

# Assemblée Générale

---

Sophia Antipolis – 17 juin 2009

*Michele Garufi, Président Directeur Général*

*Eric Castaldi, Directeur Financier*

## Objectif de NicOx – Créer de la valeur pour les actionnaires

---

- NicOx est centrée sur sa transformation en une entreprise biopharmaceutique ayant la capacité de s'autofinancer, possédant ses propres ressources de ventes et marketing, poussée par sa recherche et son développement sur les composés donneurs d'oxyde nitrique
- Notre objectif est de construire une première branche d'activité commerciale dans le domaine thérapeutique de la douleur et de l'inflammation
- Cette transformation devrait être fondée sur la participation directe de NicOx à la commercialisation du naproxcinod.
- Nous pensons que cette stratégie a le potentiel de rendre NicOx durablement profitable à moyen terme

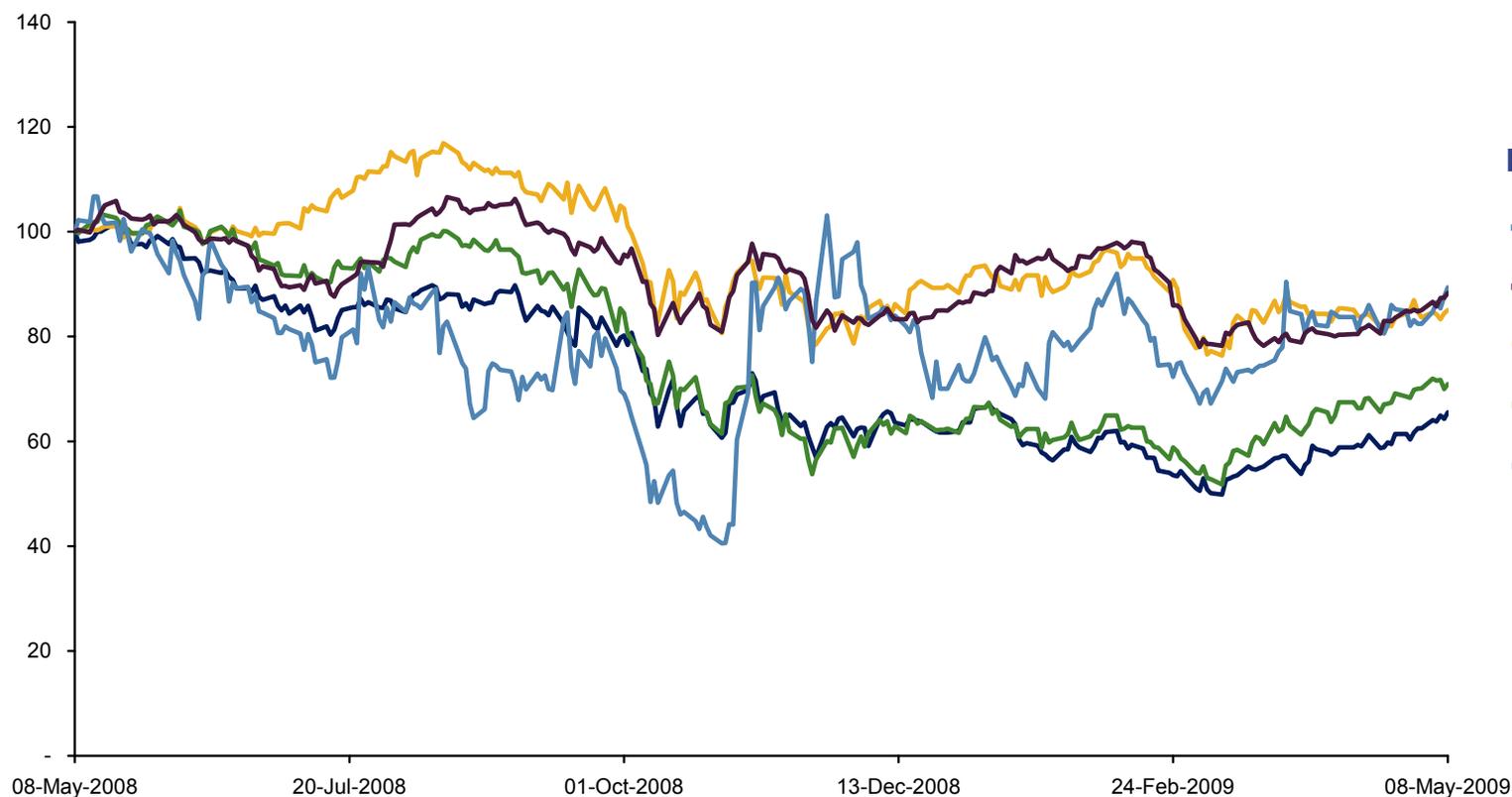


# Performance de l'action NicOx au cours des 12 derniers mois

## Performance au cours des 12 derniers mois par rapport aux principaux indices

Tous les indices sont libellés en monnaie locale

Performance  
Indexée sur 100



Performance sur 1 an

NicOx	(10.6%)
Euro Biotech <sup>(1)</sup>	(11.7%)
NASDAQ Biotech Index	(14.9%)
NASDAQ	(29.1%)
CAC 40	(34.5%)

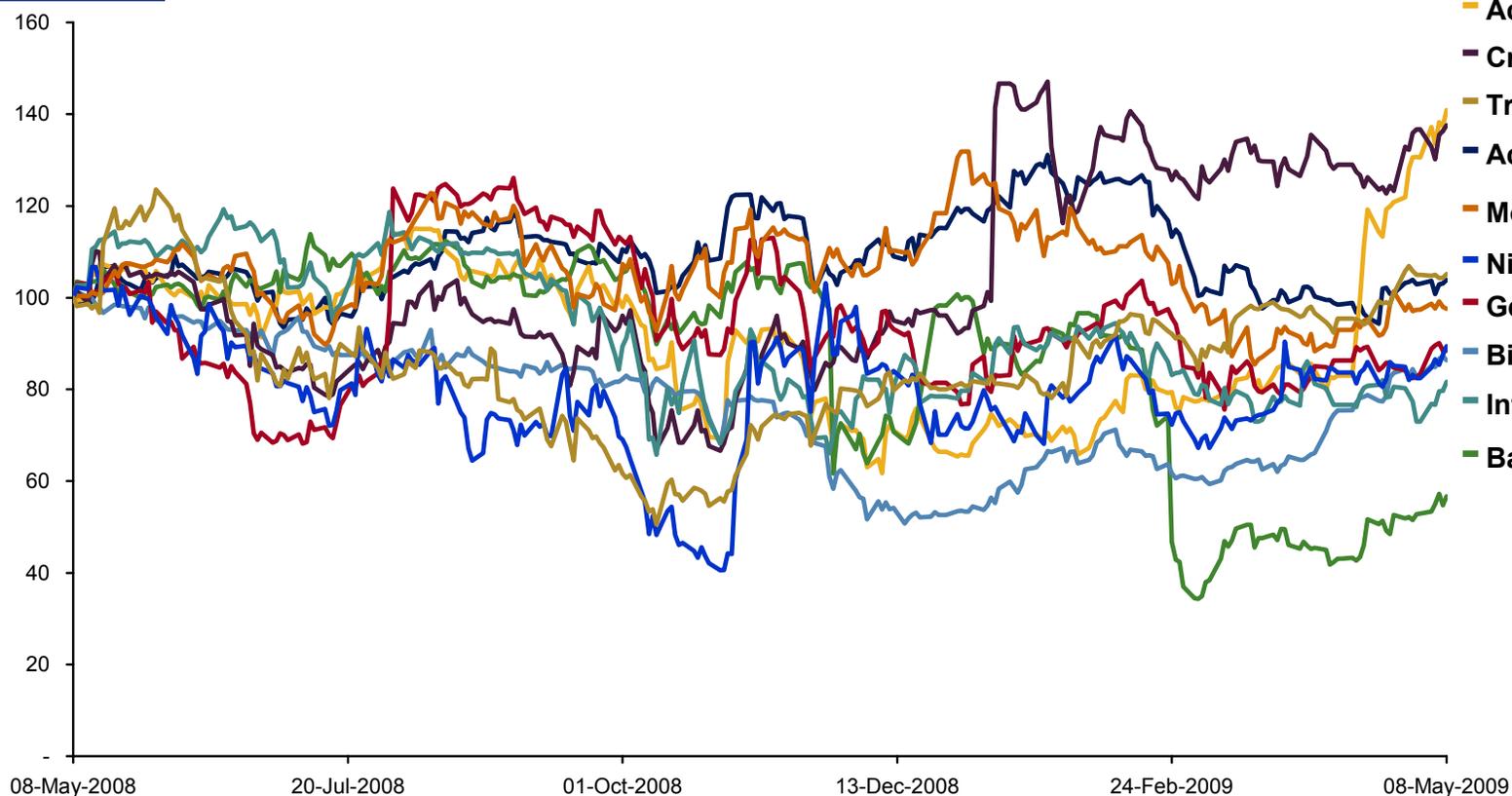
Source : FactSet au 8 mai 2009. Indices étalonnés à 100, libellés en monnaie locale

