**43 138 185**	**527 545 675**	**(506 069 209)**	**64 614 651**

2.7.2 Options de souscription d'actions

Le 22 octobre 2014, l'Assemblée Générale des actionnaires a approuvé un plan d'options de souscription d'actions au bénéfice des salariés et mandataires sociaux du Groupe et a autorisé le Conseil d'administration à octroyer des options donnant droit de souscrire un nombre maximum de 200 000 actions ordinaires (entendu après regroupement des actions survenu le 3 décembre 2015), existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces options est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Le Conseil d'administration détermine l'identité des bénéficiaires des attributions ainsi que les conditions et les critères d'attribution des options. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 6 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 3 juin 2015 mais aucune option n'a été attribuée sous autorisation de cette assemblée générale.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation

devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration. Cette autorisation, consentie pour une durée de 38 mois à compter de la date de l'assemblée, a été privée d'effet par l'Assemblée Générale des actionnaires du 30 juin 2020.

Le 30 juin 2020, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 1,000,000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.
Les options de souscription attribuées en 2014 et 2015 sont soumises à des conditions de performance :

- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2014 (qui ont expiré en 2020 sans être exercées) était subordonnée à ce que les objectifs société, tant pour 2014 que pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.
- L'exercice des options de souscription d'actions attribuées en 2015 était subordonné à ce que les objectifs société pour 2015 aient été réalisés à hauteur de 70% au moins, ce qui a été le cas. Ces objectifs, liés à la stratégie du Groupe, ne sont pas divulgués pour des raisons de confidentialité.

Il n'y a pas eu d'attribution d'options de souscription d'action au cours des exercices 2016, 2017 et 2018.

S'agissant des options de souscription d'actions attribuées en 2019 et 2020, l'exercice des droits était subordonné à ce que le Conseil ait constaté que les objectifs société ont été atteints à hauteur de 70% au moins des objectifs société 2019 et 2020, ce qui a été le cas. 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 28 avril 2021.

Le 28 Avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, 2 500 000 options de souscription ou d'achat d'actions. L'exercice de ces options est soumis, s'agissant des bénéficiaires qui sont membres du Comité de direction, à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits. Les options attribuées sous cette autorisation devraient être exercées au plus tard 8 ans après la date de leur attribution effective par le Conseil d'administration.

Options en ciculation au 31.12.2021

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercice des options proposées par le plan :

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'actions**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des actions correspondantes aux options (en euros)**
Options en circulation en début de période (1)	**930 300**	**770 300**	**4.74**
Attribuées pendant la période	382 850	382 850	3.52
Annulées	(271 600)	(111 600)	5.93

En circulation à la fin de la période (1)	**1 041 550**	**1 041 550**	**4.17**

(1) En tenant compte du regroupement par 5 des actions, intervenu le 3 décembre 2015.

La durée de vie contractuelle résiduelle moyenne pondérée pour les options en circulation est de 6 ans et 6 mois au 31 décembre 2021 (4 ans et 3 mois au 31 décembre 2020).

2.7.3 Bons de souscription d'actions

Le 30 mai 2017, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 144 000 par émission à titre gratuit de 144 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 144 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration. Ces bons ont été émis par le Conseil d'administration le 8 juin 2017 et devront exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en décembre 2017.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 300 000 par émission à titre gratuit de 300 000 bons de souscription d'actions donnant droit à un droit à un maximum de 300 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice de six membres du Conseil d'administration alors en fonction (Madame Birgit Stattin Norinder ayant démissionné à effet du 20 juin 2018). 144 000 bons ont été émis par le Conseil d'administration le 25 mai 2018 et devront être exercés dans un délai maximum de cinq ans à compter de leur émission. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2018.

Le 30 juin 2020 l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le principe d'une augmentation de capital d'un montant de € 60 000 par émission à titre gratuit de 60 000 bons de souscription d'actions (BSA) donnant droit à un maximum de 60 000 nouvelles actions ordinaires d'une valeur nominale de € 1 au bénéfice des six membres du comité consultatif clinique sur le glaucome constitué par la Société. L'exercice de ces bons était soumis à des conditions de performance fixées par le Conseil au moment de l'attribution des droits dont l'atteinte a été constatée par le Conseil en septembre 2020.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les bons de souscription d'actions en circulation :

	Plan n°7	Plan n°8	Plan n°9
Date d'assemblée	Mai 2017	Mai 2018	Juin 2020
Date du Conseil d'administration	8 juin 2017	25 Mai 2018	16 juillet 2020
Nombre total d'actions pouvant être souscrites	144 000	144 000	60 000
Point de départ d'exercice des bons		(2)	
Date d'expiration	7 juin 2022	24 mai 2023	15 juillet 2025
Prix de souscription d'une action sur exercice d'un bon (€)	11,8841	8,8803	4,1449
Modalités d'exercice (lorsque le plan comporte plusieurs tranches)	(1)	(1)	-
Nombre d'actions souscrites au 31 décembre 2020	-	-	-
Nombre cumulé de bons de souscription d'actions annulées ou caduques	-	-	-
Bons de souscription d'actions restants en fin d'exercice	144 000	144 000	60 000

(1) L'exercice des bons est subordonné à ce que le Conseil ait constaté la réalisation de certains objectifs stratégiques non divulgués, ce qui a été le cas.

(2) Madame Birgit Stattin Norinder a démissionné de ses fonctions d'administrateur en juin 2018

Le tableau suivant illustre le nombre et les prix moyens pondérés d'exercices proposés par le plan :

	Au 31 décembre 2021		
	Nombre d'options	**Nombre d'action**	**Moyenne pondérée des prix d'exercice des options en euros**
En circulation en début de période	**348 000**	**348 000**	**9.31**
Attribués pendant la période	-	-	-
Annulées ou caduques pendant la période	-	-	-
En circulation à la fin de la période	-	-	-
Exerçables à la fin de la période	**348 000**	**348 000**	**9.31**

2.7.4 Actions gratuites

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%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Group à hauteur au moins de 70% de réalisation. En janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 24 mai 2018, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de 1€. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2018 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En Janvier 2019, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2019 en vertu du plan autorisé le 24 mai 2018 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En mars 2020 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 90%.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2020 en vertu du plan autorisé le 30 Mai 2017 était subordonnée à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2020, le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 100%.

Le 28 avril 2021, l'Assemblée Générale des actionnaires a autorisé le Conseil d'administration, pour une durée de 38 mois, à attribuer aux salariés et mandataires sociaux du Groupe, à titre gratuit, des actions existantes ou à émettre du groupe dans la limite de 1 000 000 actions ordinaires existantes ou nouvelles, d'une valeur nominale de € 1. L'acquisition définitive de ces actions est soumise à des conditions de performance fixées par le Conseil d'administration au moment de l'attribution des droits.

