

## Compte Rendu de la Conférence Nicox Organisée par Biotech Agora 5 Mars 2018, Paris

Présentation de Nicox, une société biopharmaceutique spécialisée en ophtalmologie.

Avec la participation de :

**Michele GARUFI**, Président-Directeur Général

**Irène Lalande**, Corporate Communication and Investor Relations Manager

Cet évènement a permis au président de Nicox de présenter la future ligne de conduite de la Société et d'échanger avec une communauté d'investisseurs ainsi que des professionnels du monde des biotechs.

**AVERTISSEMENT** Aucune information privilégiée n'a été communiquée lors de cette rencontre et ce compte rendu ne représente en aucun cas un conseil à l'achat ou à la vente de valeurs mobilières de la société Nicox. Il vous est communiqué exclusivement à titre d'information.

Ce document est la propriété de Biotech Agora. Il ne peut être reproduit, publié, transmis ou distribué sans le consentement explicite de Biotech Agora. Les informations et avis contenus dans ce document ont été rédigés en toute bonne foi sur la base des éléments connus au 05/03/2018 et ne reflètent donc pas les évènements qui surviendraient à une date postérieure. Biotech Agora n'est pas tenue d'effectuer la mise à jour de ces informations. Les informations contenues dans ce document n'ont pas été soumises à une vérification indépendante. Aucune déclaration, garantie ou engagement, exprès ou implicite, n'est fait et ne pourra servir de fondement à une réclamation quant à l'exactitude, l'exhaustivité ou le caractère adéquat des informations ou avis contenus dans le présent document.

Ce document contient des informations relatives au marché de la société ainsi qu'à ses positions concurrentielles, notamment la taille des marchés. Ces informations proviennent de différentes sources. Les investisseurs ne doivent pas se fonder sur ces informations pour prendre leur décision d'investissement.

Certaines déclarations contenues dans ce document sont prospectives. Elles ne constituent pas des garanties quant à la performance future de la société Nicox. Par nature, les informations prospectives comportent des risques et des incertitudes car elles sont relatives à des évènements et dépendent de circonstances qui peuvent ou non se réaliser dans le futur.

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

## SOMMAIRE

### Table de matières

<a href="#"><u>1) Présentation du projet</u></a> .....	-3-
1.1 Définitions et aspects scientifiques.....	-3-
1.2 Mise sur le marché de nouveaux produits et développement de produits inn.....	-5-
<a href="#"><u>2) Expertise de l'équipe</u></a> .....	-5-
<a href="#"><u>3) Contexte général</u></a> .....	-6-
<a href="#"><u>4) Portefeuille, brevets et partenariats</u></a> .....	-6-
<a href="#"><u>5) Marchés et objectifs commerciaux</u></a> .....	-8-
<a href="#"><u>6) Nicox sur le plan financier et activités futures</u></a> .....	-10-
<a href="#"><u>7) Questions et échanges avec les investisseurs</u></a> .....	-10-

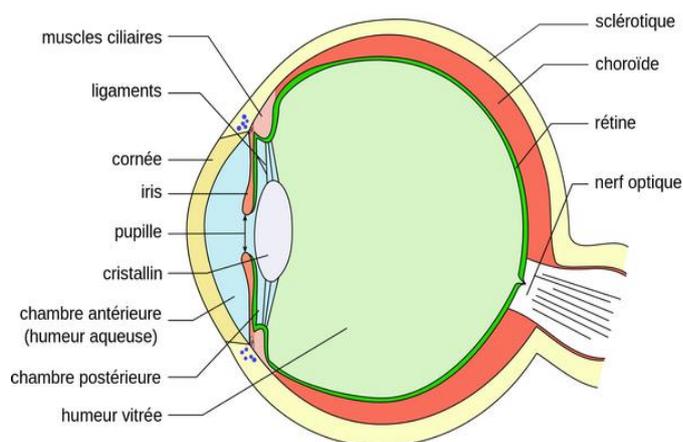
## 1) Présentation du projet

Nicox est une société biopharmaceutique française, créée en 1996 par Michele Garufi, Elizabeth Robinson et Piero Del Soldato, qui possède une plateforme de recherche innovante et brevetée en matière de libération d'oxyde nitrique, avec pour objectif de développer des solutions innovantes pour le maintien de la vision et l'amélioration de la santé oculaire. La Société développe un large portefeuille de nouveaux produits thérapeutiques ciblant de multiples pathologies oculaires, dont le glaucome. Nicox a deux produits ophtalmiques approuvés pour leurs commercialisations aux Etats-Unis : VYZULTA™, licencié au niveau mondial à Bausch + Lomb, pour le glaucome et ZERVIA™, licencié pour la commercialisation aux Etats-Unis à EyeVance Pharmaceuticals, pour la conjonctivite allergique. De plus, Nicox a un portefeuille de candidats médicament au stade de développement clinique issus de sa plateforme de recherche et de candidats médicament utilisant des molécules d'usage bien établi revisités, validés sur les plans clinique et commercial dans d'autres indications ayant le potentiel d'offrir de nouveaux traitements pour diverses pathologies oculaires. Le portefeuille de Nicox comprend également de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique au stade de la recherche ciblant la réduction de la pression intraoculaire.

