

NICOX SA
Société anonyme au capital de 43 251 132 euros
Siège social : Drakkar D - 2405, route des Dolines, 06560 Valbonne Sophia Antipolis
403 942 642 R.C.S. Grasse

SECOND AMENDEMENT AU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021



Cet amendement au document d'enregistrement universel a été déposé le 22 novembre 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.

Conformément à l'article 19 du règlement (UE) n°2017/1129, le présent amendement (l'« **Amendement N°2** ») met à jour (i) le document d'enregistrement universel, déposé auprès de l'AMF le 29 avril 2022 sous le numéro D. 22-0392 (le « **Document d'Enregistrement Universel 2021** »), tel que modifié par le premier amendement au Document d'Enregistrement Universel 2021, déposé auprès de l'AMF le 19 mai 2022 sous le numéro D. 22-0392-A01 (l'« **Amendement N°1** ») et (ii) les rubriques nécessaires conformément à la réglementation. Le présent Amendement N°2 doit être lu conjointement avec le Document d'Enregistrement Universel 2021 et l'Amendement N°1.

Une table de correspondance est fournie en annexe I du présent Amendement N°2 afin de faciliter la lecture des informations incorporées par référence et des informations mises à jour ou modifiées.

Dans l'Amendement N°2, les termes « **Nicox** » ou la « **Société** » désignent Nicox SA.

Des exemplaires du Document d'Enregistrement Universel, de l'Amendement N°1 et de l'Amendement N°2, sont disponibles sans frais au siège social de la Société, Drakkar D – 2405, route des Dolines, 06560 à Valbonne Sophia Antipolis, sur le site Internet de la Société (www.nicox.com), ainsi que sur le site Internet de l'AMF (www.amf-france.org).

Il est précisé que les informations figurant sur le site Internet de la Société ne font pas partie du présent Amendement N°2, à l'exception de celles expressément incorporées par référence dans le présent Amendement N°2. A ce titre, ces informations n'ont été ni examinées ni approuvées par l'AMF.

REMARQUES GÉNÉRALES

Le présent Amendement N°2 a pour objet de mettre à jour le Document d'Enregistrement Universel 2021, tel que modifié par l'Amendement N°1, dans le cadre d'une augmentation de capital avec suppression du droit préférentiel de souscription au profit de catégories de personnes d'un montant brut, prime d'émission incluse, de 10 000 001,36 euros par émission de 6 849 316 actions nouvelles d'une valeur nominale de 1 euro chacune (les « **Actions Nouvelles** ») assorties de 6 849 316 bons de souscription d'actions de la Société (les « **BSA** »), ensemble avec les Actions Nouvelles, les « **ABSA** ») à souscrire en numéraire au prix unitaire de 1,46 euros (l'« **Émission** »), à l'occasion de l'admission aux négociations sur le marché réglementé d'Euronext à Paris (« **Euronext Paris** ») :

- de 6 849 316 Actions Nouvelles, d'une valeur nominale de 1 euro ; et
- d'un maximum de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles, d'une valeur nominale unitaire de 1 euro, en cas d'exercice en totalité des BSA, au prix unitaire de 1,70 euros.

SOMMAIRE

1.	PERSONNE RESPONSABLE, INFORMATIONS PROVENANT DE TIERS, RAPPORTS D'EXPERTS.....	5
1.1	Responsable de l'Amendement N°2	5
1.2	Attestation du responsable de l'Amendement N°2	5
1.3	Informations provenant de tiers, déclarations d'experts et déclarations d'intérêts	5
2.	FACTEURS DE RISQUES (MISE À JOUR DE la SECTION 3.1.1 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)	5
3.	ÉVÈNEMENTS IMPORTANTS DEPUIS LA PUBLICATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021 (MISE À JOUR DE LA SECTION 5.4 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)	10
4.	PORTEFEUILLE DE LA SOCIÉTÉ (MISE À JOUR DE LA SECTION 5.1.4 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)	13
5.	TRÉSORERIE ET CAPITAUX (Mise À JOUR DE LA SECTION 8.1 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)	14
6.	COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE (MISE À JOUR DE LA SECTION 12.1 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021).....	15
7.	PRINCIPAUX ACTIONNAIRES (MISE À JOUR DE LA SECTION 16 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)	22
8.	DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES (MISE À JOUR DE LA SECTION 18.2 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)	23
9.	INCORPORATION PAR RÉFÉRENCE DU RAPPORT SEMESTRIEL FINANCIER ET D'ACTIVITÉ	23
10.	PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE (MISE À JOUR DE LA SECTION 18.7 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021).....	23
11.	INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES (MISE À JOUR DE LA SECTION 19 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)	24
11.1	Capital social (mise à jour de la Section 19.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2020)	24
11.2	Historique du capital social (mise à jour de la Section 19.1.7 du Document d'Enregistrement Universel 2021).....	25

11.3	Marché des titres de la Société (mise à jour de la Section 19.2.10 du Document d'Enregistrement Universel 2021).....	29
11.4	Synthèse des instruments dilutifs (mise à jour de la Section 19.3 du Document d'Enregistrement Universel 2021).....	29
11.5	Délégations d'augmentation de capital en cours de validité (mise à jour de la Section 19.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021).....	30
12.	DOCUMENTS DISPONIBLES	33

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

1.1 Responsable de l'Amendement N°2

Monsieur Andreas Segerros, Directeur Général de Nicox SA.

1.2 Attestation du responsable de l'Amendement N°2

J'atteste que les informations contenues dans le présent Amendement N°2 au Document d'Enregistrement Universel 2021 sont, à ma connaissance, conformes à la réalité et ne comportent pas d'omission de nature à en altérer la portée.

Le 22 novembre 2022

Andreas Segerros

Directeur Général

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

Non applicable.

2. FACTEURS DE RISQUES (MISE À JOUR DE LA SECTION 3.1.1 ET DE LA SECTION 3.2.1 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

2.1 Mise à jour de la Section 3.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques liés à la consommation de trésorerie »

La Section 3.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques liés à la consommation de trésorerie » est mise à jour comme suit :

Les trois premiers paragraphes sont mis à jour et se lisent désormais ainsi :

« Au 30 septembre 2022, le groupe Nicox disposait d'une trésorerie et d'équivalents de trésorerie de 25,6 millions d'euros contre 42 millions d'euros au 31 décembre 2021 et 31,6 millions d'euros au 30 juin 2022.

Nicox a procédé à une revue spécifique de son risque de liquidité et considère, à la date du présent Amendement N°2, que la Société a un fonds de roulement net suffisant pour faire face à ses besoins de trésorerie jusqu'à la mi-novembre 2023, sur la base du seul développement du NCX 470. Le produit de l'Émission (sous condition de règlement-livraison) estimé à environ 10,0 millions d'euros et l'extension de la période de six mois supplémentaires durant laquelle seuls les intérêts de la dette existante de Kreos seront payés (la Société ayant exercé l'option permettant de reporter le remboursement du capital dû pour la période du 1er août 2023 au 1er janvier 2024 d'un montant de 2,1 millions d'euros) devrait permettre à la Société de prolonger l'horizon de liquidité jusqu'à mi-mai 2024. La Société prévoit que l'étude Denali sera achevée en 2025, par conséquent, la Société aura besoin de financements additionnels pour achever cette étude.