L'acquisition des actions gratuites attribuées en 2021 en vertu du plan autorisé le 28 avril 2021 était subordonnée, pour certains droits, à ce que le Conseil d'administration constate la réalisation des objectifs annuels du Groupe à hauteur au moins de 70% de réalisation. En décembre 2021 le Conseil d'administration a constaté que les objectifs non divulgués du Groupe avaient été remplis à hauteur de 70%.

Le tableau suivant présente, au 31 décembre 2021, les actions gratuites en circulation émises dans le cadre de ces plans :

Date du Conseil d'Administration	Actions attribués	Date d'acquisition des actions	Nombre d'actions annulées	Actions acquises	Total à émettre
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 30/05/2017					
15/01/2018	139 200	15/01/2020	-	139 200	-
20/02/2018	100 000	20/02/2020	-	100 000	-
16/05/2018	21 600	16/05/2020	-	21 600	-
	260 800		-	**260 800**	**-**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 24/05/2018					
5/12/2018	21 400	5/12/2020	12 000	9 400	-
12/2/2019	83 650	12/2/2021	10 000	73 650	-
19/04/2019	8 000	19/04/2021	-	8 000	-
24/05/2019	1 400	24/05/2021	-	1 400	-
11/7/2019	12 000	11/7/2021	-	12 000	-
16/09/2019	12 800	16/09/2021	-	12 800	-
27/01/2020	99 750	27/01/2022	14 800	-	84 950
5/3/2020	8 000	5/3/2022	8 000	-	-
5/8/2020	24 000	5/8/2022	-	-	24 000
15/10/2020	54 000	15/10/2022	8 000	-	46 000
14/01/2021	83 150	14/01/2023	6 500	-	76 650
	408 150		**59 300**	**117 250**	**231 600**
Plan autorisé par l'Assemblée générale du 28/04/2021					
5/5/2021	13 800	5/5/2023	-	-	13 800
19/07/2021	2 400	19/07/2023	2 400	-	-
	16 200		**2 400**	-	**13 800**
TOTAL	**685 150**		**61 700**	**378 050**	**245 400**

2.8 Provisions pour risques et charges

Le tableau des provisions inscrites au bilan est présenté ci-dessous :

Provisions inscrites au bilan en Euros	31.12.20	Dotations	Reprises sur Provisions	31.12.21
Provision pour pertes de change-comptes en devises (1)	**2 242 524**	**3 030**	**2 239 494**	**3 030**
Provision pour indemnité fin de carrière	**754 184**	**44 690**	**93 481**	**660 703**
Total des provisions pour risques et charges	**2 996 708**	**47 720**	**2 332 975**	**663 733**

(1) Ce montant correspond à la réévaluation des fournisseurs en USD au taux de clôture du 31/12/2021

2.9 Échéances des dettes à la clôture de l'exercice

Kreos

Le 23 janvier 2019, la Société a conclu un accord de prêt avec Kreos Capital, ou Kreos, qui prévoyait un emprunt total pouvant atteindre 20 millions d'euros pour permettre à la Société de poursuive ses principaux programmes cliniques. Le prêt était structuré en trois tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1er février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1 novembre 2019, la deuxième sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont toutes deux étés appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. La Société est tenue d'effectuer des paiements d'intérêts de 9.2% sur le montant de chaque tranche de prêt pendant un an, puis de rembourser les intérêts et le principal en 36 mensualités égales, la dernière mensualité étant prépayée au moment de l'émission de chaque tranche. De plus, la Société a versé des frais de transaction de 1,25 % de la valeur nominale des obligations à émettre, toutes tranches confondues, et s'est engagé à verser un paiement final de 2 % de la valeur nominale des obligations effectivement souscrites pour chaque tranche à la date d'échéance ou plus tôt, en cas de résiliation.

Dans le cadre de cet accord de prêt, Kreos a reçu 308 848 bons de souscriptions d'actions permettant de souscrire 308 848 actions ordinaires Nicox au prix d'exercice de 5,99 euros par action sur une période de cinq ans.
Il s'agit d'un financement obligataire de premier rang garanti par des sûretés portant sur certains actifs corporels et incorporels de la Société, notamment des brevets relatifs au produit VYZULTA, les titres de la filiale Nicox Ophthalmics, Inc., ainsi qu'un nantissement des comptes bancaires et de toute créance supérieure à 100 000€.

Le tableau des dettes est présenté ci-dessous avec mention des échéances :

Dettes en Euros	Total	A moins d'un an	Entre 1 et 5 ans	A + de 5 ans
Emprunt et dettes financières	18 957 822	-	18 957 822	-
Dettes filiales et comptes courants d'actionnaires	3 943 511	-	3 943 511	-
Fournisseurs & comptes rattachés	2 900 523	2 900 523		-
Dettes fiscales et sociales : Dettes envers le personnel	501 241	501 241		-
Organismes sociaux	322 356	322 356		-
-Etat : Impôts et taxes à payer	132 077	132 077		-
Total des dettes	**26 757 530**	**3 856 197**	**22 901 333**	-

Le tableau relatif au poste « factures non parvenues » inclues dans la ligne Fournisseurs & comptes rattachés est présenté ci-dessous :

Fournisseurs factures non parvenues	Montants en Euros
Frais de développement	450 135
Frais généraux, divers	222 064
Honoraires consultants	198 815
Honoraires juridiques, comptables...	161 629
Total Fournisseurs factures non parvenues	**1 032 643**

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	63 018
Personnel, dettes provisionnées pour congés payés et primes à payer	501 241
Charges sociales provisionnées	221 622
Charges sociales à payer	37 716
Etat & autres charges à payer	132 077
Total des charges fiscales et sociales à payer	**955 674**

2.10 Ecarts de conversion

L'écart de conversion passif d'un montant de 18 263€ correspond à la réévaluation du compte courant de la filiale américaine Nicox Ophthalmics Inc.

2.11 Produits constatés d'avance

Au 31 décembre 2021, la Société a constaté pour 1 970 354€ de produits constatés d'avance qui correspondent aux produits différés reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470 (voir note 2.17)

2.12 Autres achats et charges externes

Les charges d'exploitation de la Société comprennent les frais de Recherche & Développement pour un montant de 8 844 210 € au 31 Décembre 2021 contre 6 619 320 € au 31 Décembre 2020.

2.13 Reprises sur provisions et transferts de charge

Les reprises de provisions et transfert de charges s'élèvent à 149 963€ et correspondent essentiellement à la reprise de provision de l'indemnité de fin de carrière suite au départ en retraite d'une salariée.