Nicox est un groupe de 30 personnes dont le siège social se situe en France à Sophia-Antipolis et a un centre de recherche à Milan ainsi qu'un bureau de développement aux États-Unis en cours d'expansion. L'entreprise prévoit de passer à 34 personnes fin 2018.

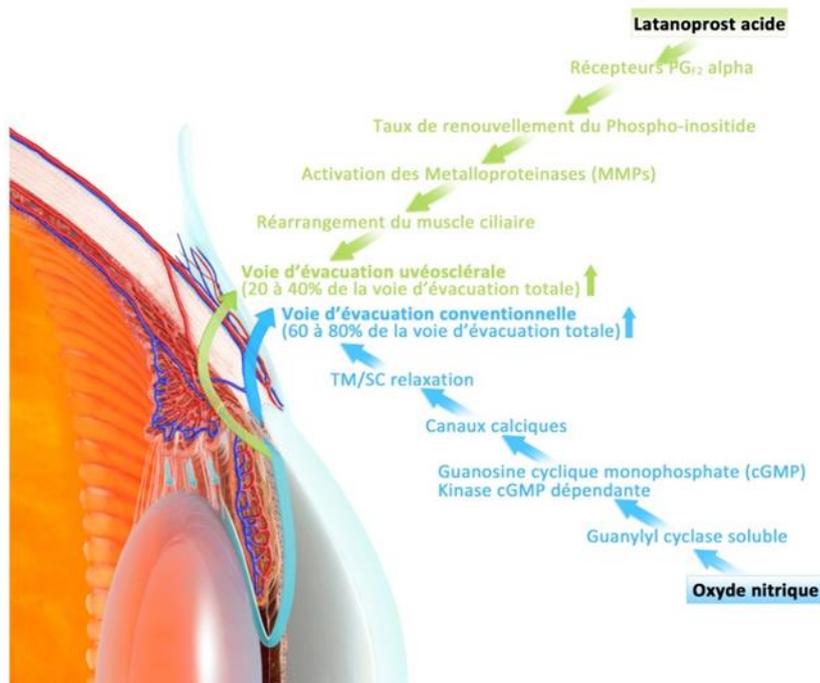
### 1.1 Définitions et aspects scientifiques

**Le glaucome :** Le glaucome est une maladie dégénérative du nerf optique qui entraîne une perte progressive de la vision commençant tout d'abord en périphérie et progressant graduellement vers le centre. Cette maladie est souvent associée à une pression intraoculaire (PIO) élevée qui comprime et dégrade les fibres du nerf optique et de la rétine. Cette augmentation de la pression intraoculaire se traduit soit par un dysfonctionnement de la sécrétion d'humeur aqueuse dans la partie postérieure de l'œil, soit par un dysfonctionnement de l'élimination de celle-ci. En effet, la pression intraoculaire est directement liée au volume d'humeur aqueuse contenue dans la chambre antérieure de l'œil. Elle est sécrétée par le corps ciliaire puis est ensuite résorbée dans l'angle irido-cornéen pour finir dans la circulation veineuse générale. La pression intraoculaire moyenne chez l'homme est d'environ 16mmHg (comprise entre 10 et 21mmHg). On la mesure à l'aide de tonomètre automatisé à jet d'air et est fonction de la rigidité de la cornée du patient. De plus, la PIO augmente avec l'âge. La perte de vision associée au glaucome est permanente et irréversible. Sans traitement, cette maladie peut mener jusqu'à la cécité du patient. C'est notamment une des causes les plus fréquentes de déficience visuelle.