(1) L'indice Euro biotech comprend : Actelion, Active Biotech, Addex, Antisoma, Ark Therapeutics, Basilea, Bavarian Nordic, BioInvent, Biovitrum, Cosmo, Crucell, Cytos, Devgen, Evotec, ExonHit, Flamel, Galapagos, Genmab, Intercell, Karo Bio, LifeCycle Pharma, MediGene, MorphoSys, NeuroSearch, Newron Pharma, NicOx, Renovo, Santhera, Thrombogenics, Transgene (libellés tous en Euros)

# Performance de l'action NicOx au cours des 12 derniers mois

## Les dix premières 'biotechs' européennes par capitalisation boursière

Performance  
Indexée sur 100



Performance sur 1 an

Active Biotech	40.9%
Crucell	37.6%
Transgene	5.1%
Actelion	3.8%
MorphoSys	(2.4%)
NicOx	(10.6%)
Genmab	(11.5%)
Biovitrum	(13.7%)
Intercell	(18.4%)
Basilea	(43.3%)

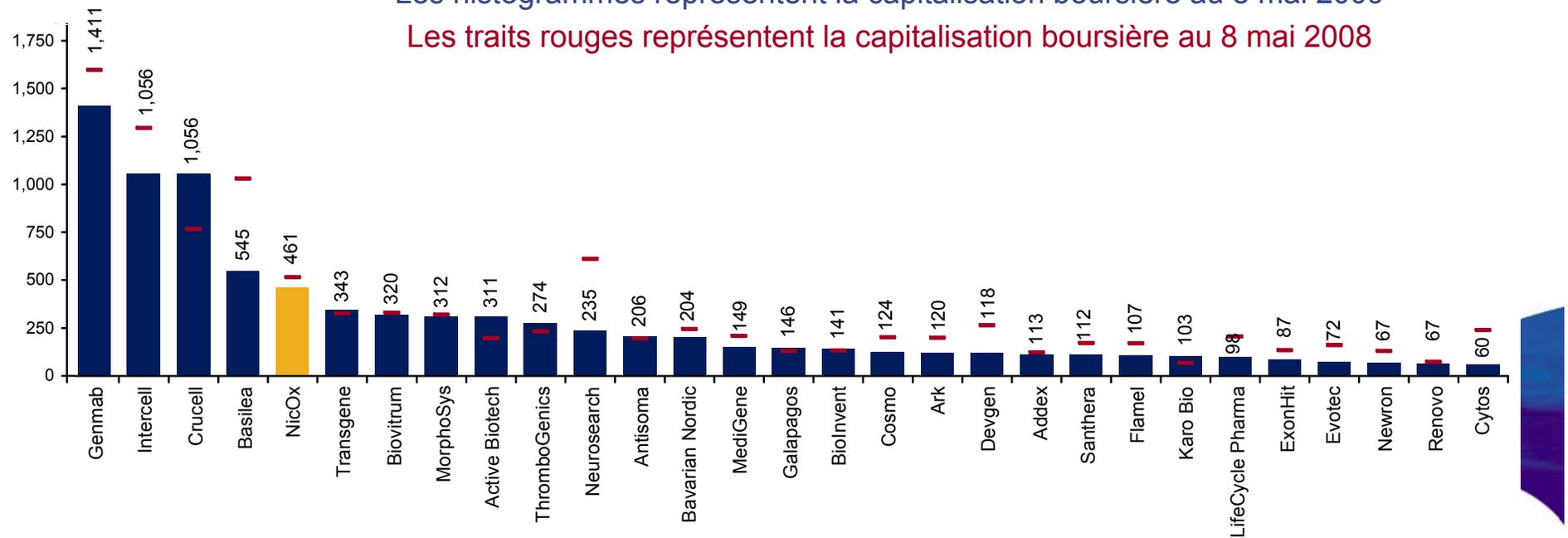
Source : FactSet, étalonné à 100 au 8 mai 2009. Tous les prix sont libellés en Euros.