2.14 Chiffre d'affaires et redevances pour concessions de breve

Au 31 décembre 2021 le chiffre d'affaires se décompose comme suit :

	Chiffre d'affaires et autres produits
Refacturation aux filiales de la Société	215 093
Royalties perçues sur les ventes de Vyzulta (1)	3 504 239
Revenus Ocumension- NCX470 (2)	3 000 000
Total	**6 719 332**

(1)Correspond essentiellement aux redevances perçues sur les ventes de Vyzulta aux Etats-Unis licencié auprès de Baush & Lomb.

(2)Correspond aux revenus reconnus dans le cadre de l'amendement à l'accord de licence avec Ocumension sur l'étude NCX470. (voir note 2.17)

2.15 Autres charges

Les autres charges sont essentiellement constituées de paiements de redevances à Pfizer pour 1 352 289€ et des jetons de présence versés à nos cinq Administrateurs pour 300 000€.

Les redevances versées à Pfizer rémunèrent le rachat des droits du latanoprostène bunod sous forme d'un pourcentage des ventes versées par Bausch & Lomb.

2.16 Charges et produits financiers

Au 31 décembre 2021, les charges et produits financiers de Nicox S.A. s'analysent comme suit :

• **Charges financières**

Charges financières	Montants en Euros
Intérêts et charges assimilés (1)	1 515 894
Différences négatives de change	90 186
Charges nettes sur cession de VMP (2)	406 977
Charge sur la cession du prêt obligataire et participation minoritaire	48 121
Dotations financières aux amortissements et provisions(3)	40 203 069
Total des charges financières	**42 264 247**

(1) Correspond aux intérêts constatés au 31/12 21 sur l'emprunt Kreos.

(2) Correspond à la perte sur le placement des actions propres (Contrat Kepler)

(3) Correspond à la dépréciation du compte de titre de participation de la filiale américaine, Nicox Ophthalmics, suite à la dépréciation de l'actif ZERVIATE et du NCX4251.

• **Produits financiers**

Produits financiers	Montants en Euros
Produits sur cession VMP	73 324
Autres intérêts et produits assimilés (1)	489 740
Différences positives de change	1 073 439
Reprises sur provisions (2)	2 242 524
Total des produits financiers	3 879 027

(1)Les autres intérêts et produits assimilés incluent la refacturation d'intérêts sur comptes courants à la filiale américaine pour un montant de 461 938 € ainsi que des produits financiers sur des comptes à terme.

(2)Les reprises de provisions s'élèvent à 2 380 695€ et correspondent principalement à la reprise de provision pour dépréciation du compte courant Nicox Ophthalmics

2.17 Autres engagements financiers

*2.17.1 **Engagements donnés***A la connaissance de la Société, les engagements présentés décrits dans les paragraphes suivants, représentent l'intégralité des engagements hors bilan significatifs de la Société, ou qui pourraient le devenir dans le futur. Une synthèse de ces derniers est présentée dans les tableaux ci-après :

Obligations contractuelles	Total	Paiements dus par période		
		A moins d'un an	D'un an à cinq ans	A plus de cinq ans
Contrats de location locaux	155 774	56 645	99 129	-
Contrats de location véhicules	25 212	14 881	10 332	-
Engagements dans la Recherche et le développement	20 038 232	13 801 712	6 236 520	-
Accords de licences	13 243 864	-	13 243 864	-
Engagements de dettes financières	17 658 485	-	17 658 485	-
Total	**51 121 567**	**13 873 238**	**37 248 329**	**-**

2.17.2 Accords de licences

2.17.2.1 Ocumension

En décembre 2018, la Société, a conclu un accord de licence exclusif avec Ocumension Therapeutics une société internationale spécialisée en ophtalmologie. L'accord porte sur le développement et la commercialisation de son candidat médicament NCX 470 pour les patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire sur un territoire comprenant la Chine continentale, Hong Kong, Macao et Taiwan. La Société a concédé à Ocumension les droits exclusifs de développement et de commercialisation de NCX 470, à leurs frais, dans le territoire précité. Selon les termes de l'accord, la Société a reçu en décembre 2018 d'Ocumension un paiement initial de 3 millions d'euros et recevra un paiement supplémentaire de 2,5 millions d'euros lorsque la Société initiera une étude clinique de phase 3 pour le NCX 470 en dehors du territoire objet de l'accord. La Société pourrait également recevoir dans le futur des paiements d'étapes potentiels supplémentaires d'un montant pouvant atteindre d'une part, 14,5 millions d'euros liés à l'avancement du développement de NCX 470 jusqu'à l'approbation réglementaire et, d'autre part, des paiements d'un montant pouvant atteindre 16,25 millions d'euros répartis sur trois étapes commerciales distinctes lorsque les ventes potentielles atteindront 200 millions d'euros sur le territoire précité, ainsi que des redevances échelonnées de 6% à 12% sur les ventes.

En Mars 2020, Nicox a signé un amendement de l'accord sur le NCX 470 avec Ocumension. En vertu de cet amendement, Ocumension a payé à Nicox €15 millions en remplacement de l'intégralité des paiements d'étape du contrat initial (dont €14 millions sont remboursables sous certaines conditions). Ocumension a également acquis des droits exclusifs supplémentaires pour le NCX 470 pour la Corée et l'Asie du Sud-Est et paiera 50% des coûts de la deuxième étude clinique de phase 3 dans le glaucome (l'étude Denali) pour le NCX 470. Les deux sociétés mèneront conjointement cette étude aux Etats-Unis et en Chine. Aucun futur paiement d'étape pour le NCX 470 ne sera dû par Ocumension à Nicox. Dans le cas peu probable où l'étude conjointe ne serait pas menée à son terme, des remboursements partiels pourraient être effectués et, dans certaines situations, les paiements d'étape de l'accord initial seraient à nouveau applicables. Les redevances échelonnées de 6% à 12% de l'accord original restent inchangées et s'appliqueront aux ventes dans les territoires initiaux et supplémentaires.

Au cours du quatrième trimestre 2021 la Société a reconnu 3 millions d'euros en chiffre d'affaires, l'incertitude quant à un possible remboursement de cette somme ayant été levée. Les produits constatés d'avance résiduels s'élèvent au 31 décembre 2021 à 1.5 million d'euros. Le chiffre d'affaires relatif à ce contrat s'élève à 3 millions d'euros sur l'ensemble de l'exercice 2021.

2.17.2.2 Bausch & Lomb

En mars 2010, la Société a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb (société du groupe Valeant), leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation de Latanaprostene Bunod (solution ophtalmique de latanoprostène bunod à 0,024 %). Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb a versé un paiement initial de licence de $ 10 millions à la Société à la signature de l'accord, suivi d'un paiement d'étape additionnel de $ 10 millions en avril 2012 suite à la décision de poursuivre le développement de Latanaprostene Bunod après la finalisation de l'étude de phase 2b achevée fin 2011. La Société a reçu en 2017 un paiement d'étape de $17.5 millions suite à l'enregistrement de Vyzulta par la FDA le 2 novembre 2017.