*Schéma d'un œil*

Nicox a une plateforme de recherche de composés donneurs d'oxyde nitrique brevetés. L'oxyde nitrique (NO) est un gaz composé d'un atome d'oxygène et d'un atome d'azote qui possède des propriétés qui lui permettent de se dissoudre facilement à travers les membranes biologiques. Actuellement, les traitements ciblant le volume d'humeur aqueuse dans l'œil visent soit à diminuer la sécrétion d'humeur aqueuse soit à favoriser son élimination. L'oxyde nitrique, molécule endogène impliquée dans la signalisation cellulaire, joue un rôle fondamental en physiologie et fait l'objet d'un fort intérêt scientifique depuis ces dernières années. Le Prix Nobel a été octroyé aux principaux chercheurs pour la découverte des propriétés de l'oxyde nitrique en tant que molécule de signalisation. Les études ont démontré que l'administration topique ou systémique de donneurs d'oxyde nitrique classiques (nitroglycérine, isosorbide dinitrate) chez des patients réduit la pression intraoculaire (PIO), confortant ainsi le rôle de l'oxyde nitrique dans la régulation de la PIO. Ceci est particulièrement intéressant pour le traitement potentiel du glaucome, qui est souvent associé à une augmentation de la PIO et qui peut engendrer une cécité s'il n'est pas traité. Habituellement, le premier traitement administré aux patients est à base d'analogues de prostaglandine. Nicox développe ses produits à partir du NO afin de mettre au point des analogues de prostaglandines agissant sur les voies **primaires et secondaires** d'écoulement de l'humeur aqueuse afin de favoriser son élimination et donc une diminution de la pression intraoculaire chez le patient (Cf. schéma mécanisme d'action agissant sur les 2 voies d'écoulement de l'humeur aqueuse). Les prostaglandines sont des hormones produites par notre organisme et sont impliquées dans de nombreux phénomènes inflammatoires. Elles ont aussi la particularité d'abaisser la pression oculaire en favorisant l'élimination de l'humeur aqueuse et sont donc sources de nombreux traitements contre le glaucome.



*Mécanisme d'action de VYZULTA agissant sur les 2 voies d'écoulement de l'humeur aqueuse*

**Conjonctivites allergiques et inflammations :** Le terme de conjonctivite se réfère à une inflammation de la partie blanche de l'œil, la conjonctive. C'est une affection très fréquente qui a de nombreuses causes (infectieuses, allergiques, inflammatoires...), la plupart du temps sans trop de gravité, même si certaines peuvent être dramatiques sans traitement.

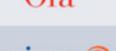
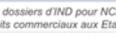
## 1.2 Mise sur le marché de nouveaux produits et développement de produits innovants

Bausch+ Lomb, le partenaire exclusif mondial de Nicox pour VYZULTA (traitement pour la réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire) commercialise le produit aux États-Unis depuis décembre 2017. ZERVIATE (traitement pour le prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques) a obtenu l'approbation de la FDA américaine en mai 2017 et devrait être lancé sur le marché américain pour la saison 2018 des allergies automnales par le partenaire américain de Nicox, Eyevance Pharmaceuticals LLC.

Nicox développe de nouvelles molécules pour le traitement du glaucome comprenant le NCX 470 qui est une molécule de première génération d'analogue de prostaglandine améliorée et pour lequel la soumission d'un dossier d'IND aux États-Unis est prévu au 3<sup>ème</sup> trimestre 2018 pour appuyer une étude clinique de phase 2 et le NCX 667, premier candidat médicament parmi une série des molécules donneuses de NO pures de nouvelle génération. De plus, la société développe le NCX 4280 pour la congestion oculaire matinale avec son partenaire ORA Inc aux États-Unis et, tout seul, le NCX 4251 pour le traitement de la blépharite, pour lequel la soumission d'un dossier d'IND aux États-Unis est prévu au 1<sup>er</sup> trimestre 2019 pour appuyer une étude clinique de phase 2.

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

# Portefeuille de thérapeutiques ophtalmiques de Nicox

Produits et candidats médicament/ Indications	Droits commerciaux	Recherche	Non clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Approbation	Commercialisé
<b>Glaucome</b>								
<b>YZULTA™</b> Solution ophtalmique de latanoprostène bunod, 0,024% Réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire		[Progression bar]						
<b>NCX 470<sup>2</sup></b> Solution ophtalmique d'un analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique Réduction de la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire		[Progression bar]						
<b>Donneurs d'oxyde nitrique purs de nouvelle génération</b> Réduction de la PIO		[Progression bar]						
<b>Nouvelles thérapeutiques combinant la libération d'oxyde nitrique avec d'autres mécanismes d'action sur l'écoulement primaire</b> Réduction de la PIO		[Progression bar]						
<b>Allergie, inflammation et irritation du segment antérieur de l'oeil</b>								
<b>ZERVIAE™<sup>3</sup></b> Solution ophtalmique de cétirizine, 0,24% Prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques		[Progression bar]						
<b>NCX 4280<sup>5</sup></b> Solution ophtalmique non divulguée Congestion oculaire matinale		[Progression bar]						
<b>NCX 4251<sup>2</sup></b> Formulation ophtalmique de propionate de fluticasone Episode aigu de la blépharite		[Progression bar]						