# NicOx : une des principales 'biotechs' européennes

## Les trente premières 'biotechs' européennes par capitalisation boursière

Performance au cours des 12 derniers mois

### Capitalisation boursière (M€)



Source : FactSet au 8 mai 2008

# Leader mondial dans la technologie de libération d'oxyde nitrique (NO)

## Nouvelles Entités Chimiques (NCEs) & Brevets de composition de matière

Cible : maladies où une libération de NO pourrait apporter des effets bénéfiques

### Maladies inflammatoires

- NO inhibe les cytokines pro-inflammatoires
- NO réduit le stress oxydatif
- NO atténue les effets indésirables gastro-intestinaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

### Maladies cardiométaboliques

- NO maintient une pression artérielle normale
- NO prévient l'athérosclérose
- NO protège l'endothélium
- NO réduit l'inflammation vasculaire

- Acquisition du portefeuille non-licencié de brevets de Nitromed en avril 2009
- >650 brevets accordés dans le monde, >600 demandes de brevets
- Brevets sur de nombreux médicaments donneurs de NO avec un très grand nombre de ponts chimiques envisageables
  - Procure une large protection dans la plupart des domaines thérapeutiques
  - Le pont chimique assure une libération progressive de NO
- Brevet protégeant le naproxcinod jusqu'en 2019 avec PTE/SPC



# Portefeuille de produits vaste et équilibré

		Recherche	Pré-clinique	Phase 1	Phase 2	Phase 3	STATUT
<b>Naproxcinod</b>	Arthrose						Développement interne
<b>NCX 6560</b>	Dyslipidémie Risques CV						
<b>PF-03187207</b>	Glaucome					Pfizer Inc	Composés en partenariats
<b>TPI 1020</b>	Troubles respiratoires					Topigen Inc.	
<b>NCX 1510</b>	Rhinite allergique					Orexo AB	
<b>NO-donneurs</b>	Hypertension				Merck & Co., Inc.		
<b>NCX 1047</b>	Dermatologie			Grupo Ferrer			
<b>NO-donneurs</b>	Retinopathie diabetique		Pfizer Inc				
<b>NO-donneurs</b>	Maladies cardiométaboliques						Développement interne
<b>NO-donneurs</b>	Inflammation Douleur						

## Une opportunité unique sur le marché de l'arthrose

---

**Un effet néfaste sur la pression artérielle pour les AINS a été décrit.**

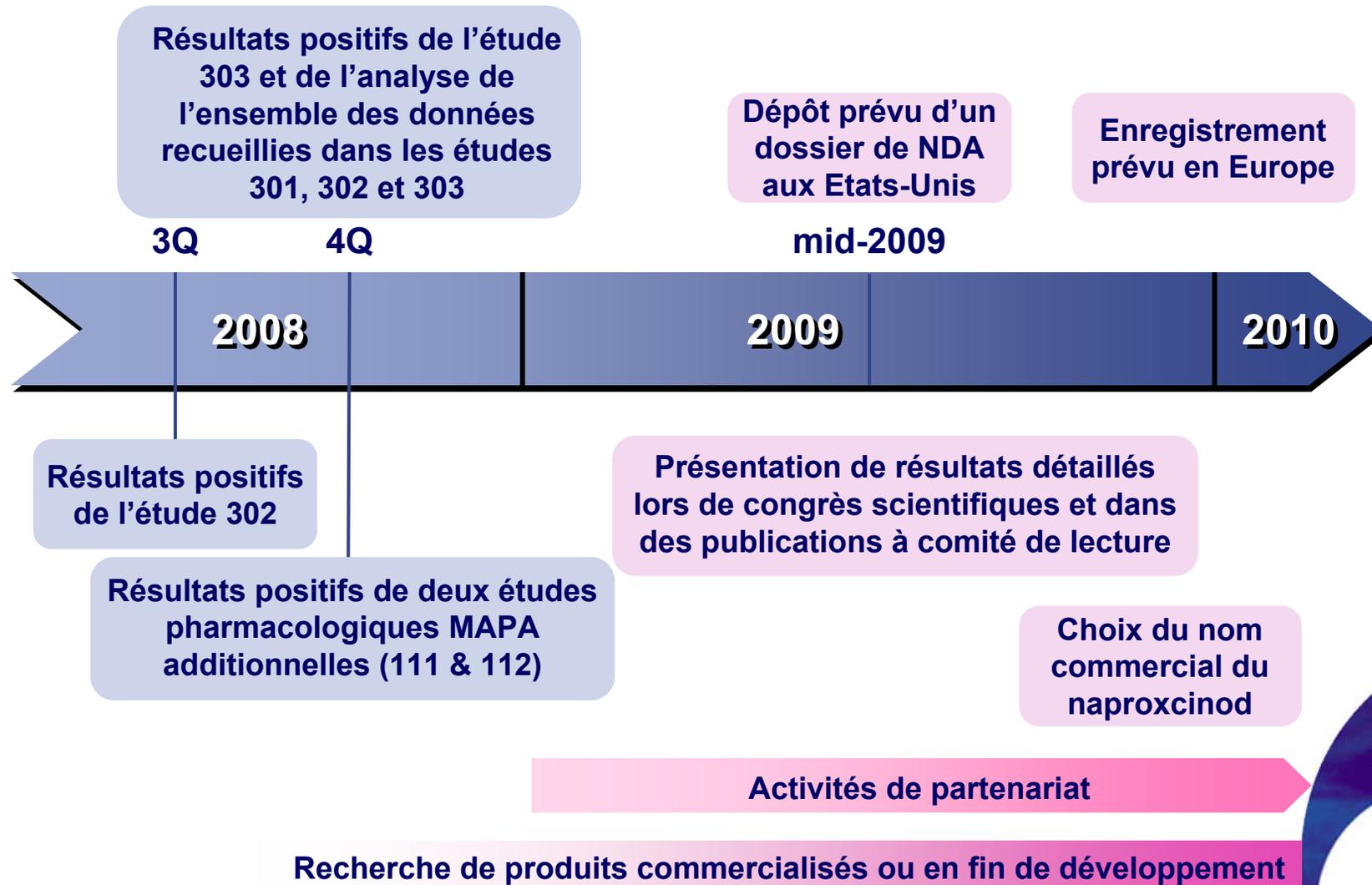
**Un médicament qui atténuerait ce problème de sécurité d'emploi serait en mesure de répondre à un fort besoin médical non satisfait.**