La Société pourrait également recevoir dans le futur, des paiements potentiels supplémentaires pouvant atteindre un total maximum de $ 165 millions, conditionnés à la réalisation d'étapes réglementaires et commerciales, résultant en des paiements d'étapes nets pour la Société pouvant atteindre un total maximum de $ 150 millions après déduction des paiements dus à Pfizer dans le cadre de l'accord conclu en 2009. La Société devrait également recevoir d'éventuelles redevances nettes sur les ventes pouvant aller de 6 à 12 % après déduction des paiements dus à Pfizer.

Cet accord restera en vigueur jusqu'à l'expiration des obligations de paiement de redevances de Bausch + Lomb, à moins d'une résiliation anticipée par la Société ou Bausch + Lomb, conformément à la clause de résiliation anticipée prévue au contrat. La Société pourrait résilier cet accord pays par pays si Bausch + Lomb ne met pas en œuvre tous les efforts commerciaux raisonnables pour développer et commercialiser les produits sous licence dans le cadre de cet accord. Il pourrait également mettre fin à la totalité de cet accord si Bausch + Lomb conteste ou incite un tiers à contester la validité ou la propriété de ses brevets sous licence ou encore omet ou se trouve dans l'incapacité de remplir ses obligations de paiement dans le cadre de cet accord. En cas de résiliation, les licences que la Société a octroyées à Bausch + Lomb seraient résiliées et toute sous-licence octroyée par Bausch + Lomb serait soit attribuée à la Société soit résiliée.

2.17.2.3 Pfizer

En août 2009, la Société a conclu un contrat avec Pfizer mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et de mars 2006. Selon les termes de ce contrat, la Société a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du Latanoprostène Bunod (désormais connu sous le nom de marque Vyzulta) notamment le droit de sous-licencier, ainsi que la totalité des données et des informations de développement. Ce médicament est actuellement licencié à Bausch + Lomb (voir ci-dessus) et commercialisé depuis décembre 2017. Par ailleurs, la Société peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan (latanoprost) appartenant à Pfizer, notamment les dossiers réglementaires du Xalatan. En contrepartie, la Société s'est engagée à verser à Pfizer deux paiements d'étape de $15 millions chacun. Le premier paiement, qui était lié à l'approbation aux États-Unis de Vyzulta a été payé en décembre 2017. Le second est lié à la réalisation de niveaux de ventes prédéfinis. La Société est également redevable de redevances sur les ventes futures. La Société a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

2.17.2.4 Fera Pharmaceutical

En novembre 2015, la Société a signé un contrat de licence exclusif avec Fera Pharmaceuticals, société pharmaceutique spécialisée à capitaux privés, pour le développement et la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis. L'accord prévoit que Fera se concentrera dans un premier temps sur le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, puis consultera la FDA américaine (*Food and Drug Administration*) au sujet des travaux cliniques supplémentaires requis avant de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour la naproxcinod. Fera Pharmaceuticals prendra en charge l'ensemble des activités et des coûts de développement clinique, de fabrication et de commercialisation.

Selon les termes du contrat, la Société pourrait toucher jusqu'à 40 millions de dollars sous formes de paiements liés à des étapes commerciales, plus 7% de redevances sur les futures ventes du naproxcinod aux Etats-Unis.

A noter que Fera Pharmaceuticals pourrait recevoir des redevances d'un montant non divulgué dans le cas où le naproxcinod serait approuvé et commercialisé en utilisant des données générées par Fera Pharmaceuticals, quels que soient l'indication thérapeutique et le territoire (hors Etats-Unis).

Au cours du second trimestre 2020, Nicox a été informé par son partenaire Fera que le dossier de désignation de médicament orphelin (*Orphan Drug Designation,* ODD) pour le naproxcinod dans la drépanocytose auprès de la FDA américaine a été refusé et qu'il réfléchit actuellement aux réponses qui pourraient être apportées à la lettre de la FDA. Fera examine également d'autres indications pour le développement du naproxcinod dont un potentiel traitement adjuvant de la COVID-19

En mars 2022, Nicox et Fera Pharmaceuticals ont annoncé que la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a accordé la désignation de médicament orphelin (Orphan Drug Designation) au naproxcinod dans le traitement de la drépanocytose, maladie qui touche environ 100 000 américains. Le naproxcinod est un naproxène donneur d'oxyde nitrique (NO) combinant l'activité inhibitrice de la cyclooxygénase (COX) du naproxène avec celle de l'oxyde nitrique développé par Nicox et licencié exclusivement à Fera aux États-Unis. Nicox a testé le naproxcinod auprès de plus de 2 700 patients souffrant d'arthrose, ce qui a généré un ensemble important de données sur la sécurité clinique disponibles pour soutenir le développement du naproxcinod par Fera et, ultérieurement, une demande d'autorisation de mise sur le marché pour la drépanocytose

2.17.2.5 Passifs éventuels

En dehors des litiges liés aux activités courantes de la Société, et dont il est permis de penser qu'ils sont d'ores et déjà convenablement provisionnés ou qu'il est peu probable qu'ils engendrent un coût significatif pour la Société, les éléments suivants doivent être signalés.

Depuis juin 2005, la Société a mis en place de nouvelles dispositions prévoyant qu'en cas de cession de l'ensemble des actions de la Société à un actionnaire ou d'un changement de contrôle la Société se traduisant par un actionnaire détenant plus de 50 % du capital de la Société et entraînant la rupture du contrat de travail de certains salariés, ceux-ci bénéficieront d'une indemnité contractuelle de licenciement d'un montant compris entre douze 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 1464 417€ 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 douze 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 1 222 395€ 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 2021.

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 2021, la Société devrait verser une indemnité d'un montant de 1 436 000 €.

Teva Pharmaceutical Industries Ltd a formé opposition à l'encontre du brevet européen couvrant le latanoprostene bunod devant l'Office Européen des Brevets le 23 novembre 2016 et a sollicité la révocation du brevet dans sa totalité en alléguant son défaut de nouveauté et d'activité inventive. L'Office Européen des Brevets a rejeté cette opposition et a décidé de maintenir le brevet tel que délivré. Teva Pharmaceuticals a interjeté appel de cette décision de l'OEB le 12 septembre 2018.

Fin août 2020, la chambre des recours a, dans un avis préliminaire, conclu à l'existence du caractère inventif du brevet et a invité les parties à déposer leurs observations pour la fin décembre 2020. Les parties ont déposé leurs observations en décembre 2020 et en janvier 2021. La date de l'audience est fixée au 5 juillet 2022.