1. Une filiale de Valeant Pharmaceuticals, Inc. 2. Nicox prévoit de soumettre des dossiers d'IND pour NCX 470 et NCX 4251 qui, s'ils sont acceptés, permettraient d'initier immédiatement des études cliniques de phase 2 pour chacun d'eux.  
3. Précédemment nommé AC-170. 4. EyeVance a une licence exclusive des droits commerciaux aux Etats-Unis, Nicox possède les droits hors Etats-Unis 5. Précédemment nommé AC-120

## 2) Expertise de l'équipe

Nicox est dirigée par une équipe de professionnels très expérimentés apportant toute leur expertise de domaines différents, de la recherche au développement clinique à la gestion des affaires réglementaires et la communication. C'est donc avec une équipe expérimentée et variée que Nicox continue de croître et perdure depuis 1996.

### Equipe dirigeante :

- Michele Garufi** : Co-fondateur, Président -Directeur Général
- Michael Bergamini** : Vice-Président Exécutif, Chief Scientific Officer
- Sandrine Gestin** : VP, Finances
- Tomas Navratil** : VP, Head of Development
- Emmanuelle Pierry** : Directrice Senior des Affaires Juridiques
- Gavin Spencer** : Vice-Président Exécutif, Chief Business Officer

### Conseil d'administration :

Le conseil d'administration est formé de 7 membres dont Michele Garufi, Co-fondateur, Président-Directeur Général de Nicox.

- Michele Garufi** : Co-fondateur, Président et Directeur Général
- Adrienne GRAVES** : Ancien Président Directeur Général de Santen Inc.
- Les KAPLAN** : Ancien Directeur Général d'Acix Therapeutics, Inc.
- Luzi VON BIDDER** : Ancien Président d'Acino Holding AG – Ancien Président Directeur Général de Novartis Ophthalmics AG
- Jean-François LABBE** : Président Directeur Général, SpePharm Holding BV
- Birgit STATTIN NORINDER** : Ancien Président Directeur Général, Prolifix Ltd

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

-**Lauren Silvernail** : Directeur Financier et Administratif et Directeur du Business Development de Revance Therapeutics, Inc.

### 3) Contexte général

Le glaucome est une des principales causes de déficience visuelle. Selon l’OMS, 3,5% de la population mondiale entre 40 et 80 ans seraient affectés par les formes les plus courantes du glaucome. Le nombre estimé de personnes aveugles en raison d’un glaucome est de 4,5 millions et représente plus de 12% de la cécité mondiale. Les facteurs de risque primaire sont liés à l’individu et, au début de la maladie, à son âge et sa prédisposition génétique. L’incidence du glaucome augmente avec l’âge et l’ethnie du patient. Il est utile de rappeler que dans certains cas, il est difficile de diagnostiquer un glaucome (comme dans le cas des glaucomes dits à basse pression). D’autres facteurs comme un traumatisme brutal de l’œil, une infection intraoculaire ou une inflammation prolongée de l’œil peuvent entraîner la formation d’un glaucome. Le traitement contre le glaucome est donc un enjeu majeur pour le maintien de notre vision dans le futur.

Au niveau des traitements anti-allergiques, on recense plus de 75 millions de personnes atteintes de conjonctivites et sa prévalence est estimée entre 15% et 40% aux Etats-Unis (marché visé par Nicox).

### 4) Portefeuille, brevets et partenariats (Cf. tableau page 6)

*Traitement contre le glaucome :*

VYZULTA a été lancé et est commercialisé aux Etats-Unis depuis décembre 2017 par le partenaire exclusif mondial de Nicox, Bausch+Lomb (filiale de Valeant Pharmaceuticals International, Inc.), leader mondial de la santé oculaire. Il est important de souligner que VYZULTA est le **premier analogue de prostaglandine, approuvé par la FDA pour sa mise sur le marché, avec un mécanisme d’action double**, prostaglandine et oxyde nitrique. Lors de ses différentes phases d’étude clinique, VYZULTA a montré des résultats concluants et significatifs comparés aux produits déjà disponibles sur le marché. Bausch + Lomb détient les droits exclusifs mondiaux pour VYZULTA, qui a été approuvé par la FDA américaine en novembre 2017. Suite à cette approbation, Nicox a reçu de Bausch + Lomb un paiement de 17,5 millions \$ dont 15 millions \$ ont été versés à Pfizer selon les termes d’un précédent accord signé en 2009. En mars 2018, Nicox et Bausch + Lomb ont amendé le contrat signé en 2010. L’amendement prévoit qu’à compter du 1<sup>er</sup> 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. De plus, le montant des paiements d’étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb a été augmenté de 20 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 (*cette information annoncée le 14 mars dernier par voie de communiqué de presse n’a pas été donnée lors de la réunion du 5 mars*).