**Le NAPROXCINOD est le premier anti-inflammatoire conçu spécifiquement pour répondre à ce problème**



# Naproxcinod – Dépôt d'un dossier de NDA prévu mi-2009



## Le naproxcinod atteint le profil produit cible (TPP : *Target Product Profile*)

---

- Données positives et cohérentes portant sur l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pression artérielle chez plus de 3000 patients
  - **Dépôt d'un dossier de NDA pour le naproxcinod prévu mi-2009**
- Analyse de l'ensemble des données OBPMs recueillies dans les trois études de phase 3
  - Les deux doses de naproxcinod ont montré une réduction statistiquement significative de la PAS et de la PAD par rapport au naproxène sur l'ensemble des 13 semaines
  - La PAS a augmenté de 5 mmHg ou plus pour une proportion plus petite de patients sous naproxcinod, de manière significative par rapport au naproxène
  - Le naproxcinod a montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, comme l'indiquent les intervalles de confiance (ICs) unilatéraux à 95%
- **Conclusions MAPA (104, 111 & 112)**
  - Profil de pression artérielle sur 24 heures plus détaillé
  - Profil de pression artérielle différencié sur l'ensemble des doses et à de nombreux points de mesure dans le temps



# Nouvelles analyses des données de pression artérielle de l'étude 301 présentées aux congrès de l'ACC et ASH

	Placébo	Naproxcinod 750 mg bid	Naproxcinod 375 mg bid	Naproxène 500 mg bid
<b>Ensemble des patients</b> Variation moyenne de la PAS par rapport aux valeurs de base à la 13 <sup>ème</sup> semaine (mmHg)	-3,1 ±1,0	-3,9 ±0,8 *	-2,8 ±0,8	-1,0 ±0,8
<b>Ensemble des patients hypertendus</b> Variation moyenne de la PAS par rapport aux valeurs de base à la 13 <sup>ème</sup> semaine (mmHg)	-4,6 ±1,4	-4,1 ±1,2	-2,6 ±1,3	-1,3 ±1,3
<b>Patients hypertendus prenant des inhibiteurs du SRA</b> Variation moyenne de la PAS par rapport aux valeurs de base à la 13 <sup>ème</sup> semaine (mmHg)	-4,6 ±1,9	-5,0 ±1,7 *	-2,7 ±1,7	+1,5 ±1,9
<b>Ensemble des patients hypertendus</b> Proportion de patients avec une augmentation de la PAS ≥10 mmHg à la 13 <sup>ème</sup> semaine	15,3%	11,5% **	16,0%	23,3%

PAS : pression artérielle systolique  
SRA : système rénine-angiotensine

\*p<0,02 vs. naproxène, analyse *post hoc*  
\*\*p<0,04 vs. naproxène, analyse *post hoc*