Le Société considère que le risque d'invalidité du brevet est faible et, par conséquent, n'a enregistré aucune provision à ce titre. Toutefois, l'issue de cette procédure étant par nature incertaine, une décision de l'office défavorable à la Société aurait des effets défavorables significatifs sur l'activité et la situation financière de la Société (voir section 18.7 « procédures judiciaires et d'arbitrage » du présent document d'enregistrement universel)

La Société a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations de l'activité des administrateurs versés à deux administrateurs mandataires sociaux non-salariés qui sont résidents fiscaux aux Etats-Unis. Par jugement du 24 janvier 2020, le Tribunal Judiciaire de Nice a fait droit aux demandes de la Société. L'URSSAF a interjeté appel de ce jugement pour demander son infirmation, la confirmation du redressement et, en conséquence, la condamnation de la Société à verser 95 054 euros à titre principal et 2 000 euros au titre de l'article 700 du Code de Procédure Civile. L'affaire avait été radiée du rôle en l'absence de diligences de la part de l'URSSAF. Suite à de nouvelles diligences, l'affaire a été réinscrite.

2.18 Rémunération des dirigeants et des mandataires sociaux

Le montant global des rémunérations comptabilisées au 31 Décembre 2021 pour les Administrateurs (comme en 2020) est récapitulé dans le tableau ci-dessous :

	2021	2020
	(en milliers d'Euros)	
Avantages à court terme	773	778
Avantages postérieurs à l'emploi	93	92
Total	**866**	**870**

Au 31 décembre 2021, 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		61 500	61 500	
Options de souscription d'actions	6.05	60 000	60 000	12/02/27
Bons de souscription d'actions	11.88	144 000	144 000	07/06/22
Bons de souscription d'actions	8.88	144 000	144 000	24/05/23
Option de souscription d'actions	4.79	03 500	203 500	27/01/28
Option de souscription d'actions	3.52	180 000	180 000	14/01/29

2.19 Honoraires des Commissaires aux comptes et des membres de leur réseau

L'Emetteur s'entend comme étant la société mère, Nicox S.A.

	Ernst & Young Audit				Approbans			
	Montant (HT)		en %		Montant (HT)		en %	
	2020	2021	2020	2021	2020	2021	2020	2021
Audit								
Commissariat aux comptes, certifications, examen des comptes individuels et consolidés								
Emetteur	164 000	161 000	90.48%	69.73%	26 000	26 000	100,00%	57.78%
Filiales intégrées	12 000	12 000	6.62%					
Autres diligences et prestations directement liées à la mission du commissaire aux comptes								
Emetteur (Requis par la législation nationale)	5 250	57 900	2.90%	25.08%		19 000		42.22%
Sous-total	181 250	230 900	100.00%	100.00%	26 000	45 000	100.00%	100,00%
Autres prestations rendues par les réseaux								
Fiscal								
Autres (à préciser si>10% des honoraires d'audit)								
Sous-total	-							
TOTAL	**181 250**	**230 900**	**100.00%**	**100.00%**	**26 000**	**45 000**		

2.20 Effectif

A la clôture de l'exercice, la Société emploie 15 personnes.

Sur les 15 personnes salariées de la Société :

- 15 sont en CDI
- 11 travaillent dans les services Administration & Corporate et 4 dans les autres services

2.21 Impôts et situation fiscale latente

A la clôture de l'exercice la situation fiscale de la Société s'analyse comme suit :

- Produit de CIR afférent à l'année 2021 : 716 324€
- Déficits ordinaires indéfiniment reportables : 497 366€

En février 2019, la Société a été avisée d'un contrôle fiscal portant sur les exercices 2016, 2017 et étendu à 2018 sur certains éléments fiscaux. En date du 17 septembre 2020, la Société a reçu une proposition de rectification portant sur 49.6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 485 millions disponibles au 31 décembre 2020 ainsi que sur un montant de 0.9 millions de retenue à la source. La Société a contesté le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24 805 986€. Au 31 décembre 2021, la contestation par l'administration ne s'élève plus qu'à 24.8 millions d'euros.

2.22 Filiales et participation

Filiales et participations détenues au 31 décembre 2021

A la clôture de l'exercice Nicox SA détient des participations dans 2 sociétés :

- Nicox Research Institute, société à responsabilité limitée de droit italien créée en octobre 1999 et détenue à 100% par Nicox S.A.
- Nicox Ophtalmics Inc, société américaine acquise le 22 octobre 2014 détenue à 100% par Nicox SA

Tableau des filiales et participations :

En Euros	Nicox Research Institute	Nicox Ophthalmics Inc.
Capital Social	100 000	9
Capitaux propres autres que le capital (avant affectation du résultat)	**(3 571 932.36)**	**26 866 042**
Quote-part de capital détenue	100%	100%
Valeur comptable des titres détenus brute	**1 009 760**	**54 621 792**
Prêts et avances consentis par la Société et non encore remboursés	0	**30 745 126**
Valeur comptable nette des prêts et avances	0	**30 745 126**
Cautions et avals donnés par la Société	-	-
Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice clos au 31 décembre 2021	**1 629 926**	**1 142 766**
Résultat (bénéfice ou perte du dernier exercice clos au 31 décembre 2021)	**156 399**	**(4 050 593)**
Dividendes encaissés par la Société au cours de l'exercice	-	-

2.23 Relations avec les parties liées

Conformément à l'article R.225-30 du Code de commerce, nous vous informons qu'il n'existe pas de convention soumise à l'article L.225-38 et suivants du Code de commerce conclue antérieurement au 1er janvier 2021 qui se soit poursuivie au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

Nous vous rappelons qu'aucun accord relevant des articles L.225-38 et suivants du Code de commerce n'a été conclu au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

2.24 Comptes consolidés

Des comptes consolidés ont été préparés par Nicox S.A. au 31 décembre 2021. Les comptes consolidés du Groupe comprennent en intégration globale les comptes de Nicox S.A et de ses filiales détenues à 100%, Nicox Research Institute et Nicox Ophthalmics Inc. Les soldes et opérations réciproques entre les sociétés du Groupe ont été éliminés. Les comptes de toutes les filiales sont clôturés au 31 décembre.