## Licence exclusive mondiale accordée à Bausch + Lomb

<b>Paiements d'étape</b>	<b>Jusqu'à 165 millions \$<sup>1,2</sup> incluant un paiement d'étape de 20 millions \$ (5 millions \$ net après paiement dû à Pfizer<sup>3</sup>) sur les ventes annuelles atteignant 100 millions \$ Majorité des paiements restants basés sur la réalisation des objectifs de ventes</b>
<b>Redevances</b>	<b>10% à 16%<sup>4</sup> (6% à 12% net des paiements dus à Pfizer<sup>5</sup>) sur les ventes mondiales</b>
<b>Exclusivité</b>	<b>Possible prolongation du brevet américain de 2025 à 2030<sup>6</sup></b>

1. Selon les termes de l'amendement du contrat signé en mars 2018, paiements d'étape potentiels dus à Nicox par Bausch + Lomb augmentés de 20 millions de dollars  
2. 15 millions de dollars liés au développement d'un produit combiné comprenant le latanoprostène bunod. Paiements d'étapes relatifs aux approbations réglementaires, à la réalisation des objectifs de ventes et aux futurs développements  
3. Selon les termes du contrat signé par Nicox avec Pfizer en août 2009 par lequel Nicox a récupéré les droits sur le latanoprostène bunod. Aucun autre paiement d'étape dû à Pfizer  
4. Selon les termes de l'amendement du contrat signé en mars 2018, augmentation des redevances initialement de 10% à 15%  
5. Net de redevance dû à Pfizer selon les termes du contrat signé par Nicox avec Pfizer en 2009  
6. Estimation interne sur la base de la date d'expiration du brevet en 2025  
VYZULTA et BAUSCH + LOMB sont des marques déposées de Bausch & Lomb Incorporated ou de ses filiales. Tous les autres noms de produits ou de spécialité sont des marques déposées

Deux autres candidats médicaments sont en cours de développement dans le glaucome :

- NCX 470 (**brevet américain jusqu'en 2029 avec prolongation possible de 5ans**), un analogue de la prostaglandine bimatoprost donneur d'oxyde nitrique ayant démontré une meilleure efficacité que celle du bimatoprost dans des modèles non cliniques (effet du traitement avec NCX 470 sur la diminution de la PIO jusqu'à 3,5 mmHg supérieur au bimatoprost) et qui pourrait montrer une efficacité en clinique supérieure à celle de VYZULTA. Nicox possède tous les droits sur cette molécule et prévoit de soumettre un dossier d'IND aux Etats-Unis au 3<sup>ème</sup> trimestre 2018 pour réaliser une étude clinique de phase 2.

- NCX 667, un donneur d'oxyde nitrique pur, ayant démontré *in vivo*, une optimisation des effets de la libération de NO sur la diminution de la PIO. Plusieurs composés de ce type sont en cours d'évaluation en recherche.

### Autres développements

Des collaborations exploratoires avec pSivida Corp et Re-Vana Therapeutics sont en cours pour développer des formes à libération prolongée de composés donneurs de NO pour réduire la PIO. Les tests concernent des molécules appartenant exclusivement à Nicox.

### Traitements allergiques et inflammatoires :

Nicox a licencié ZERVIAE aux Etats-Unis à Eyevance Pharmaceuticals en septembre 2017 qui prévoit une mise sur le marché aux États-Unis pour la saison 2018 des allergies automnales. ZERVIAE est la **première formulation topique oculaire** de la cétirizine, l'actif principe du Zyrtec, indiquée pour le traitement du prurit oculaire associé aux conjonctivites allergiques. L'avantage de ce partenariat est que l'équipe d'Eyevance a une très forte expertise dans ce domaine et que la société est soutenue par un groupe d'investissement spécialisé et expérimenté aux Etats-Unis dans le secteur des organisations de marketing pharmaceutique. Nicox a reçu un paiement initial non remboursable de 6 millions \$ à la signature de l'accord.