Outre les frais de fonctionnement de la Société, Nicox anticipe des besoins importants en capitaux pour mener à bien les projets suivants :

- le programme de développement du NCX 470 (un nouveau collyre bimatoprost 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 ;*
- des activités précliniques étudiant le mécanisme d'action du NCX 470, notamment sur la rétine ;*
- des études cliniques visant à démontrer le mécanisme d'action double et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine »*

Le reste de la Section 3.1.1 demeure inchangé.

2.2 Mise à jour de la Section 3.1.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques liés aux engagements prévus dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital »

La Section 3.1.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques liés aux engagements prévus dans le cadre de l'emprunt obligataire souscrit auprès de Kreos Capital » est modifiée et mise à jour comme suit :

« Nicox a conclu avec Kreos Capital un contrat de financement d'un montant de 20 millions d'euros, structuré en 3 tranches d'obligations garanties de premier rang, la deuxième tranche étant divisée en deux sous-tranches. La première tranche de 8 millions d'euros a été versée le 1^{er} février 2019, la première sous-tranche d'un montant de 4 millions d'euros a été versée le 1^{er} novembre 2019, la seconde sous-tranche de 3 millions d'euros et la dernière tranche de 5 millions d'euros ont été appelées le 12 décembre 2019 et versées le 2 janvier 2020. En janvier 2021, Nicox a amendé l'accord de financement obligataire avec Kreos Capital pour introduire une période supplémentaire d'une année, à compter du 1^{er} février 2021, durant laquelle le remboursement sera limité aux seuls intérêts portant sur le principal restant dû et pour étendre la durée du prêt de 6 mois jusqu'en juillet 2024. Ce report concerne les trois tranches de l'emprunt qui seront dès lors remboursées selon le même calendrier de paiement. 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. A cette date, le montant du capital restant dû s'élevait à 16,9 millions, montant qui incluait 0,6 million d'euros prépayés lors de l'appel des tranches. Ces 0,6 million correspondent aux dernières échéances de paiement du capital pour chacune des tranches appelées. Par cet amendement, la période durant laquelle seuls les intérêts sont payés a été étendue de 18 mois jusqu'en juillet 2023 (contre janvier 2022 précédemment) et la date d'échéance du prêt a été reportée de 18 mois jusqu'au 1^{er} janvier 2026. De plus, la Société a exercé l'option lui permettant 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, l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 ayant atteint son critère d'évaluation principal de non-infériorité par rapport au latanoprost avant le 1^{er} juillet 2023. Cette extension permettra de reporter le remboursement du capital dû pour la période du 1^{er} août 2023 au 1^{er} janvier 2024 d'un montant de 2,1 millions d'euros. Le remboursement s'effectuera de février 2024 à juillet 2026. 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 de 9,25 % reste inchangé. En échange de l'extension de

la période de remboursement de 18 mois supplémentaire de paiement des seuls intérêts sur le « prêt à terme », 3 millions d'euros du capital restant avant l'amendement ont été émis sous forme d'obligations convertibles (le « Prêt Convertible »). Ce prêt convertible est à échéance du 1^{er} janvier 2026, avec le même taux d'intérêt de 9,25 % par an, payable en numéraire. Le Prêt Convertible est garanti par les sûretés en place pour le Prêt à Terme. Cette partie de la dette peut être convertie en actions à la discrétion de Kreos à tout moment (après une période initiale de 60 jours) et ce jusqu'à la date d'échéance du 1^{er} janvier 2026. Le prix de conversion est de 3,67 euros. Si Kreos n'a pas converti les obligations à l'échéance du Prêt Convertible, le montant total du Prêt Convertible sera alors intégralement dû en un seul versement. Si Kreos convertit les obligations, les actionnaires existants s'en trouveraient dilués. Comme pour le prêt convertible ci-dessus décrit, l'option d'extension de l'échéance du prêt s'applique également aux obligations convertibles et portera la date de leur exigibilité au 1^{er} juillet 2026 au lieu du 1^{er} janvier 2026. Le taux d'intérêt de 9.25% restera inchangé et les intérêts seront dus jusqu'à l'échéance du 1^{er} juillet 2026.

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 %, pour 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 intérêts compris. Comme pour le prêt convertible et les obligations convertibles ci-dessus décrit, l'option d'extension de l'échéance du prêt s'applique également aux obligations non convertibles et pourrait porter la date de leur exigibilité au 1^{er} juillet 2026 au lieu du 1^{er} janvier 2026. Le taux d'intérêt de 9,25% reste inchangé et les intérêts sont dus jusqu'à l'échéance du 1^{er} juillet 2026 si la société décidait d'exercer cette option.

La période de paiement des seuls intérêts, ainsi que l'option de prolonger ce paiement, s'appliquent à l'emprunt Kreos dans son ensemble. L'option d'extension du prêt de six mois supplémentaires entraînera un paiement d'intérêts additionnel de 0,8 million d'euros en 2026.

Le contrat prévoit divers cas de déchéance du terme de l'emprunt, en particulier la violation d'une obligation matérielle du contrat telle que le paiement des sommes dues ou le défaut de transmission d'informations financières ; le défaut de paiement d'une dette supérieure à € 150.000 ; l'ouverture d'une procédure judiciaire ou une cessation d'activité. Dans les cas de déchéance du terme prévus au contrat, les sommes dues au titre de l'emprunt deviendraient immédiatement remboursables et, à défaut de paiement, Kreos pourrait réaliser les sûretés. Il ne peut être garanti que Nicox disposera alors des ressources nécessaires pour faire face à un remboursement anticipé de l'emprunt souscrit.

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

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

Au 30 juin 2022, le nominal, la valeur comptable et l'échéancier se décomposent comme suit :

	Nominal au 30 juin 2022 (en milliers d'euros)	Valeur comptable au 30 juin 2022 (en milliers d'euros)
Prêt à Terme	11 871	11 741,0
Prêt Convertible	3 300	3 274,0
Obligations non Convertibles*	1 787	3 652,0
Total	16 957,8	18 667,0

* la valeur comptable inclut la prime due à l'échéance pour garantir à Kreos un retour sur investissement de 1.75 x le nominal intérêts inclus.