2.25 Evènements postérieurs à la clôture

2.26 Tableau des résultats des 5 derniers exercices

	31-12-2021	31-12-2020	31-12-2019	31-12-2018	31-12-2017
CAPITAL EN FIN D'EXERCICE					
Capital social	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338
-Nombre d'actions ordinaires	43 138 185	37 030 335	33 230 570	29 718 920	29 459 338
-Nombre d'action à créer par droit de souscription	8 053 798	1 394 800	1 175 620	1 263 740	858 722
OPERATIONS & RESULTATS					
Chiffre d'affaires hors taxes	6 719 332	14 588 755	4 051 734	5 299 962	15 352 442
Résultat avant impôts, participation, dotations aux amortissements & provisions	87 519 259	-18 077 590	-14 478 826	-10 788 757	-5 825 286
Impôt sur les bénéfices (crédit d'impôt recherche)	716 324	-735 673	-864 066	-840 078	-555 929
Participation des salariés	0	0	0	0	0
Dotations aux amortissements & provisions	37 898 091	-5 253 701	7 415 812	204 359	1 518 827
Résultat net	-50 337 492	-12 088 165	-21 030 573	-10 152 856	-6 788184
Résultat distribué					
RESULTAT PAR ACTION					
Résultat après impôt, participation, mais avant dotations aux amortissements & provisions	-2.03	-0,49	-0.67	-0.36	-0.18
Résultat net	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23
Résultat net dilué	-1.17	-0,33	-0.63	-0.34	-0.23
Dividende attribué					
PERSONNEL					
Effectif moyen	15	15	17	16	17
Masse salariale	2 091 591	2 219 207	2 252 066	2 189 774	2 030 263
Somme versée au titre des avantages sociaux [sécurité sociale, œuvres sociales, etc.]	952 285	1 170 468	1 018 879	1 131 999	1 269 931

2.27 Objectifs et politiques de gestion des risques financiers

Les besoins de financement de la Société ont été, à ce jour, principalement assurés par des levées de fonds sur le marché financier qui ont généré des augmentations de capital par émission de nouvelles actions, des revenus issus d'accord de licence avec des partenaires et des remboursements de créances de crédit d'impôt recherche. L'objectif de la Société en matière de gestion du capital est de gérer efficacement ses liquidités de façon à assurer le financement de ses activités de recherche et développement.

2.27.1 Risque de change

La Société communique son information financière en euros. La majorité des dépenses encourues par la Société sont libellées en euros. Certaines dépenses et certains revenus tirés des ententes conclues avec les partenaires pharmaceutiques de la Société sont cependant libellés en dollars américains. Au cours de l'exercice 2021, environ 26.60% des dépenses opérationnelles ont été réalisées en dollars américains. (56.72% en 2020).

Les fluctuations du cours de l'euro par rapport au dollar américain pourraient potentiellement avoir un impact significatif sur le résultat opérationnel de la Société notamment au travers du contrat de licence pour les droits

mondiaux de Vyzulta concédés à B&L pour lequel la Société pourrait recevoir des paiements d'étape d'un montant net des sommes à payer à PFIZER pouvant aller jusqu'à 165 millions de dollars ainsi que des redevances nettes de 6 à 12%. La Société ne détient pas de créances significatives exposées au risque de change à l'exception du compte courant sur la filiale Nicox Ophthalmics.

La Société détient également des comptes bancaires libellés en dollars américains, qui sont convertis en euros au taux de change en vigueur à la date de clôture. Le montant de trésorerie concernée s'élève à 13 038 759€ au 31 décembre 2021 soit 31.62 % de la trésorerie disponible et pourrait être impacté par une variation significativement importante du cours €/$. Ce risque est toutefois pondéré par le fait que cette trésorerie est exclusivement destinée à couvrir les dépenses libellées en $ qui résultent des activités de recherche et développement réalisées aux Etats-Unis à moyen terme.

La Société n'utilise pas de produits dérivés et n'a pas mis en place de procédures internes spécifiques pour mitiger le risque de change.

La Société ne détient pas d'actifs financiers ni de dette bancaire libellés en devise étrangère.

2.27.2 Risque de taux d'intérêt

La Société n'est pas exposée aux fluctuations des taux d'intérêts car les équivalents de trésorerie sont exclusivement composés de comptes à terme à taux fixes.

2.27.3 Risque de march

Au 31 décembre 2021, la Société ne dispose pas d'instruments financiers et n'est donc pas exposé au risque de marché.

2.27.4 Risque de liquidité

La Société ne détient pas de prêt auprès d'établissements de crédit qui pourrait se prévaloir d'une clause de remboursement anticipé.

Dans l'ensemble, les activités sont déficitaires et pourraient le rester à court terme. Au 31 décembre 2021, la Société détenait €41.2 millions en trésorerie et équivalents de trésorerie (€46.8 millions au 31 décembre 2020).

La Société a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère être en mesure de faire face à ses échéances pour les 12 mois à venir. Par ailleurs, la Société a signé en Janvier 2019 un accord avec Kreos Capital portant sur un emprunt obligataire d'un montant de €20 millions d'euros en partie souscrit en 2019 et a procédé en décembre 2021 à une augmentation de Capital d'un montant brut de 15 millions d'euros qui lui permettent d'étendre ses capacités de financement au-delà de 12 mois.

L'emprunt Kréos a été restructuré durant l'année 2021 et ce à deux reprises :

Une première fois en février 2021.La restructuration a porté sur une prologation de 18 mois de la période de non remboursement du capital et de la durée de l'emprunt. De plus 30% du montant restant dû a été converti en actions et 100 000 BSA ont été émises. Puis en novembre 2021,

Une deuxième fois en novembre 2021, préalablement à la signature de cet avenant, le montant nominal de la dette avec Kreos capital s'élevait à 16.9 millions d'euros. L'Avenant signé le 20 novembre 2021 prévoyait notamment les modifications suivantes (les autres conditions du contrat d'origine demeurant inchangées) : (i) la période de maturité du prêt a été étendue de 18 mois, soit jusqu'au 1er janvier 2026, étant précisé que la Société bénéficie d'une option permettant d'allonger de 6 mois cette période (i.e. jusqu'au 1er juillet 2026) si l'essai clinique de l'étude Mont-Blanc répond au critère d'efficacité primaire de non-infériorité sur le latanoprost et (ii) la Société bénéficiera également d'une extension de la période de paiement des seuls intérêts qui s'étendra ainsi jusqu'au 1er août 2023, cette dernière pouvant également être prorogée de 6 mois

additionnels (jusqu'au 1er février 2024) sur option de la Société et sous la même condition relative à l'étude Mont Blanc. L'Avenant prévoyait également, à sa date d'entrée en vigueur, l'exigibilité anticipée, sans pénalité, d'une partie de l'emprunt obligataire à hauteur de 30 % du principal, soit 5 087 347 euros. Cette créance a été transférée par Kreos Capital VI (UK) Limited à Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P., pour souscrire par compensation à une émission d'obligations convertibles en actions nouvelles (les « OCA ») dont la souscription lui a été réservée (l'« Émission OCA »). L'Émission OCA a consisté en un emprunt obligataire d'un montant nominal de 3 300 000€, représenté par 3 300 000 obligations de 1€ de valeur nominale, donnant droit à un nombre maximum de 900 000 actions nouvelles de 1€ de valeur nominale en cas de conversion en actions (la conversion pouvant intervenir à tout moment, sous réserve d'une période de non-conversion de 60 jours à compter de leur émission). Le ratio de conversion en actions des OCA correspond à un prix par action de 3,67€, soit une prime de 25 % par rapport à la moyenne pondérée des cours de bourse de l'action Nicox au cours des 3 séances de bourse précédant la date du conseil d'administration décidant des modalités définitives de l'Émission OCA. L'Émission OCA est garantie par les sûretés en place pour le Bonds Issue Agreement. Le taux d'intérêt (9,25 % par année) et l'échéance sont identiques à ceux de l'emprunt préexistant. Si Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. n'a pas converti les obligations à l'échéance de l'Émission OCA, le montant total de l'Émission OCA sera dû en un seul versement. Les 1 787 347 € restants au titre de la créance de Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. ont été utilisés pour souscrire à l'émission de nouvelles obligations non convertibles avec un taux d'intérêt de 9,25 %, une durée identique à celle de l'Émission OCA et avec une prime supplémentaire payable au moment du remboursement, de sorte que le rendement total pour Kreos Capital VI (Expert Fund) L.P. soit de 1,75 fois le montant initial. L'Avenant a donné lieu au paiement par la Société d'une commission de restructuration d'un montant de 339 156,44 euros à Kreos