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

Paiements d'étape	Jusqu'à 5 millions \$ liés à des objectifs de fabrication de court terme <sup>3</sup> et 37,5 millions \$ de potentiel paiements d'étape liés aux futures ventes (dont 30 millions \$ conditionnés à l'atteinte d'objectifs de vente de 100 millions \$ et au-delà)
Redevances	8% à 15% liés aux futures ventes nettes de ZERVATE
Exclusivité	Protection par des brevets américains jusqu'en 2030 et 2032 et par des brevets japonais jusqu'en 2030

Deux autres programmes sont en cours de développement :

- NCX 4251 (**brevet américain récemment déposé avec protection jusqu'en 2033**), est une nouvelle formulation brevetée de propionate de fluticasone pour le traitement des épisodes aigus de la blépharite. Solution innovante développée par Nicox, ce produit sera administré sous forme d'application topique à l'aide d'un bâtonnet applicateur afin de réduire le risque de contact oculaire et de pénétration du médicament dans la cornée. Nicox conduit des études de formulation et des études non cliniques pré-IND et sous réserve de leurs succès, prévoit actuellement de soumettre un dossier d'IND auprès de la FDA américaine au 1<sup>er</sup> trimestre 2019 pour réaliser une étude clinique de phase 2.

- NCX 4280 (**brevet américain protégé jusqu'en 2030**), est une solution ophtalmique ciblant la congestion oculaire matinale. Il est développé en partenariat avec Ora, société internationale leader dans le domaine de la recherche clinique en ophtalmologie. Au cours d'une première étude de phase 2, des résultats significatifs ont démontré une diminution du gonflement matinal des paupières.

La société a signé avec Fera Pharmaceuticals un contrat de licence exclusive pour le développement et la commercialisation du naproxcinod de Nicox aux États-Unis. Le naproxcinod est un anti-inflammatoire de type CINOD (Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Nicox conserve tous les droits relatifs au naproxcinod en dehors des États-Unis. Si le naproxcinod est approuvé et commercialisé, Nicox percevrait des redevances significatives pour soutenir le développement de son portefeuille en ophtalmologie.

## 5) Marchés et objectifs commerciaux

Le traitement du glaucome repose sur l'administration régulière (une, deux ou trois fois par jour selon les produits) de collyres. Les collyres indiqués dans le traitement du glaucome agissent en diminuant la production d'humeur aqueuse et/ou en augmentant son élimination. Le choix du collyre se fait en tenant compte des contre-indications (autres maladies du patient) et des effets indésirables observés.

Aujourd'hui, il existe différents types de traitements :

- *Les collyres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique*

L'anhydrase carbonique est une enzyme présente dans de nombreux tissus, y compris l'œil. Elle est active dans la sécrétion d'humeur aqueuse. Les collyres contenant des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique réduisent de façon importante la formation de l'humeur aqueuse.

---

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

#### *-Les collyres bêtabloquants*

Les collyres bêtabloquants agissent en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse. Ils sont très souvent prescrits en premier lieu dans le glaucome en raison de leur efficacité et de leurs faibles risques.

#### *-Les associations d'antiglaucomeux*

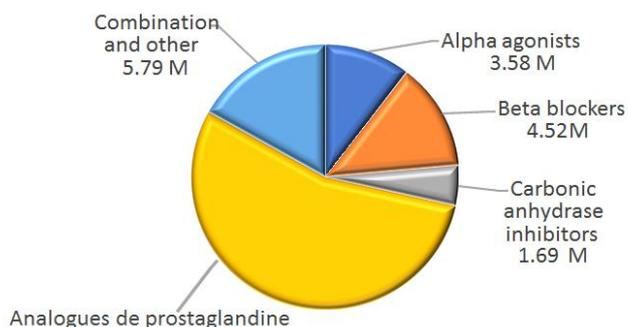
Des collyres associant deux médicaments anti-glaucomeux peuvent être prescrits en cas d'échec d'un anti-glaucomeux seul (bêtabloquant ou analogue des prostaglandines). Ces collyres permettent ainsi d'instiller plusieurs substances sans multiplier le nombre d'instillation, ce qui peut faciliter le suivi du traitement. Il est important de souligner que 20% à 40% des patients ont recours à ce type de traitement.

#### *-Les collyres analogues des prostaglandines*

Les prostaglandines sont des hormones produites par de nombreux organes. Dans l'œil, les analogues de prostaglandines (substances qui ont une structure proche des prostaglandines naturelles) augmentent l'élimination de l'humeur aqueuse. Comme les collyres bêtabloquants, ces collyres sont souvent prescrits en premier en raison de leur efficacité et de leurs faibles risques.

Le marché du glaucome est évalué à 5,1 milliards \$ dans le monde dont 2,6 milliards \$ aux États-Unis seuls, dont 1,4 Mds \$ pour les analogues de prostaglandines (chiffres officiels de l'*IMS Health Analytics* de 2016). On recense plus de 34,5 millions de prescriptions, dont 18,8 millions (soit 54% de part du marché) pour les analogues de prostaglandines. Le coût moyen public d'un traitement avec VYZULTA pour le glaucome aux États-Unis est de 190 \$ par mois. Avec ses résultats probants en phase 3, VYZULTA a pour ambition de s'imposer parmi les leaders sur le marché des analogues de prostaglandines. A titre de comparaison, le Lumigan, sans apport de nouveauté sur son produit après 12 ans de commercialisation, génère plus de 500 millions \$ par an ; tout comme le Xalatan, leader sur ce marché, qui est maintenant un générique.