Echéancier au 30/06/2022 avec exercice de l'option d'extension de 6 mois supplémentaires

Echéances (en milliers d'euros)	Prêt à Terme	Prêt Convertible*	Obligations non convertibles	Total (en milliers d'euros)
du 01/07/2022 au 31/12/2022	549,0	152,6	82,7	784,3
2023	1 098,0	305,3	165,3	1 568,6
2024	4 945,9	305,3	165,3	5 416,5
2025	5 295,7	305,3	165,3	5 766,3
2026	3 055,7	178,1	4 336,6	7 570,4

* 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 en 2026 soit 3,3 millions d'euros additionnels en sus des intérêts mentionnés dans l'échéancier ci-dessus. »

2.3 Mise à jour de la Section 3.2.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au NCX 470 et au NCX 4251 dont le développement ne peut pas être garanti »

La Section 3.2.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au NCX 470 et au NCX 4251 dont le développement ne peut pas être garanti » est mise à jour comme suit :

Les paragraphes ci-dessous sont ajoutés à la Section 3.2.1 :

« Au second semestre 2021, Nicox a annoncé que l'étude clinique de phase 2 Mississippi n'a pas atteint son critère d'évaluation principal dans l'indication thérapeutique de la blépharite. Toutefois, les résultats d'une analyse post hoc ont suggéré 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. 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. Nicox a revu intégralement son plan de développement pour le NCX 4251 en conséquence de la décision de changement d'indication thérapeutique, ce qui a entraîné une dépréciation de cet actif d'un montant de 15 078 000 euros. Cette dépréciation résultait 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. Au premier semestre 2022, la Société a décidé d'arrêter le développement en interne du produit et de chercher un partenaire pour développer ce produit pour le marché américain, le plan de développement de NCX 4251 n'étant pas financé. Cette décision a eu pour conséquence, la comptabilisation d'une dépréciation complémentaire

de 11 029 000 euros ramenant la valeur nette comptable du NCX 4251 à zéro aux États-Unis en raison des surcoûts et des délais subséquents au changement d'indication, suivi de la décision de licencier le produit.

Le NCX 4251 est licencié en Chine à Ocumension Therapeutics. En dehors de ce territoire, la Société recherche des partenariats pour développer le NCX 4251 dans la sécheresse oculaire suite à une réunion avec la FDA américaine et à des résultats post hoc positifs concernant la sécheresse oculaire dans l'étude Mississippi de phase 2b qui n'a pas atteint son critère d'évaluation principal dans la blépharite.

Dans le cas où Ocumension développerait le NCX 4251 pour une indication différente, cela pourrait nécessiter des données cliniques et/ou non cliniques supplémentaires, ou un développement pharmaceutique.

Dans l'hypothèse où la Société ne trouverait pas de partenaire pour faire avancer le développement du NCX 4251 en dehors de la Chine, et ne serait pas en mesure de financer elle-même le développement, il existe un risque que le développement du NCX 4251 en dehors de la Chine soit retardé ou arrêté.

La Société a annoncé avoir complété l'étude Mont Blanc, première de ses deux études de phase 3 clinique sur le NCX470 le 31 octobre 2022. Le 7 novembre 2022, la Société a annoncé son intention de trouver un partenaire commercial aux Etats-Unis et au Japon pour NCX 470 et a annoncé en septembre 2022 son intention de trouver un partenaire pour poursuivre le développement de NCX 4251 aux Etats-Unis. Ces décisions pourraient entraîner des revenus futurs attendus inférieurs à ceux que la Société aurait pu espérer si ces produits avaient été commercialisés directement et par conséquent affecter la valeur recouvrable du goodwill reconnu au bilan. »

Le reste de la Section 3.2.1 demeure inchangé.

2.4 Mise à jour de la Section 3.2.10 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au ZERVIAE »

La Section 3.2.10 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Risques spécifiques liés au ZERVIAE » est mise à jour comme suit :

Le paragraphe ci-dessous est ajouté à la Section 3.2.10 à la suite du paragraphe « 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 ZERVIAE. » :

« Le marché américain des antiallergiques évolue avec de nombreux produits concurrents passant de la prescription à la vente libre (sans ordonnance), 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 ZERVIAE 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 ZERVIAE. Suite à cette dépréciation de valeur aux Etats-Unis, la valeur nette comptable résiduelle de ZERVIAE, s'élevant à 26 000 000 euros, correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été licenciés au partenaire Ocumension. En cas de circonstances défavorables, de nouvelles dépréciations de la valeur résiduelle du ZERVIAE ne peuvent être exclues. »

Le reste de la Section 3.2.10 demeure inchangé.

3. ÉVÈNEMENTS IMPORTANTS DEPUIS LA PUBLICATION DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021 (MISE À JOUR DE LA SECTION 5.4 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

Les communiqués antérieurs au 1^{er} juillet 2022 sont intégrés dans le rapport semestriel financier et d'activité au 30 juin 2022 qui a été incorporé par référence.

7 juillet 2022 [Nicox : Publication de nouvelles données sur le NCX 470 montrant des améliorations de l'hémodynamique oculaire et de la physiologie des cellules rétinienne](#)

Nicox a annoncé la publication de résultats d'études portant sur les effets bénéfiques du NCX 470 dans un modèle non clinique de lésions d'ischémie/reperfusion induites par l'endothéline-1 (ET-1) de la tête du nerf optique et de la rétine dans une revue à comité de lecture, le *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*.

20 juillet 2022 [Nicox : Résumé financier et point d'activité du deuxième trimestre 2022](#)

Nicox a présenté un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales pour le deuxième trimestre 2022 et a fait un point sur les étapes clé à venir.

Le recrutement des patients dans l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome est achevé et les principaux résultats sont attendus en novembre 2022.

Les prescriptions de VYZULTA® aux Etats-Unis ont augmenté de 35% au deuxième trimestre 2022 par rapport au deuxième trimestre 2021.

Le chiffre d'affaires net pour le deuxième trimestre 2022 s'élève à €0,7 million et la trésorerie au 30 juin 2022 s'élève quant à elle à €31,6 millions.

29 juillet 2022 [Nicox : Jean-François Labbé nommé Président du Conseil d'administration](#)

Nicox a annoncé que Jean-François Labbé, administrateur de Nicox, a été nommé Président du Conseil d'administration avec effet au 28 juillet 2022. Michele Garufi, qui occupait ce poste par intérim depuis le 1^{er} juin 2022, demeure administrateur.

3 août 2022 [Nicox : Participation à des conférences financières et scientifiques au troisième trimestre 2022](#)

Nicox a annoncé que dans les mois à venir des membres de l'équipe dirigeante participeront, en Europe et aux Etats-Unis, aux conférences financières et scientifiques suivantes : (i) *H.C. Wainwright 2nd Annual Ophthalmology Virtual Conference*, (ii) *H.C. Wainwright 24th Annual Global Investment Conference*, (iii) *Ophthalmology Futures European Forum*, et (iv) *AAO 2022 Ophthalmology Annual Meeting*.

16 septembre 2022 [Nicox : Point des activités et résultats financiers du premier semestre 2022](#)

Nicox a présenté les principales activités et les résultats financiers de Nicox SA et de ses filiales pour le premier semestre 2022.

Les principaux résultats de la première étude pivotale de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome sont attendus en novembre 2022.

Le chiffre d'affaires net pour le premier semestre 2022 s'élève à €1,4 million et la trésorerie au 30 juin 2021 s'élève quant à elle à €31,6 millions.

19 septembre 2022 [Nicox : Visite finale des derniers patients de l'étude de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome](#)

Nicox a annoncé que la dernière visite (à 3 mois) a été réalisée par les derniers patients de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 0,1% pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire le 16 septembre 2022. Un total de 691 patients a été recruté dans l'étude. NCX 470, principal candidat médicament en développement clinique de Nicox, est un nouveau collyre analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique (NO), potentiellement meilleur de sa classe.

19 octobre 2022 [Nicox : Résumé financier et point d'activité du troisième trimestre 2022](#)

Nicox a présenté un résumé financier et les principales activités de Nicox SA et de ses filiales pour le troisième trimestre 2022 et a confirmé le calendrier de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470.