2.27.5 Risque de crédit

Il n'existe *a priori* pas de risque de recouvrement de la créance liée au Crédit d'Impôt Recherche, étant donné qu'il s'agit d'une créance de l'Etat français.

Concernant les autres actifs financiers de la Société, à savoir la trésorerie, les équivalents de trésorerie, l'exposition au risque de crédit est conditionnelle à un potentiel défaut de paiement des tiers concernés.

A ce jour, les équivalents de trésorerie sont composés à 100% de comptes à terme.

NICOX SA

Société anonyme au capital de 43 223 135 euros

Siège social :

Drakkar D - 2405 Route des Dolines

06560 - VALBONNE Sophia-Antipolis

R.C.S. GRASSE 403.942.642

PROCES-VERBAL DE
L'ASSEMBLEE GENERALE ORDINAIRE
DU 28 JUIN 2022

L'an deux mille vingt-deux,
Le vingt-huit 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°53 en date du 4 mai 2022, avis de convocation publié au BALO n°63 en date du 27 mai 2022, avis de convocation publié dans le journal d'annonces légales Tribune Bulletin Côte d'Azur en date du 27 mai 2022 ; avis de convocation sur seconde convocation publié au BALO n°71 du 15 juin 2022 ; avis de convocation sur seconde convocation publié dans le journal d'annonces légales Tribucanet en date du 15 juin 2022 et lettres simples adressées à tous les actionnaires titulaires d'actions nominatives les 27 mai et 15 juin 2022.

Les sociétés NOVANCES DAVID & ASSOCIE et ERNST & YOUNG AUDIT, Commissaires aux comptes titulaires, régulièrement convoquées par lettres recommandées AR du 27 mai et 15 juin 2022 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.

Après avoir constaté l'absence, excusée, de Monsieur Michele GARUFI, Président du Conseil d'administration, l'assemblée élit Monsieur Gavin SPENCER en qualité de Président de l'assemblée (le "**Président**").

Monsieur Andreas SEGERROS, Directeur Général, assiste à la réunion.

Monsieur Jean-Pierre AMRAM et Madame Irène LALANDE, actionnaires présents, 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 42 995 499 sur les 43 223 135 actions ayant droit de vote au 24 juin 2022 à 00 h00, correspondant aux 43 223 135 actions composant le capital social après déduction des 227 636 actions auto-détenues dans le cadre du contrat de liquidité en cours, 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°53 du 4 mai 2022 contenant l'avis de réunion.
- Un extrait du BALO n° 63 du 27 mai 2022 contenant avis de convocation.
- Un exemplaire du journal d'annonces légales "Tribune Bulletin Côte d'Azur" en date du 27 mai 2020 contenant l'avis de convocation.
- Un extrait du BALO n° 71 du 15 juin 2022 contenant avis de seconde convocation.
- Un exemplaire du journal d'annonces légales "Tribuca.net" en date du 15 juin 2022 contenant l'avis de convocation sur seconde convocation.
- Une copie de la lettre de convocation adressée aux titulaires d'actions nominatives sur première et sur seconde convocation.
- La copie et les récépissés postaux des lettres de convocation des Commissaires aux comptes sur première et sur seconde convocation.
- 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 2021.
- Le rapport général des Commissaires aux comptes sur les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2021.
- Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2021.
- Le Document d'enregistrement universel, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2021.
- Les lettres de fin de travaux des Commissaires aux comptes concernant le Document d'enregistrement universel, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2021 et l'amendement au Document d'enregistrement universel, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2021.
- 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 spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

- 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 2021 - Période du 1er janvier au 30 juin 2021.

- Le rapport complémentaire des Commissaires aux comptes du 8 décembre 2021 sur l'émission d'actions et de diverses valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription.

- Le rapport complémentaire du Conseil d'administration du 8 décembre 2021 concernant l'utilisation de la délégation consentie par la 8ème résolution de l'assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021.

- La décision du Président Directeur Général du 21 décembre 2021 concernant la constatation de la réalisation de l'émission d'obligations convertibles et non convertibles en actions nouvelles.

- Le rapport des Commissaires aux comptes relatif à l'exactitude de l'arrêté de compte Kreos Capital VI (Expert Fund) LP du 21 décembre 2021.

- Les renseignements prévus à l'article R.225-83 du Code de commerce concernant Monsieur Les Kaplan dans le contexte de la demande de renouvellement de son mandat d'administrateur.

- 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 2021 (résolution n° 1).
- Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2021 (résolution n° 2).
- Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2021 (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 informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux figurant dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise, tel que modifié, en application de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce (résolution n°6)
- Approbation des éléments de la rémunération versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021 ou attribuée au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général (résolution n° 7).
- Approbation de la politique de rémunération applicable aux mandataires sociaux (résolution n° 8).
- Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Les Kaplan) (résolution n°9).
- Pouvoirs à donner en vue des formalités (résolution n° 10).

Le Président ouvre la délibération par la présentation du Document d'enregistrement universel, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2021 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, du rapport complémentaire du Conseil d'administration du 8 décembre 2021 concernant l'utilisation de la délégation consentie par la 8ème résolution de l'assemblée générale extraordinaire du 28 avril 2021.

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 de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

- Le rapport des Commissaires aux comptes sur les comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

- Le rapport spécial des Commissaires aux comptes sur les conventions et engagements réglementés de l'exercice clos le 31 décembre 2021.

- Les lettres de fin de travaux des Commissaires aux comptes concernant le Document d'enregistrement universel, Rapport Financier Annuel, Rapport de Gestion pour l'exercice 2021 et l'amendement à ce document.

- 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 2021 Période du 1er janvier au 30 juin 2021.

- Rapport complémentaire des Commissaires aux comptes du 8 décembre 2021 sur l'émission d'actions et de diverses valeurs mobilières avec suppression du droit préférentiel de souscription.