**William B. White**, University of Connecticut School of Medicine, Thomas Schnitzer  
Présentations orales : Congrès annuel de l'*American College of Cardiology (ACC)*, 31 mars 2009  
Congrès scientifique annuel de l'*American Society of Hypertension (ASH)*, 7 mai 2009

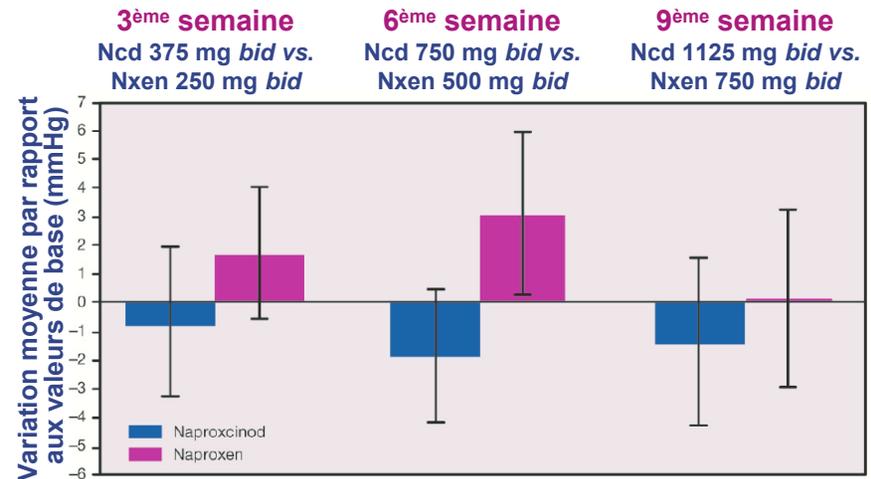


# Profil de pression artérielle sur 24 heures favorable dans une importante étude MAPA (111)

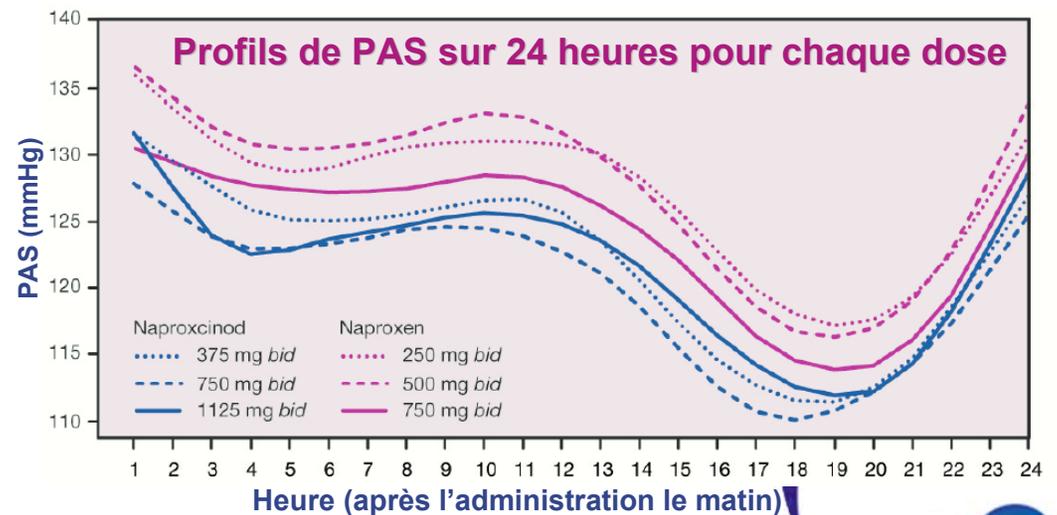
## Doses croissantes vs. naproxène

- 118 patients arthrosiques hypertendus
  - 12 semaines (9 semaines de traitement actif)
  - 2 groupes, double-aveugle
  - 3 doses croissantes à 3 semaines d'intervalle :
    - Naproxcinod : 375 mg *bid*, 750 mg *bid* et 1125 mg *bid*\*
    - Naproxène : 250 mg *bid*, 500 mg *bid* et 750 mg *bid*
- \* supratherapeutique

- Réduction constante des moyennes des 24 heures de la PAS et de la PAD par rapport aux valeurs de base pour l'ensemble des doses, contrairement au naproxène