31 octobre 2022 [Nicox : NCX 470 atteint l'objectif primaire de l'étude Mont Blanc, la première étude de phase 3 sur le NCX 470 dans le glaucome](#)

Nicox a annoncé que NCX 470 0,1% administré une fois par jour a atteint l'objectif primaire de non-infériorité dans la réduction de la pression intraoculaire (PIO) comparé au traitement de référence, latanoprost 0,005%, dans l'étude de phase 3 Mont Blanc menée chez 691 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire. L'effet de réduction de la PIO par rapport à la valeur de base était de 8,0 à 9,7 mmHg pour NCX 470 contre 7,1 à 9,4 mmHg pour latanoprost (réduction de la PIO aux temps d'évaluation à 8 h et 16 h pour les visites à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois). Dans une analyse secondaire d'efficacité pré-spécifiée de la variation de la valeur de base aux temps d'évaluation de la PIO, la supériorité statistique n'a pas été atteinte, cependant les réductions de la PIO étaient numériquement supérieures à celles du latanoprost à l'ensemble des 6 points d'évaluation et statistiquement significatives ($p < 0,049$) à 4 des 6 points d'évaluation. NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), est actuellement en développement clinique de phase 3.

Résumé des principaux résultats de l'étude clinique de phase 3 Mont Blanc sur le NCX 470 dans le glaucome

- L'effet de réduction de la PIO par rapport à la valeur de base était de 8,0 à 9,7 mmHg pour NCX 470 contre 7,1 à 9,4 mmHg pour latanoprost (aux temps d'évaluation de la PIO à 8h00 et 16h00 pour les visites à la 2ème semaine, à la 6ème semaine et au 3ème mois).
- Une non-infériorité par rapport au latanoprost a été atteinte dans l'analyse primaire d'efficacité. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95,1 % sur la différence d'effet du traitement entre NCX 470 et latanoprost en termes de variation de la valeur de base aux temps d'évaluation de la PIO aux visites de suivi

(2ème semaine, 6ème semaine et 3ème mois) était $\leq 1,5$ mmHg et ≤ 1 mmHg à l'ensemble des 6 points d'évaluation.

- Dans une analyse secondaire d'efficacité pré-spécifiée des temps d'évaluation de la PIO, NCX 470 était statistiquement supérieur ($p < 0,049$) au latanoprost dans la réduction de la pression intraoculaire par rapport à la valeur de base à 4 des 6 points d'évaluation, et numériquement supérieur à l'ensemble des 6 points d'évaluation, mais n'a pas atteint la supériorité statistique globale pré-spécifiée comme critère secondaire d'efficacité. La différence maximale de réduction de la PIO entre le NCX 470 et le latanoprost était de 1,0 mmHg en faveur du NCX 470.

- NCX 470 a été bien toléré ; l'effet indésirable le plus fréquent était l'hyperémie conjonctivale chez 11,9% des patients ayant reçu NCX 470 contre 3,3% des patients ayant reçu latanoprost. Il n'y a eu ni effet indésirable grave oculaire ni événement indésirable grave non oculaire lié au traitement. 4,3% des patients ayant reçu NCX 470 n'ont pas complété l'étude comparé à 5,1% des patients ayant reçu latanoprost.

Protocoles des études de phase 3 sur le NCX 470

L'étude Mont Blanc est une étude randomisée, multi-régionale, en double insu, en groupes parallèles, menée chez 691 patients, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la solution ophtalmique de NCX 470 à 0,1% comparée à la solution ophtalmique de latanoprost à 0,005%. Le latanoprost est le traitement de première ligne le plus largement prescrit dans le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire. Dans l'étude Mont Blanc, 691 patients ont été recrutés dans 56 sites aux Etats-Unis et un site en Chine. L'évaluation primaire de l'efficacité était basée sur la réduction de la PIO moyenne par rapport aux valeurs de base aux mêmes temps d'évaluation aux 6 points d'évaluation : 8h00 et 16h00 à la 2ème semaine, la 6ème semaine et au 3ème mois.

La deuxième étude de phase 3 sur le NCX 470, l'étude Denali, en cours dans des sites cliniques aux Etats-Unis et en Chine, dont les principaux résultats sont attendus après 2024, a un protocole similaire à celui de l'étude Mont Blanc. L'étude Denali, qui comprend également une étude de sécurité à long terme d'une durée de 12 mois, est menée conjointement et financée à parts égales avec le partenaire chinois de Nicox, Ocumension Therapeutics.

L'étude Mont Blanc et l'étude Denali ont été conçues pour se conformer aux exigences réglementaires pour des soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché du NCX 470 aux Etats-Unis et en Chine. Les données de ces études seraient susceptibles d'être utilisées dans d'autres pays qui les acceptent en vue d'une approbation. Le protocole de l'étude Denali quant à l'efficacité est identique à celui de l'étude Mont Blanc, toutefois il n'existe aucune garantie d'obtenir les mêmes résultats. Ces deux études, outre certaines données cliniques et non cliniques supplémentaires, sont nécessaires pour compléter les soumissions de demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine. Si le NCX 470 devait être développé pour d'autres territoires, par exemple l'Europe ou le Japon, des exigences supplémentaires pourraient être requises.

7 novembre 2022 [Nicox : Plans de développement et de partenariat pour le NCX 470 dans le glaucome](#)

Nicox a annoncé les plans de développement et de partenariat pour le NCX 470, un nouveau collyre bimatoprost donneur d'oxyde nitrique (NO), actuellement en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

22 novembre 2022 [Nicox lève 10 millions d'euros avec un placement privé](#)

Nicox a annoncé une levée de fonds par placement privé réalisée au travers d'une augmentation de capital de 6 849 316 actions ordinaires nouvelles, assorties chacune d'un bon de souscription d'actions portant globalement sur 6 849 316 nouvelles actions ordinaires supplémentaires, au prix de 1,46 euros par action assortie d'un bon de souscription d'action exerçable à un prix de 1,70 euros (ABSA). Le produit brut attendu de cette levée de fonds est de 10 millions d'euros, environ 8,9 millions d'euros net, sans tenir compte de l'exercice éventuel des bons de souscription associés

4. PORTEFEUILLE DE LA SOCIÉTÉ (MISE À JOUR DE LA SECTION 5.1.4 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

Le tableau présentant, à la Section 5.1.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021, les principales informations sur les produits approuvés et commercialisés ainsi que les candidats médicaments au stade de développement non clinique et clinique est mis à jour comme suit :

Stades de développement							
Candidats médicaments en développement interne	Non clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	AMM	Mise sur le marché	Etapes attendues
NCX 470 nouveau bimatoprost donneur de NO Glaucome & Hypertension oculaire ¹ (Ocumension pour les marchés chinois et d'Asie du Sud-Est)	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	Concessions de licence envisagées aux Etats-Unis et au Japon Principaux résultats attendus après 2024
NCX 1728 Inhibiteur de la PDE-5 donneur de NO ² Maladies de la rétine	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	Données de recherche sur le mécanisme d'action dans des maladies de la rétine