- Le rapport des Commissaires aux comptes relatif à l'exactitude de l'arrêté de compte Kreos Capital VI (Expert Fund) LP du 21 décembre 2021.

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 2021*

L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation de la Société pendant l'exercice 2021 tel qu'inclus dans le "Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2021 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 2021 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 2021 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 7 643 122 voix pour, 176 590 voix contre et 34 123 abstentions.

DEUXIÈME RÉSOLUTION – *Affectation du résultat de l'exercice clos le 31 décembre 2021*

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 2021 s'élevant à la somme de (€ 50 337 490,51).

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 7 642 333 voix pour, 177 515 voix contre et 33 987 abstentions.

TROISIÈME RÉSOLUTION – *Approbation des comptes consolidés de l'exercice clos le 31 décembre 2021*

L'Assemblée générale, après la présentation du rapport du Conseil d'administration sur l'activité et la situation du Groupe pendant l'exercice 2021 tel qu'inclus dans le "Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion" pour 2021 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 2021 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 7 642 973 voix pour, 176 639 voix contre et 34 223 abstentions.

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, constate qu'aucune convention n'y est mentionnée.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 7 631 590 voix pour, 180 310 voix contre et 41 935 abstentions.

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 aux articles L. 22-10-62 et suivants du Code de commerce, un nombre d'actions de la Société représentant jusqu'à 10 % du capital de la Société.

Les actions pourront être acquises, sur décision du Conseil d'administration, en vue de :

- leur conservation et remise ultérieure à titre de paiement ou d'échange, notamment dans le cadre d'opérations de croissance externe ;

- la mise en œuvre de plans d'options d'achat d'actions, de plans d'attribution gratuite d'actions, d'opérations d'actionnariat salarié réservées aux adhérents à un plan d'épargne d'entreprise, conformément aux articles L. 3331-1 et suivants du Code du travail, ou d'allocation d'actions au profit des salariés et/ou dirigeants mandataires sociaux de la Société et des sociétés qui lui sont liées ;

- leur remise lors de l'exercice de droits attachés à des valeurs mobilières donnant accès au capital de la Société ;

- leur annulation, en tout ou partie, dans le cadre d'une réduction de capital ;

- l'animation du marché secondaire ou la liquidité des actions de la Société par un prestataire de services d'investissement dans le cadre d'un contrat de liquidité conforme à une charte de déontologie reconnue par l'Autorité des marchés financiers ;

- leur utilisation dans le cadre de toute opération de couverture des engagements de la Société au titre d'instruments financiers portant notamment sur l'évolution du cours des actions de la Société ; ou

- la mise en œuvre de toute pratique de marché qui viendrait à être reconnue par la loi ou l'Autorité des marchés financiers.

Ces opérations d'acquisition, de cession, de transfert ou d'échange d'actions pourront être réalisées par tous moyens, notamment sur le marché (réglementé ou non), sur un système multilatéral de négociation (MTF), via un internalisateur systématique ou de gré à gré et, le cas échéant, notamment par voie d'acquisition ou de cession de blocs ou par recours à des instruments financiers dérivés (options, bons négociables...), à tout moment en ce compris en période d'offre publique portant sur les titres de la Société dans le respect de la réglementation en vigueur. La part du programme de rachat pouvant être effectuée par négociations de blocs pourra atteindre la totalité du programme.

Le montant maximal de fonds destinés à la réalisation de ce programme d'achat d'actions sera de € 10 millions.

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 28 avril 2021 dans sa cinquième résolution.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 7 123 205 voix pour, 705 528 voix contre et 25 102 abstentions.

SIXIEME RESOLUTION - Approbation des informations relatives à la rémunération des mandataires sociaux figurant dans le rapport sur le gouvernement d'entreprise, tel que modifié, en application de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce

L'Assemblée Générale, connaissance prise du rapport sur le gouvernement d'entreprise visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce, approuve, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les informations sur les rémunérations des mandataires sociaux mentionnées au I de l'article L. 22-10-9 du Code de commerce, telles que présentées dans la section 13.2 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2021 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers, telle que modifiée par l'amendement au document d'enregistrement universel, incluant notamment le rapport complémentaire au rapport sur le gouvernement d'entreprise déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 6 720 679 voix pour, 1 094 510 voix contre et 38 646 abstentions.

SEPTIEME RÉSOLUTION – Approbation des éléments de la rémunération versée au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021 ou attribuée au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport sur le gouvernement d'entreprise visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce, approuve, en application de l'article L. 22-10-34 du Code de commerce, les éléments fixes, variables et exceptionnels composant la rémunération totale et les avantages de toute nature versés au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2021 ou attribués au titre du même exercice à Michele Garufi, Président-Directeur général, tels que présentés dans la section 13.2.1 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2021 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers, telle que modifiée par l'amendement au document d'enregistrement universel, incluant notamment le rapport complémentaire au rapport sur le gouvernement d'entreprise déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 6 626 787 voix pour, 1 182 080 voix contre et 44 968 abstentions.

HUITIEME RÉSOLUTION – Approbation de la politique de rémunération applicable aux mandataires sociaux

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport sur le gouvernement d'entreprise visé à l'article L. 225-37 du Code de commerce, approuve, en application de l'article L. 22-10-8 du Code de commerce, la politique de rémunération des mandataires sociaux, telle que présentée dans la section 13.1 du Document d'enregistrement universel, rapport financier annuel, rapport de gestion 2021 déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers, telle que modifiée par l'amendement au document d'enregistrement universel, incluant notamment le rapport complémentaire au rapport sur le gouvernement d'entreprise déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 6 647 769 voix pour, 1 159 263 voix contre et 46 803 abstentions.

NEUVIEME RÉSOLUTION *– Renouvellement du mandat d'un administrateur (Monsieur Les Kaplan)*

L'Assemblée générale, connaissance prise du rapport du Conseil d'administration, décide de renouveler le mandat d'administrateur de Monsieur Les Kaplan pour une durée de quatre années qui prendra fin à l'issue de l'Assemblée générale qui statuera sur les comptes de l'exercice clos le 31 décembre 2025.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 6 768 516 voix pour, 1 056 192 voix contre et 29 127 abstentions.

DIXIEME RÉSOLUTION *– Pouvoirs à donner en vue des formalités*

L'Assemblée générale donne tous pouvoirs au porteur d'une copie ou d'un extrait du procès-verbal des présentes en vue de l'accomplissement des formalités légales.

Cette résolution est adoptée à la majorité de 7 578 785 voix pour, 202 734 voix contre et 72 316 abstentions.

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 Gavin SPENCER

LE SECRETAIRE
Madame Emmanuelle PIERRY

LES SCRUTATEURS
Monsieur Jean-Pierre AMRAM

Madame Irène LALANDE