



Nicox : projet d'acquisition d'Aciex Therapeutics, Inc.

-
- Nouvelle étape majeure dans la stratégie de Nicox visant à créer une société internationale spécialisée en ophtalmologie, avec des médicaments et des tests de diagnostic
 - Aciex apporte un portefeuille de médicaments ophtalmiques à un stade de développement très avancé, dont le produit phare, AC-170, est en phase 3 pour la conjonctivite allergique
 - L'opération, sous réserve d'approbation par les actionnaires de Nicox, serait rémunérée par une émission initiale d'actions nouvelles Nicox pour une valeur de \$65 millions, et par une émission de bons d'attribution d'actions nouvelles Nicox conditionnels pour une valeur complémentaire pouvant atteindre un maximum de \$55 millions
 - Conférences téléphoniques aujourd'hui à 14h CET / 13h BST en français et 15h CET / 14h BST en anglais

2 juillet 2014.

Sophia Antipolis, France.

Nicox S.A. (NYSE Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui la signature d'un accord en vue d'acquérir 100% du capital d'**Aciex Therapeutics, Inc.**, une société pharmaceutique américaine de développement en ophtalmologie, à capitaux privés. Aciex dispose d'un portefeuille solide de médicaments à un stade de développement très avancé ciblant des segments majeurs du marché de l'ophtalmologie, y compris l'allergie et l'inflammation. L'acquisition va permettre d'élargir et de renforcer de façon significative le portefeuille de médicaments en développement de Nicox, lequel incluerait alors deux candidats en phase 3 (le latanoprostène bunod, actuellement développé par le partenaire de Nicox, Bausch + Lomb, et l'AC-170 d'Aciex pour la conjonctivite allergique). De plus, l'acquisition proposée apporterait d'autres médicaments en développement qui pourraient entrer en études cliniques dans les 12 à 18 mois et un accord de recherche pour des inhibiteurs de Syk/JAK au stade préclinique. La réalisation définitive de l'opération reste soumise à l'approbation des actionnaires de Nicox et aux conditions d'usage.

Le portefeuille thérapeutique d'Acix comprend :

- l'AC-170 pour la conjonctivite allergique, pour lequel deux essais cliniques de phase 3 ont été complétés et pour lequel Nicox prévoit de demander une réunion de pré-NDA avant la soumission d'un dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis (*New Drug Application*, NDA) ;
- l'AC-155 pour l'inflammation et la douleur postopératoires, pour lequel des études de phase 2 devraient être initiées en 2015 ;
- un accord de recherche en collaboration avec Portola Pharmaceuticals, Inc. portant sur des petites molécules inhibitrices de Syk/JAK pour de potentiels traitements ophtalmiques topiques ;
- un portefeuille de médicaments en développement clinique et préclinique ciblant des domaines tels que l'allergie oculaire, la sécheresse oculaire et d'autres troubles oculaires de type inflammatoire ; et,
- un procédé de fabrication breveté pouvant être utilisé pour repositionner des médicaments existants en produisant de nouvelles formes nanocrystallines brevetables.

Michele Garufi, Président Directeur Général de Nicox, a déclaré : « *Le projet d'acquisition d'Acix est une nouvelle étape majeure dans la stratégie de Nicox visant à créer une société internationale spécialisée en ophtalmologie, avec un portefeuille de médicaments et de tests de diagnostic ainsi qu'une infrastructure commerciale aux Etats-Unis et dans les principaux pays européens. La combinaison de Nicox et d'Acix permettrait à Nicox de renforcer son portefeuille de produits thérapeutiques pour cibler des segments majeurs du secteur de l'ophtalmologie, dont le marché américain de la conjonctivite allergique qui représente \$816 millions¹. Avec l'expansion de notre franchise de tests de diagnostic, cette acquisition améliore nos capacités à créer une société unique, bénéficiant d'une présence commerciale transatlantique et d'un portefeuille diversifié de candidats brevetés.* »

Le Dr. Les Kaplan, Directeur Général d'Acix, et Thomas Cavanagh, Président d'Acix, ont ajouté : « *Nous sommes enthousiastes vis-à-vis de cette opportunité de combiner notre portefeuille solide, issu de notre collaboration avec Ora, Inc., avec les compétences financières et commerciales de Nicox. Cette opération devrait permettre d'accélérer le développement et la mise sur le marché des projets de notre portefeuille, actuellement en développement clinique ou proches de l'entrée en clinique. Nous sommes impatients de collaborer avec l'équipe de Nicox pour assurer le succès de l'expansion de nos activités.* »