Produits licenciés							
	Non clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	AMM	Mise sur le marché	Statut
NCX 4251 Sécheresse oculaire ³	Chine	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	Licencié sur le marché chinois Concessions de licence envisagées ³
VYZULTA® Glaucome & Hypertension oculaire ⁴	Mondial	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	Croissance attendue des ventes aux Etats-Unis et à l'international
ZERVIA® Conjonctivite allergique ⁵	Etats-Unis Marchés chinois et d'Asie du Sud-Est	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	<div><div></div></div>	Promotion aux Etats-Unis ⁴ Préparation d'une demande d'autorisation en Chine par le partenaire

1. En complément de son partenariat en Chine, la Société recherche activement des partenariats commerciaux aux Etats-Unis et au Japon pour maximiser la valeur du NCX 470. L'étude Denali en cours n'est pas financée au-delà de l'horizon de liquidité jusqu'à mi-novembre 2023. Le produit de l'Emission (sous condition de règlement-livraison) et l'extension de la période de six mois supplémentaires durant laquelle seuls les intérêts de la dette existante de Kreos seront payés devrait permettre à la Société de prolonger l'horizon de liquidité jusqu'à mi-mai 2024. La Société prévoit que l'étude Denali devrait être achevée en 2025, par conséquent, la Société aura besoin de financements additionnels pour achever cette étude. De nouvelles études non cliniques et cliniques de Phase 3b visant à démontrer le mécanisme d'action double et les potentiels effets bénéfiques du NCX 470 sur la rétine concernant lesquels sont attendus des résultats dans les prochains 12 à 18 mois pourraient renforcer le profil thérapeutique du NCX 470. Ces études ne sont pas financées au-delà de l'horizon de liquidité de mi-novembre 2023.

2. Les coûts prévisionnels des activités non cliniques sur NCX 1728 ne sont pas significatifs.

3. La valeur nette comptable du NCX 4251 a été ramenée à zéro (réduction de 15,1 millions d'euros en 2021 et de 11,0 millions d'euros au 1^{er} semestre 2022) aux Etats-Unis en raison des surcoûts et des délais subséquents au changement d'indication, suivi de la décision de licencier le produit.

4. Suite à une dépréciation (12,7 millions d'euros) de valeur aux Etats-Unis tenant compte de l'évolution du marché américain des topiques antiallergiques, la valeur nette comptable résiduelle de ZERVIA, qui s'élève à 26,0 millions d'euros, correspond principalement à la valeur de l'actif affecté au territoire chinois dont les droits ont été licenciés au partenaire Ocumension.

5. Les frais de développement et, le cas échéant, de commercialisation de ces produits et candidats médicaments sont à la charge du partenaire.

Les mises à jour du tableau ci-dessus reflètent les évolutions suivantes :

- NCX 470 : Les résultats Mont Blanc ont été avancés. L'étude Denali a été retardée et les raisons ont été communiquées dans les résultats du premier semestre (communiqué du 16 septembre 2022 visé à la Section 3 du présent Amendement). Les demandes d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Chine ne pourront être déposées qu'après l'annonce des résultats de l'étude Denali (attendus en 2025), sous réserve que le critère principal de cette étude soit atteint comme il l'a été dans l'étude Mont Blanc.
- NCX 1728 : des recherches supplémentaires sont nécessaires avant de passer aux prochaines étapes.
- NCX 4251 : le plan de développement de NCX 4251 n'étant pas financé, la Société a annoncé en septembre 2022 arrêter le développement en interne du produit et chercher un partenaire pour développer ce produit pour le marché américain dans la sécheresse oculaire. Le plan de développement discuté avec la FDA pour poursuivre le développement futur du NCX 4251 nécessite 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. Si un partenariat était signé pour poursuivre le développement aux Etats-Unis, le partenaire pourrait décider de réexaminer ce plan de développement. Le NCX 4251 est licencié en Chine à Ocumension Therapeutics.

5. TRÉSORERIE ET CAPITAUX (MISE À JOUR DE LA SECTION 8.1 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

La Section 8.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 est mise à jour comme suit :

La phrase « 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 million d'euros) » et le tableau sont remplacés par les éléments suivants :

« Le tableau ci-dessous synthétise les principales levées de fonds réalisées par la Société à la Date du présent Amendement N°2 et sous condition de règlement-livraison de l'Émission (le produit brut d'émission est exprimé en million d'euros) »

Types d'opérations	1996	1997	1999	2001	2004	2006	2007	2009	2015	2016	2017	2019	2020	2021	2022	Total
Capital Risque	2,0	6,3														8,3
Introduction en Bourse (Paris)			33,2													33,2
Offre				59,3			129,7	69,9								258,9
Private investment in public entity (PIPE)					26,0	45,5		30,5	27,0	18,0	26,25	12,5	15	15	10	225,75

Types d'opérations	1996	1997	1999	2001	2004	2006	2007	2009	2015	2016	2017	2019	2020	2021	2022	Total
<i>Private investment in public entity (PIPE)</i> - Pfizer							15,0									15,0
TOTAL	2,0	6,3	33,2	59,3	26,0	45,5	144,7	100,4	27,0	18,0	26,25	12,5	15	15	10	541,15

6. COMPOSITION ET FONCTIONNEMENT DES ORGANES D'ADMINISTRATION, DE DIRECTION ET DE SURVEILLANCE (MISE À JOUR DE LA SECTION 12.1 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

Le tableau figurant à la Section 12.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « Conseil d'administration » est modifié comme suit :

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société				Mandats et fonctions extérieures 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	Indépendant	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieures échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 01/10/2022
Garufi Michele 03/02/1954	15/02/1996	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur	Non	Administrateur	LaMed Pharma	Srl	Italie	Administrateur d'Eagleye Biosciences (Suisse)	592 051
					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	Indépendant	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 01/10/2022
Labbé Jean-François 15/03/1950	16/06/2010	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2023	Président du Conseil d'administration depuis le 28 juillet 2022 (membre indépendant)	Oui	Managing Director	SpePharm Holding	BV	Pays-Bas	Administrateur de Transgène SA (France) jusqu'en juin 2018	0
			Président du Comité d'Audit		Gérant	Arcade	SARL	France	Administrateur d'Algotherapeutix (France) jusqu'en septembre 2020	
			Membre du Comité des rémunérations						Administrateur de Deinove* (France) jusqu'en février 2022	

*cotée sur Euronext Growth Paris

Mandats Sociaux	Mandats au sein de la Société				Mandats et fonctions extérieures 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	Indépendant	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social	Mandats et fonctions extérieures échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 01/10/2022
von Bidder Luzi Andreas 09/04/1953	11/08/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur	Oui	Président du Conseil d'administration	EyeSense	AG	Suisse	Solvias AG (Suisse)	10 000
			Membre du Comité d'audit		Administrateur	Ferring	SA	Suisse	Oculaire AG (Suisse)	
			Membre du Comité de gouvernance d'entreprise		Administrateur	Ixodes	AG	Suisse		
			Membre du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale		Administrateur	Orasis	Limited	Israel		
					Administrateur	Ferring Venture	SA	Suisse		