Variation des moyennes des 24 heures de la PAS



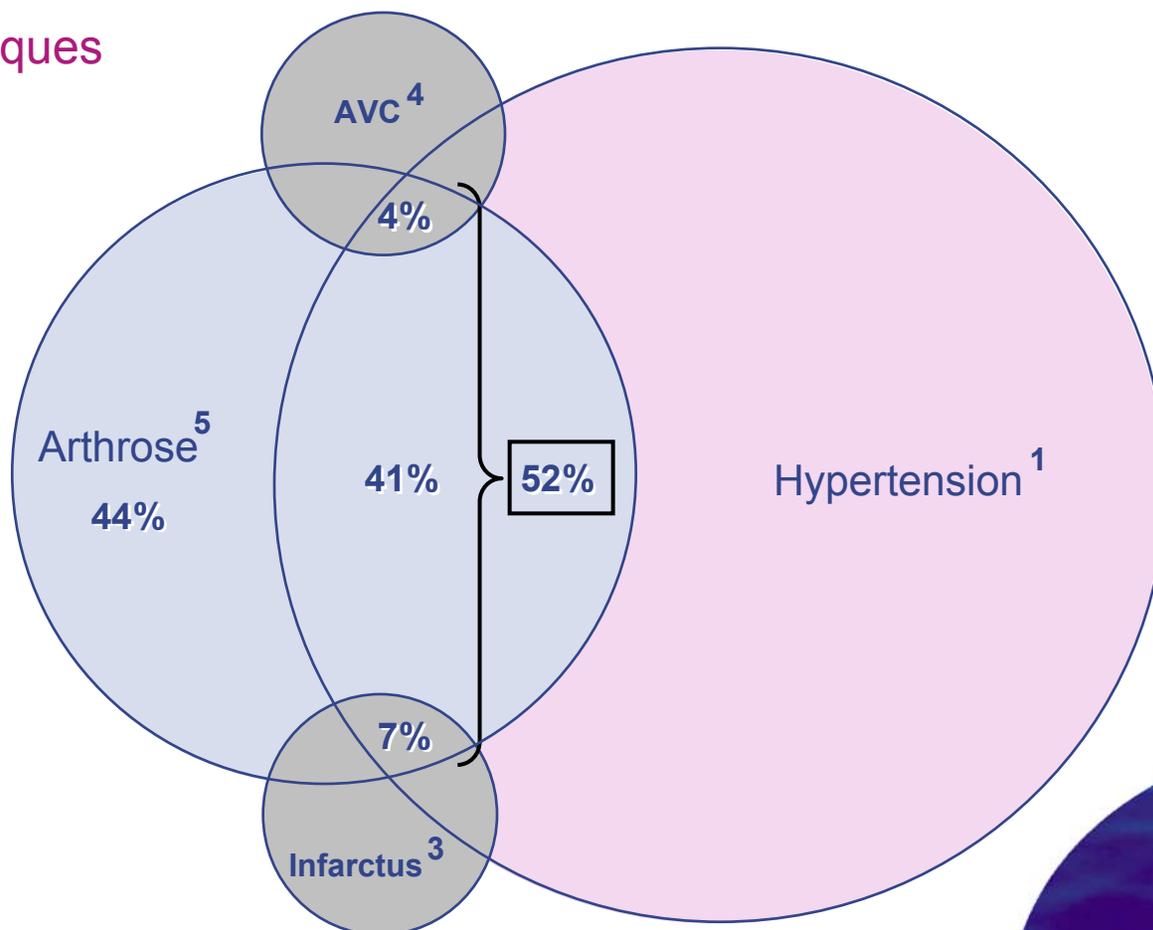
**Raymond R. Townsend**

Présentation orale donnée à l'European Meeting on Hypertension (congrès annuel de l'European Society of Hypertension, ESH) à Milan (Italie), 13 juin 2009

# Plus de la moitié des patients arthrosiques souffrent d'hypertension

52% des patients arthrosiques ont de l'hypertension

4%	OA + HTA + AVC
41%	OA + HTA seule
7%	OA + HTA + infarctus
<b>52%</b>	<b>OA + HTA</b>



## \* NHANES III

(3<sup>ème</sup> « National Health and Nutrition Examination Survey » américaine)

[1] Hypertension définie comme systolique  $\geq 140$  ou diastolique  $\geq 90$

[3] Fondé sur la question : Votre médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez eu une crise cardiaque ?

[4] Fondé sur la question : Votre médecin vous a-t-il déjà dit que vous aviez eu un AVC ?