L'acquisition devrait prendre la forme d'un apport en nature de 100% des titres d'Acix à Nicox par le biais d'une fusion triangulaire inversée (*reverse triangular merger*) régie par le droit américain (sur une base *cash-free debt-free*). Les actionnaires d'Acix recevraient une rémunération initiale sous la forme de 20 627 024 actions Nicox nouvellement émises pour une valeur de \$65 millions, ainsi qu'un complément de rémunération d'apport sous forme de bons d'attribution d'actions Nicox dont l'exercice serait conditionné à l'obtention, dans un délai prédéfini, d'approbations réglementaires par la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine pour le produit AC-170 et deux produits supplémentaires non divulgués. Ces bons d'attribution d'actions donneraient droit à des actions nouvelles Nicox pour une valeur de : \$35 millions pour l'approbation de l'AC-170 aux Etats-Unis d'ici la plus proche des deux dates suivantes, 18 mois après le

dépôt d'une NDA auprès de la FDA et le 1^{er} décembre 2016, ou \$10 millions si cette approbation a lieu après cette date, mais au plus tard à la plus proche des deux dates suivantes, 30 mois après le dépôt d'une NDA auprès de la FDA et le 1^{er} décembre 2017; et \$10 millions pour chacune des deux approbations suivantes aux Etats-Unis au plus tard le 1er juillet 2021. Ce complément de rémunération d'apport conditionnel pourrait amener la valorisation totale à un maximum de \$120 millions. En général, sous réserve de certaines exceptions, les actions Nicox reçues par les actionnaires d'Acix seront soumises à des engagements de conservation.²

MTS Securities, LLC, filiale de MTS Health Partners L.P., est intervenu en qualité de conseil financier exclusif pour le compte de Nicox dans cette transaction. Mintz Levin Cohn Ferris Glovsky and Popeo, P.C. est intervenu en qualité de conseil juridique américain pour le compte de Nicox, et Clifford Chance Europe LLP en qualité de conseil juridique français pour le compte de Nicox. Aquilo Partners, L.P. est intervenu en qualité de conseil financier exclusif pour le compte d'Acix dans cette transaction et WilmerHale en qualité de conseil juridique.

Les actionnaires de Nicox seront invités à voter sur ce projet d'opération lors d'une assemblée générale extraordinaire qui devrait être convoquée à l'automne. Un rapport contenant des informations complémentaires sera mis à la disposition des actionnaires avant cette assemblée.

Portefeuille de médicaments en développement

L'acquisition d'Acix viendra compléter la position de leader de Nicox dans l'application thérapeutique de composés donneurs d'oxyde nitrique pour des indications ophtalmiques. Le médicament phare de Nicox, le latanoprostène bunod, est actuellement en phase 3 de développement clinique pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez des patients souffrant de glaucome ou d'hypertension oculaire. Ces essais cliniques sont conduits par Bausch + Lomb dans le cadre d'un accord de licence mondial avec Nicox. Nicox sélectionne également les composés têtes de série de son programme interne de recherche parmi les donneurs d'oxyde nitrique de nouvelle génération pour le traitement de la PIO élevée.

Le portefeuille thérapeutique combiné de Nicox et d'Acix comprendra les projets ci-après :

- **AC-170** : une nouvelle formulation de cétirizine (antihistaminique de premier plan commercialisé sous plusieurs noms de marque, dont Zyrtec[®]) actuellement en développement pour une première application topique oculaire pour le traitement potentiel de la conjonctivite allergique. Deux études d'efficacité et de sécurité d'emploi de phase 3 ont démontré des résultats statistiquement significatifs pour l'AC-170 par rapport au groupe témoin (véhicule) sur la démangeaison oculaire, qui constituait le critère principal d'efficacité. La fréquence et la sévérité des effets indésirables liés au traitement étaient similaires entre les groupes actifs et le placebo. Nicox prévoit de demander une réunion de pré-NDA (réunion préalable au dépôt d'un dossier de *New Drug Application* auprès de la *Food and Drug Administration* américaine, FDA) au plus tard d'ici le premier trimestre 2015.
- **Latanoprostène bunod** : un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique, en développement clinique de phase 3 pour la réduction de la pression intraoculaire chez des patients souffrant de glaucome et d'hypertension oculaire. Le latanoprostène bunod est basé sur la plate-forme

de recherche brevetée de Nicox centrée sur la libération d'oxyde nitrique et a été donnée en licence à Bausch + Lomb en mars 2010. Les premiers résultats de la phase 3 sont attendus au cours du dernier trimestre 2014.