## 34,5 millions de prescriptions annuelles<sup>1</sup>



- **Analogues de prostaglandine = 18,8 millions de prescriptions**
- **54% du volume total de prescriptions du marché du glaucome**

1. IMS Health Analytics 2016 reported sales and TRx (Total Prescriptions)

### Marché du glaucome aux Etats-Unis par type de traitement

Au niveau du marché des traitements oculaires topiques anti-allergiques ( **dans lequel se positionne ZERVIAE** ), on recense plus de 75 millions de personnes souffrant de conjonctivite allergique aux Etats-Unis. Et sur l'ensemble des prescriptions, 80% concernent les médicaments de spécialité. Le marché est évalué à 700 millions \$ par an (chiffres officiels de l'*IMS Health Analytics*).

Pour les traitements contre la blépharite (**développement du NCX 4251**), aucun médicament n'a été approuvé par la FDA. Il y a donc un besoin médical réel et une éventuelle place de leadership sur le marché dans ce domaine. Actuellement, le marché sur les traitements de références (stéroïdes, antibiotiques...) est évalué à plus de 500 millions \$ (chiffre officiel de l'*IMS Health Analytics*). La blépharite est une affection caractérisée par une rougeur et un gonflement du bord des paupières. En moyenne celle-ci est diagnostiquée chez 44% des patients reçus par des professionnels de santé.

Enfin, avec NCX 4280, Nicox prévoit, dans le cadre de son partenariat (accord de sous-licence) avec Ora Inc., un chiffre d'affaire potentiel de 10 millions \$ liés à l'approbation de l'autorisation de mise sur le marché et 12,5% sur l'ensemble des revenus perçus par Ora Inc.

### 6) Nicox sur le plan financier et activités futures

Nicox est une société cotée sur Euronext (COX) depuis novembre 1999. Le nombre de ses actions s'élève à environ 29.5 millions.

A la fin décembre 2017, la perte nette du Groupe s'élève à 3,6 millions € contre 19,0 millions € à la fin décembre 2016. Cette perte nette estimée inclut les opérations commerciales européennes traitées comme des activités abandonnées depuis leur transfert en août 2016.

---

Ce document est la propriété exclusive de Biotech Agora et ne saurait être utilisé, reproduit, publié, représenté, transmis ou divulgué sans son accord préalable et explicite.

Le Groupe disposait d'une trésorerie de 41,4 millions € à la fin décembre 2017 contre 28,9 millions € à la fin décembre 2016.

Le chiffre d'affaires net pour 2017 s'est élevé à 2,3 millions € et comprend exclusivement le paiement d'étape conditionné à l'approbation par la FDA américaine de VYZULTA au second semestre 2017 ainsi que des redevances déduction faite d'un paiement d'étape et de redevances versés par Nicox à PFIZER au titre d'un précédent contrat signé en 2009. Le paiement initial non remboursable reçu d'EYEVANCE n'a pas été immédiatement reconnu en chiffre d'affaires conformément aux principes comptables IFRS. Les charges opérationnelles s'élèvent pour la période à 20,8 millions € contre 21,3 millions € en 2016.



**Prochaines étapes clés**  
Revenus commerciaux récurrents et deux programmes cliniques

**VYZULTA™**  
Redevances sur les ventes effectuées par le partenaire Bausch + Lomb

**ZERVIAE™**  
Lancement commercial aux Etats-Unis par le partenaire Eyevance prévu pour la saison des allergies automnales 2018 et nouveaux accords de licence dans d'autres pays

**NCX 470**  
Soumission d'un dossier d'IND aux Etats-Unis prévue au 3<sup>ème</sup> trimestre 2018<sup>1</sup> pour appuyer une étude de phase 2

**NCX 4251**  
Soumission d'un dossier d'IND aux Etats-Unis prévue au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2019<sup>2</sup> pour appuyer une étude de phase 2

1. Sous réserve du succès des études non cliniques pré-IND  
2. Sous réserve des études de formulation et des études non cliniques pré-IND

## 7) Questions et échanges avec les investisseurs

### Quel est le coût de développement du NCX 470 ?

Le coût de développement du NCX 470 pour la phase 2 devrait être de 8 millions à Nicox.