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	Indépendant	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 01/10/2022
Kaplan Les 06/08/1950	22/10/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2021	Administrateur	Oui					Administrateur d'Acadia Pharmaceuticals, Inc. (USA)	82 034
			Président du Comité science et technologie						Président du Conseil d'administration d'Acix Therapeutics, Inc. (USA)	
			Membre du Comité de gouvernance d'entreprise						Administrateur de Neurotech, Inc. (USA)	
			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				Mandats et fonctions extérieurs échus exercés au cours des 5 dernières années	Actions Nicox détenues au 01/10/2022
Nom - Prénom date de naissance	Date de première nomination	Date d'échéance du mandat en cours	Fonction principale exercée dans la Société	Indépendante	Fonctions exercées	Dénomination ou raison sociale	Forme juridique	Pays du siège social		
Graves Adrienne 14/12/1953	08/08/2014	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur	Oui	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		

*cotée sur Euronext Brussels

**cotée sur le NASDAQ et à Toronto

*** cotée sur le NASDAQ

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	Indépendante	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 01/10/2022
Silvernail Lauren 07/09/1958	16/05/2017	Assemblée statuant sur les comptes de l'exercice clos le 31/12/2024	Administrateur	Oui	Administrateur	Harpoon Therapeutics*	Inc	Etats-Unis	Revance Therapeutics, CFO et Chief Business Officer	0
			Membre du Comité des rémunérations		Président du comité d'audit	Harpoon Therapeutics*	Inc	Etats-Unis	Evolus Chief Financial Officer	
			Membre du Comité d'audit							
			Présidente du Comité de gouvernance d'entreprise							
			Présidente du Comité responsabilité sociale, sociétale et environnementale							

*cotée sur le NASDAQ

7. PRINCIPAUX ACTIONNAIRES (MISE À JOUR DE LA SECTION 16 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

La Section 16.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 est mise à jour comme suit :

Actionnaires	Avant l'Émission (au 21 novembre 2022)*				Après l'Émission				Après l'Émission et exercice de la totalité des BSA			
	Sur une base non diluée		Sur une base diluée**		Sur une base non diluée		Sur une base diluée**		Sur une base non diluée		Sur une base diluée**	
	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote	Nombre d'actions	% du capital et des droits de vote
HBM ¹	3 019 102	6,98%	3 359 102	6,20%	3 019 102	6,03%	3 359 102	5,50%	3 019 102	5,30%	3 359 102	4,95%
Armistice ²	-	-	2 720 000	5,02%	6 849 316	13,67%	9 569 316	15,68%	13 698 632	24,05%	16 418 632	24,19%
Michele Garufi (Président Directeur Général de Nicox jusqu'au 31 mai 2022)	592 051	1,37%	1 037 051	1,91%	592 051	1,18%	1 037 051	1,70%	592 051	1,04%	1 037 051	1,53%
Banque Publique d'Investissement	384 300	0,89%	384 300	0,71%	384 300	0,77%	384 300	0,63%	384 300	0,67%	384 300	0,57%
Elizabeth Robinson (Présidente de Nicox Srl jusqu'au 1 ^{er} novembre 2022)	74 060	0,17%	74 060	0,14%	74 060	0,15%	74 060	0,12%	74 060	0,13%	74 060	0,11%
Auto-détenues	255 029	0,59%	255 029	0,47%	255 029	0,51%	255 029	0,42%	255 029	0,45%	255 029	0,38%
Public	38 926 590	90%	46 349 238	85,55%	38 926 590	77,70%	46 349 238	75,95%	38 926 590	68,35%	46 349 238	68,28%
Total	43 251 132	100%	54 178 780	100%	50 100 448	100%	61 028 096	100%	56 949 764	100%	67 877 412	100%

¹ La société HBM Healthcare Investments (Cayman) Ltd, société immatriculée aux îles Cayman dont le siège social est Governors Square, Suite #4-212-2, 23 Limie Tree Bay Avenue, West Bay, Grand Cayman, Iles Caïmans, est une filiale de la société HBM Healthcare Investments Ltd, société cotée à la bourse suisse (SIX Swiss Exchange) sous le code ISIN CH0012627250 et le mnémonique HBMN).

² Armistice Capital Master Fund Ltd. est une société immatriculée aux îles Cayman

* Sur la base des déclarations de franchissement de seuils, statutaires et légaux, reçues par la Société.

** Les calculs sont effectués en prenant pour hypothèse l'exercice de l'ensemble des 6 622 848 bons de souscription d'actions, 3 278 450 options de souscription d'actions et de l'acquisition définitive des 1 026 350 actions gratuites attribuées en circulation au jour de la présente Note d'Opération et de la conversion de l'intégralité des OCA (Kreos) en 900 000 actions nouvelles.

Au 22 novembre 2022 et sous condition de règlement-livraison de l'Émission, 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 17 776 964 actions nouvelles, générant une dilution égale à 41,10 % sur la base du capital existant à ce jour et 35,48 % sur la base du capital pleinement dilué.

Le reste de la Section demeure inchangée.

8. DATE DES DERNIERES INFORMATIONS FINANCIERES (MISE À JOUR DE LA SECTION 18.2 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

La Section 18.2 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *Date des dernières informations financières* » est mise à jour comme suit :

Le rapport semestriel financier et d'activité au 30 juin a été arrêté par le Conseil d'Administration le 14 septembre 2022.

9. INCORPORATION PAR RÉFÉRENCE DU RAPPORT SEMESTRIEL FINANCIER ET D'ACTIVITÉ

Le rapport semestriel financier et d'activité au 30 juin 2022, disponible sur le site internet de la Société ([www.nicox.com/Rapport semestriel d'activité](http://www.nicox.com/Rapport_semestriel_d'activite)) est incorporé par référence dans le présent Amendement N°2 et est réputé en faire partie intégrante.

10. PROCÉDURES JUDICIAIRES ET D'ARBITRAGE (MISE À JOUR DE LA SECTION 18.7 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

La Section 18.7 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *Procédures judiciaires et d'arbitrage* » est mise à jour comme suit :

A la date du présent Amendement N°2, 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 autres 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. Le 20 juin 2022, Teva a retiré l'appel et le désistement a été constaté par la chambre de recours de l'Office Européen des Brevets le 7 juillet 2022. Par conséquent la décision de l'Office Européen des Brevets est devenue définitive et le brevet est maintenu tel que délivré.
- Le Groupe a contesté l'assujettissement aux cotisations de sécurité sociale des rémunérations versées au titre de leur mandat 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 avait 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. La première audience de plaidoirie suite à la réinscription de l'affaire se tiendra le 1^{er} décembre 2022.
- En février 2019, le Groupe a été notifié d'un contrôle fiscal sur la société mère Nicox SA. Le contrôle s'est achevé en septembre 2020 par une notification de redressement portant sur 49,6 millions d'euros de déficits reportables sur un total de 484,6 millions d'euros disponibles au 31 décembre

2020 ainsi que sur un montant de 0,7 million d'euros de retenue à la source. Le Groupe conteste fermement le bienfondé de ces redressements et en a informé l'administration par courrier le 10 novembre 2020. En mars 2021 l'administration a abandonné la remise en cause d'une partie du déficit reportable pour 24,8 millions d'euros. En 2021, le Groupe était engagé dans une procédure de recours hiérarchique avec l'administration fiscale qui s'est soldé par le maintien par l'administration des deux redressements résiduels. Au cours du premier semestre 2022, la somme de 0,7 million d'euros de retenue à la source a été mise en recouvrement et le Groupe s'est acquitté de cette somme. Le Groupe a effectué une réclamation au sujet de la mise en recouvrement de cette somme, la réclamation a été rejetée en date du 5 septembre 2022. La Société a saisi le Tribunal administratif d'une demande de dégrèvement du supplément d'imposition au titre de la retenue à la source, pénalités comprises le 4 novembre 2022. Le Tribunal administratif a accusé réception de la saisine le 8 novembre 2022. La Société n'a pas enregistré de provisions concernant ce litige. Concernant le second point en redressement, c'est-à-dire la contestation des déficits reportables découlant des activités commerciales de la Société avant 2016, la Société a renoncé à saisir le tribunal administratif en la matière et corrigera ses déficits reportables de 24,8 millions d'euros en les minorant lors du prochain dépôt de sa liasse fiscale, ce qui devrait mettre fin à ce litige.