- **AC-155** : une nouvelle forme nanocristalline de fluticasone (corticostéroïde de premier plan commercialisé sous plusieurs noms de marque, dont Flonase[®] et Flovent[®]) également en développement pour une première application topique oculaire. Ce médicament utilise le procédé de fabrication breveté d'Aciex et est en développement pour l'inflammation et la douleur postopératoires. L'affinité de la fluticasone pour le récepteur aux glucocorticoïdes est environ dix fois supérieure à celle de la dexaméthasone, ce qui pourrait permettre une réduction de la fréquence d'administration. L'AC-155 devrait pouvoir entrer directement en développement clinique de phase 2 en 2015 suite à des études de toxicité et au dépôt d'un dossier d'IND (*Investigational New Drug*), sous réserve d'accord de la FDA.
- Aciex a signé en 2013 un accord de recherche en collaboration avec Portola Pharmaceuticals, Inc., lequel donne à Aciex les droits exclusifs de développement conjoint des petites molécules inhibant à la fois les protéines Syk (Spleen Tyrosine Kinase) et JAK (Janus Kinase) de Portola. Ces molécules sont au stade préclinique de développement et ciblent l'allergie oculaire, la sécheresse oculaire et d'autres troubles oculaires de type inflammatoire pour lesquels il existe un potentiel pour l'inhibition de Syk et JAK.
- Le vaste portefeuille d'Aciex inclut d'autres programmes cliniques et précliniques ciblant principalement l'allergie oculaire, l'inflammation oculaire et la blépharite, et qui offrent des opportunités à la fois pour un développement interne et pour des collaborations externes. Ce portefeuille a été développé grâce à un partenariat étroit avec Ora, Inc., une société de recherche sous contrat (*Contract Research Organization, CRO*) et de développement leader dans le domaine de l'ophtalmologie. Nicox prévoit de poursuivre cette collaboration étroite avec Ora après la finalisation de l'acquisition.
- Aciex dispose d'un procédé de fabrication breveté, applicable à certaines classes de molécules, qui peut être utilisé pour produire de nouvelles formes nanocristallines brevetables de médicaments existants dans un certain nombre de domaines thérapeutiques, y compris l'ophtalmologie.

Présence commerciale de Nicox

Le Groupe Nicox est présent aux Etats-Unis et en Europe. L'acquisition d'Aciex fait suite à l'expansion récente de la structure commerciale de la franchise de tests de diagnostic ophtalmiques de Nicox aux États-Unis pour soutenir les produits lancés récemment, dont Sjö[™], un test de diagnostic de nouvelle génération pour la détection précoce du Syndrome de Gougerot-Sjögren chez des patients présentant des symptômes de sécheresse oculaire et RetnaGene[™], un test génétique pour l'évaluation du risque de progression vers une dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) à un stade avancé. L'équipe américaine assure également la promotion d'AdenoPlus[®], lancé fin 2012, un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) utilisable en consultation pour faciliter le diagnostic de la conjonctivite aigüe. Deux autres DMDIV, l'un ciblant à la fois la conjonctivite à adénovirus et la conjonctivite allergique et le second ciblant l'herpès oculaire, sont en développement.

En Europe, Nicox commercialise Xailin™, une gamme de lubrifiants oculaires pour le soulagement des symptômes de sécheresse oculaire (dispositifs médicaux) et AdenoPlus®. Des produits locaux sont également commercialisés en Italie par Eupharmed, filiale du Groupe acquise à la fin de l'année 2013. Nicox a établi sa propre force de vente spécialisée aux États-Unis et sur les cinq principaux marchés européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, et Royaume-Uni). De plus, Nicox a établi des partenariats avec des tiers pour la promotion et la commercialisation de ses produits dans d'autres pays, dont la Suisse, la Turquie, le Bénélux, l'Afrique du Sud et la Pologne, et Nicox s'attache à conclure des accords de distribution dans d'autres marchés internationaux majeurs, dont le Japon.

Conférences téléphoniques

Nicox tiendra des conférences téléphoniques aujourd'hui 2 juillet 2014 :

- en français à 14h CET / 13h BST : +33 (0)1 70 91 86 60; numéro de conférence 2606085
- en anglais à 15h CET / 14h BST : +44 (0)20 3427 1905 ou +1 646 254 33 66; numéro de conférence 1126205

Une présentation sera disponible sur le site Internet de Nicox, www.nicox.com.

.....

À propos d'Aciex

Aciex Therapeutics, Inc., Boston, MA, est une société pharmaceutique spécialisée en ophtalmologie, financée par des investisseurs de type capital-risque, qui se consacre au développement de produits haut de gamme pour le traitement des maladies oculaires. Les investisseurs actuels d'Aciex comprennent Akorn, Inc., Bay City Capital, HealthCare Ventures, New Enterprise Associates et Ora Investment Group. Le portefeuille de produits d'Aciex, qui comporte des produits de recherche à la fois en phase clinique et en pré-IND, vise à répondre à d'importants besoins thérapeutiques non satisfaits et à permettre à la société de se constituer une franchise durable en ophtalmologie. Aciex a été fondée en 2007 avec une technologie prise en licence auprès d'Afferent Therapeutics LLC, un 'spin-out' d'Ora, Inc. Pour de plus amples informations sur Aciex, veuillez consulter le site Internet www.aciexrx.com.

.....

Zyrtec® est une marque déposée par UCB Pharma SA ou GlaxoSmithKline, Flonase® et Flovent® sont deux marques déposées par Glaxo Group Limited.

.....

Références

- 1 IMS SMART Solution Data – MATTY April 2014.
 - 2 25% des actions seront libres d'engagement 90 jours après la date de réalisation de l'acquisition, 25% supplémentaires 120 jours après cette date, 25% supplémentaires 150 jours après cette date et le solde des actions seront libres d'engagement 180 jours après la date de réalisation de l'acquisition. Il est précisé que les actions Nicox à provenir des bons d'attribution d'actions ne sont pas soumises à cet engagement de conservation.
-