### Quel est l'intérêt d'avoir un centre de développement aux Etats-Unis pour Nicox ?

Les États-Unis représentent la plus grosse part du marché en ophtalmologie, notamment dans le domaine du glaucome. Nicox a donc choisi de renforcer son bureau de développement aux Etats-Unis pour faire valider par la FDA ses futurs produits, NCX 470 et NCX 4251, qui sont en cours de développement clinique.

### Quels sont les contours de l'accord avec Bausch+Lomb et du retard pris pour la commercialisation du VYZULTA ?

L'accord a été signé en 2010. En 2014, l'étude de la phase 3 s'est conclue avec les résultats escomptés. Le développement de VYZULTA a donc été rapide. La demande d'autorisation de mise sur le marché a été faite dans les temps. Cependant, des observations de la FDA au niveau de l'usine de production de Bausch + Lomb (pour des raisons liées au bon respect des pratiques cGMP et qui n'ont rien à voir avec la molécule) ont retardé la commercialisation du produit de 16 mois. Bausch + Lomb détient les droits commerciaux exclusifs mondiaux de VYZULTA. Pour l'Europe, il y a un programme qui n'est pas encore défini. Des négociations par notre partenaire sont en cours au Japon avec plusieurs partenaires commerciaux locaux pour augmenter la force de vente du produit sur ce territoire.

### Questions concernant la stratégie de Nicox avec son pipeline

Nicox est une société cotée en bourse (Euronext). Le développement des biotechnologies comporte évidemment des risques. Nicox suit un modèle qui va lui permettre d'augmenter sa valeur d'ici 2022 grâce à NCX 470 et NCX 4251, deux candidats médicaments à fort potentiel de la société. Nicox ayant de fortes convictions sur la base des résultats précliniques, a refusé de vendre à ce stade ses candidats médicaments à l'industrie. L'étude de phase 2 pour le NCX 470 devrait débuter au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre 2018, sous réserve de l'approbation du dossier d'IND, et les résultats attendus 12 mois plus tard.

Dans le monde de la biotechnologie, de nombreuses sociétés ont été rachetées pour des centaines de millions et parfois des milliards d'euros alors qu'elles n'étaient pas rentables. Ceci grâce à la valeur de leur portefeuille de produits brevetés. Aujourd'hui, Nicox a vu VYZULTA mis sur le marché, attend la mise sur le marché de ZERVIAE par le partenaire Eyevance d'ici fin 2018 et potentiellement des partenariats pour ZERVIAE en dehors des Etats-Unis. De plus Nicox possède un portefeuille de molécules thérapeutiques à fort potentiel dont la propriété est détenue par Nicox.

### Comment Nicox compte assurer sur le plan financier le développement de ses nouvelles molécules ?

Avec les redevances générées par les ventes de VYZULTA et ZERVIAE ainsi que la trésorerie actuelle (déclarée au 31/12/2017) qui s'élève à 41 millions €, Nicox est assurée d'avoir la trésorerie pour poursuivre le développement de ses molécules sur les 2 prochaines années.

### Question sur la possibilité d'une concurrence entre VYZULTA et NCX 470

Il n'y a pas de restriction sur la commercialisation du NCX 470 vis-à-vis de Bausch + Lomb (concurrent potentiel de VYZULTA). De plus, NCX 470 et VYZULTA ne seront pas prescrits de la même manière. NCX 470 dont l'activité est plus grande (mais avec éventuellement davantage d'effets secondaires sur le patient) sera prescrit pour des patients moins réactifs au VYZULTA. La question de la concurrence entre les deux produits n'est donc pas un problème pour Nicox. Il existe différentes solutions pour traiter le glaucome avec des stratégies médicamenteuses diverses.

Question concernant ZERVIATE

ZERVIATE possède un brevet de formulation et d'utilisation en ophtalmologie aux Etats-Unis, en Europe et au Japon.

Question sur la cotation en bourse

Nicox a déclaré que la cotation au Nasdaq fait partie de ses projets futurs mais aucune information ne peut être donnée.

---

**Soirée du 05 Mars 2018 de Nicox**

Evénement de BIOTECH AGORA

[www.biotech-agera.com](http://www.biotech-agera.com)

**Contact Biotech Agora:**

Thierry de Catheu, président et cofondateur de Biotech Agora  
decatheu@biotech-agera.com  
Tél : +33(0) 73 31 24 84

**Contact Presse de Biotech Agora:**

Gilles Petitot, Directeur et fondateur d'Acorelis  
gilles.petitot@acorelis.com  
[www.acorelis.com/](http://www.acorelis.com/)

**Contact Relations investisseurs Nicox :**

Irène Lalande, Corporate Communication and Investor Relations Manager  
Communications@nicox.com