- Dans le cadre de la soumission d'une demande ANDA (Abbreviated New Drug Application) auprès de la FDA pour l'approbation d'une version générique de VYZULTA (latanoprostène bunod), la société Gland Pharma, société indienne spécialisée dans les médicaments génériques, soutient, conformément à une pratique usuelle, que les brevets couvrant VYZULTA ne sont pas valides. Le 30 juin 2022, Bausch + Lomb et Nicox ont conjointement déposé une plainte à l'encontre de Gland Pharma dans le New Jersey contestant cette allégation (les frais de cette procédure étant intégralement à la charge de Bausch + Lomb). Cette procédure judiciaire a pour effet de mettre en sommeil l'examen réglementaire de l'ANDA par la FDA pendant 30 mois. Conformément aux termes de l'accord de licence, Bausch + Lomb paiera l'ensemble des frais liés à cette procédure, Nicox de son côté prêtera assistance à Bausch + Lomb pour fournir les documents et informations nécessaires. Il est estimé que la procédure judiciaire pourrait durer 3 ou 4 années. Si un ou plusieurs brevets devaient être invalidés (échéance de 3 ou 4 ans), ce que la Société estime peu probable, la Société ne recevrait plus de revenus de la part de Bausch + Lomb, étant précisé que les revenus impactés seront ceux générés aux Etats-Unis.

11. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES (MISE À JOUR DE LA SECTION 19 DU DOCUMENT D'ENREGISTREMENT UNIVERSEL 2021)

11.1 Capital social (mise à jour de la Section 19.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2020)

La Section 19.1.1 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *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* » est mise à jour comme suit :

Capital social (sous condition de règlement-livraison de l'Émission) : 50 100 448 euros

Nombre d'actions ordinaires : 50 100 448

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

11.2 Historique du capital social (mise à jour de la Section 19.1.7 du Document d'Enregistrement Universel 2021)

La Section 19.1.7 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques* » est mise à jour comme suit :

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

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)
23/01/2019 (AGE 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	3 600	3 600	3 600		29 718 920	29 718 920	1
12/02/2019 (AGE 22/10/2014 et AGE du 13/10/2015)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	190 200	190 200	190 200		29 909 120	29 909 120	1
24/05/2019 (AGE 22/10/2014)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	5 000	1 000	1 000		29 910 120	29 910 120	1
16/09/2019 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	4 800	4 800	4 800	-	29 914 920	29 914 920	1
15/11/2019 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	3 315 650	3 315 650	12 500 000	33 230 570	33 230 570	1
27/01/2020 (AGE 30/05/2017)	Augmentation de capital suite à la livraison 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

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)
08/12/2020 (AGE 30/06/2020)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires	-	3 529 565	3 529 565	15 000 651	37 020 935	37 020 935	1
17/12/2020 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	9 400	9 400	9 400	-	37 030 335	37 030 335	1
26/02/2021 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	73 650	73 650	73 650		37 103 985	37 103 985	1
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

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)
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
05/08/2022 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	12 000	12 000	12 000		43 235 135	43 235 135	1
17/10/2022 (AGE 24/05/2018)	Augmentation de capital suite à la livraison d'actions gratuites	15 997	15 997	15 997		43 251 132	43 251 132	1
25/11/2022 (AGE 28/07/2022)	Augmentation de capital réservée à une catégorie de bénéficiaires (sous condition de règlement- livraison de l'Émission) – émission d'actions nouvelles assorties de bons de souscription d'actions	6 849 316	6 849 316	6 849 316	3 150 685,36	50 100 448	50 100 448	1

11.3 Marché des titres de la Société (mise à jour de la Section 19.2.10 du Document d'Enregistrement Universel 2021)

La Section 19.2.10 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *Marché des titres de la Société* » est mise à jour comme suit :

(Source : Euronext Paris)

Mois	Cours de l'action (en €)			Volume des transactions
	Plus bas	Plus haut	Cours moyen	en nombre de titres
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
Avril 2022	1,644	1,994	1,783	2 402 928
Mai 2022	1,674	1,880	1,802	1 136 855
Juin 2022	1,700	1,892	1,805	770 562
Juillet 2022	1,594	1,914	1,824	810 738
Août 2022	1,800	2,090	1,949	1 119 637
Septembre 2022	1,682	2,020	1,878	781 899
Octobre 2022	1,682	2,065	1,902	1 063 120

11.4 Synthèse des instruments dilutifs (mise à jour de la Section 19.3 du Document d'Enregistrement Universel 2021)

La Section 19.3 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *Synthèse des instruments dilutifs* » est mise à jour comme suit :

A la date du présent Amendement N°2, et sous condition de règlement-livraison de l'Émission, 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 17 776 964 actions nouvelles, représentant 41,10 % de dilution par rapport au capital social de la Société à la date du présent Amendement N°2.

Le tableau suivant présente la synthèse des instruments dilutifs de Nicox :

Nature d'instruments dilutifs	Nombre d'instruments	Actions nouvelles potentielles
Actions gratuites	1 026 350	1 026 350
Stocks options	3 278 450	3 278 450
Bons de souscription d'actions*	13 472 164	12 572 164
Obligations convertibles	3 300 000	900 000
Total	21 076 964	17 776 964

*sous condition de règlement-livraison de l'Émission

11.5 Délégations d'augmentation de capital en cours de validité (mise à jour de la Section 19.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021)

La Section 19.4 du Document d'Enregistrement Universel 2021 « *Délégations d'augmentation de capital en cours de validité* » est mise à jour comme suit :

L'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022 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 juillet 2022	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 juillet 2022	Utilisation de la délégation à la date de l'Amendement N°2
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour émettre des actions, des titres de capital donnant accès à d'autres titres de capital de la Société ou donnant droit à l'attribution de titres de créances ainsi que des valeurs mobilières donnant accès à des titres de capital à émettre de la Société, avec maintien du droit préférentiel de souscription des actionnaires (résolution n°1).	20 000 000	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 par offre au public, autre que celles visées à l'article L. 411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 2).	15 000 000*	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	15 000 000*	26 mois	-

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	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 juillet 2022	Utilisation de la délégation à la date de l'Amendement N°2
souscription des actionnaires et dans le cadre d'une offre au public visée à l'article L.411-2 1° du Code monétaire et financier (résolution n° 3).			
Autorisation consentie au Conseil d'administration pour fixer le prix d'émission des titres à émettre dans le cadre des émissions réalisées en application des deuxième et troisième résolutions dans la limite de 10% du capital social par an (résolution n° 4).	n/a	26 mois	-
Autorisation consentie au Conseil d'administration pour augmenter le nombre de titres à émettre dans le cadre des émissions, avec ou sans droit préférentiel de souscription, réalisées en application des première, deuxième, troisième, quatrième et huitième résolutions (résolution n° 5).	15 % de l'émission initiale**	26 mois	-
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital par incorporation de réserves, bénéfices, primes ou autres sommes dont la capitalisation serait admise (résolution n° 6).	n/a	26 mois	-
Délégation de pouvoirs consentie au Conseil d'administration 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 consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au bénéfice d'une catégorie de bénéficiaires, avec suppression du droit préférentiel de	15 000 000*	18 mois	13 698 632 (sous condition de règlement-livraison de l'Émission)

Délégations consenties au Conseil d'administration par l'Assemblée générale extraordinaire du 28 juillet 2022	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 juillet 2022	Utilisation de la délégation à la date de l'Amendement N°2
souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 8) (2).			
Délégation de compétence consentie au Conseil d'administration pour augmenter le capital au profit des adhérents à un plan d'épargne d'entreprise avec suppression du droit préférentiel de souscription des actionnaires à leur profit (résolution n° 9).	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	71 000
Autorisation donnée au Conseil d'administration pour consentir des options donnant droit à la souscription d'actions nouvelles de la Société ou à l'achat d'actions existantes, emportant de plein droit renonciation des actionnaires à leur droit préférentiel de souscription (résolution n° 11).	2 500 000	38 mois	86 000

* Imputation sur le sous-plafond nominal de €15 000 000 fixé par la deuxième résolution, qui lui-même s'impute sur le plafond nominal global d'augmentation de capital de €20 000 000.

** 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 €20 000 000.

(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, (ii) des personnes physiques investissant à titre habituel dans le secteur pharmaceutique/biotechnologique et/ou (iii) un ou plusieurs établissements de crédit ou tout prestataires de services d'investissement habilités s'engageant à les acquérir pour les revendre aux personnes visées au (i) et (ii) ci-dessus.

12. DOCUMENTS DISPONIBLES

Pendant la durée de validité du présent Amendement N°2, les documents suivants peuvent, le cas échéant être consultés sur le site internet de la Société (www.nicox.com) :

- les statuts de la Société ;
- l'Amendement N°1 ;
- l'Amendement N°2 ;
- le Document d'Enregistrement Universel 2021 ;
- le rapport semestriel financier et d'activité au 30 juin 2022 ; 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 Amendement N°2.

ANNEXE 1 – TABLE DE CONCORDANCE

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**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
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	1.1	1.1	
1.2	Déclaration des personnes responsables du document d'enregistrement	1.2	1.2	1.2	
1.3	Personne intervenant en qualité d'expert	1.3	1.3	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	Page de garde	Page de garde	Page de garde	
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	2		4
4	Informations concernant la Société	4			

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	Amendement N°2	Amendement N°1	Rapport semestriel
N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
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				
5.1	Principales activités	5.1	3 et 4		1
5.1.1	Nature des opérations effectuées par la Société et ses principales activités	5.1	3 et 4		1
5.1.2	Nouveau produit ou service important lancé sur le marché	5.1	3 et 4		1
5.2	Principaux marchés	5.1 et 5.5	3 et 4		1
5.3	Événements importants dans le développement des activités de la Société	5.4	3	2	1
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			

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**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
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			2
7.1	Situation financière				

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2)

**Document
d'enregistrement
universel**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques				
		Sections	Sections	Sections	Sections
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	5.1.4	4		
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			2
8.1	Informations sur les capitaux de la Société (à court et à long terme)	8.1	5		
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			

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**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
8.4	Informations concernant toute restriction à l'utilisation des capitaux ayant influé sensiblement ou pouvant influencer 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 réglementaire	9 et 3.2.8			
10	Informations sur les tendances	10			3
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			

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**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
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	6	3	
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		5	
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		5	
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		3	
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			

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**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
14.3	Informations sur le Comité d’audit et le Comité de rémunération de la Société	14			
14.4	Déclaration indiquant si la Société se conforme, ou non, au régime de gouvernance d’entreprise qui lui est applicable	14			
14.5	Incidences significatives potentielles sur la gouvernance d’entreprise, y compris les modifications futures de la composition des organes d’administration et de direction et des comités	14			
15	Salariés	15			
15.1	Nombre de salariés à la fin de la période couverte par les informations financières historiques et répartition des salariés par grande catégorie d’activité et par site	15.1.1			
15.2	Participation et stock-options	15.2			
15.3	Accord prévoyant une participation des salariés dans le capital de la Société	15.3			
16	Principaux actionnaires	16			

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

Amendement N°2

Amendement N°1

Rapport semestriel

N°	Rubriques				
		Sections	Sections	Sections	Sections
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	6		
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			5
18	Informations financières concernant l'actif et le passif, la situation financière et les résultats de la Société	18			2
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			

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**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
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 trésorerie, 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	18.2	8 et 9		
18.2	Informations financières intermédiaires et autres	18.3			
18.3	Audit des informations financières annuelles historiques	18.4			
18.4	Informations financières <i>pro forma</i>	18.5			
18.5	Politique en matière de dividendes	18.6			
18.6	Procédures judiciaires et d'arbitrage	18.7	10		
18.7	Changement significatif de la situation financière de la Société	18.8			
19	Informations supplémentaires	19			
19.1	Capital social	19.1	11.1		

Règlement délégué (UE) 2019/980 de la Commission européenne du 14 mars 2019 complétant le règlement (UE) 2017/1129 (Annexes 1 et 2)

**Document
d'enregistrement
universel**

Amendement N°2

Amendement N°1

**Rapport
semestriel**

N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
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	11.1		
19.1.2	Nombre et principales caractéristiques des actions non représentatives du capital	19.1.2			
19.1.3	Nombre, valeur comptable et valeur nominale des actions détenues par la Société, elle-même ou en son nom, ou par ses filiales	19.1.3			
19.1.4	Valeurs mobilières convertibles, échangeables ou assorties de bons de souscription	19.1.4			
19.1.5	Informations sur les conditions régissant tout droit d'acquisition ou toute obligation attaché(e) au capital autorisé, mais non émis, ou sur toute entreprise visant à augmenter le capital	19.1.5			
19.1.6	Informations sur le capital de tout membre du Groupe faisant l'objet d'une option ou d'un accord conditionnel ou inconditionnel prévoyant de le placer sous option	19.1.6			
19.1.7	Historique du capital social pour la période couverte par les informations financières historiques	19.1.7	11.2		

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	Amendement N°2	Amendement N°1	Rapport semestriel
N°	Rubriques	Sections	Sections	Sections	Sections
19.2	Acte constitutif et statuts	19.2			
20	Contrats importants	20			
21	Documents disponibles	21	12	7	