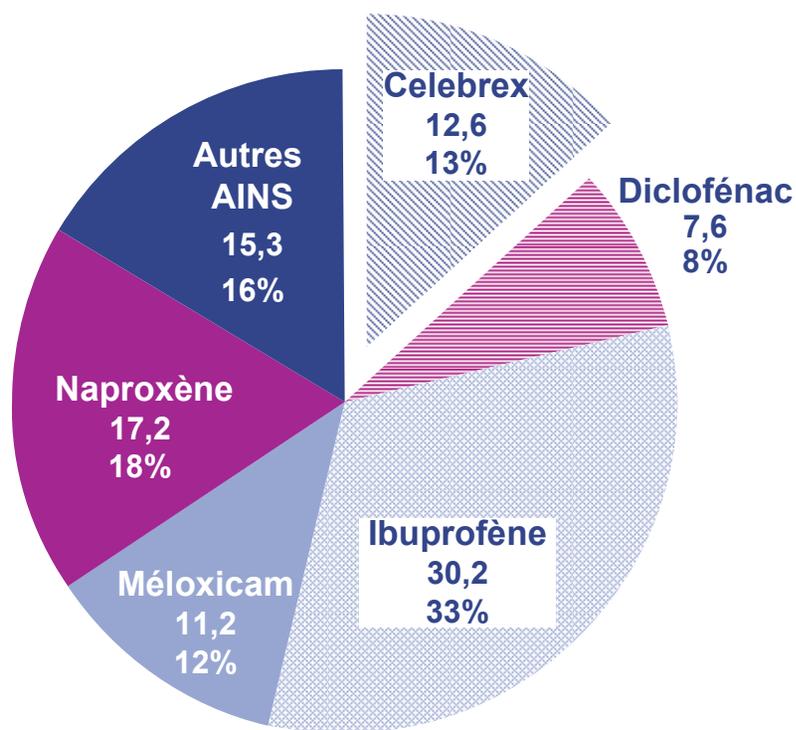
[5] Fondé sur la question : Votre médecin vous a-t-il déjà dit que vous avez de l'arthrose ?

# Ventes de type « Blockbuster » possibles même avec un taux de prescriptions limité

Marché américain pour la période oct. 2007 – sept. 08 (Source : IMS 2008)

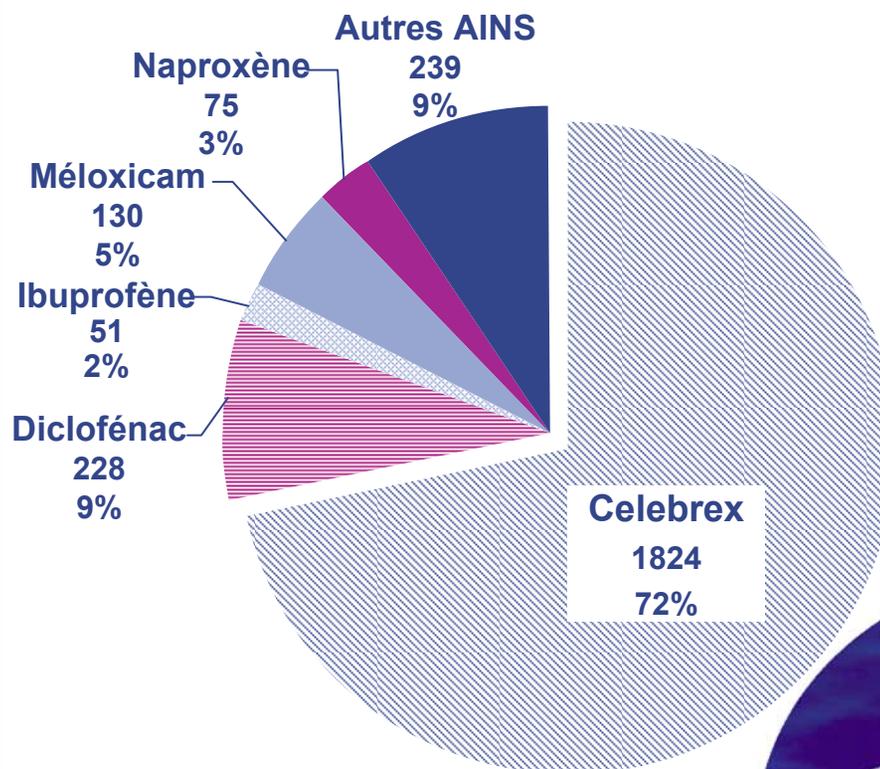
## Parts de marché des prescriptions

(Total dans la période = 94,2 Millions de prescriptions)



## Parts de marché des ventes

(Total dans la période = \$2,5 Milliards)

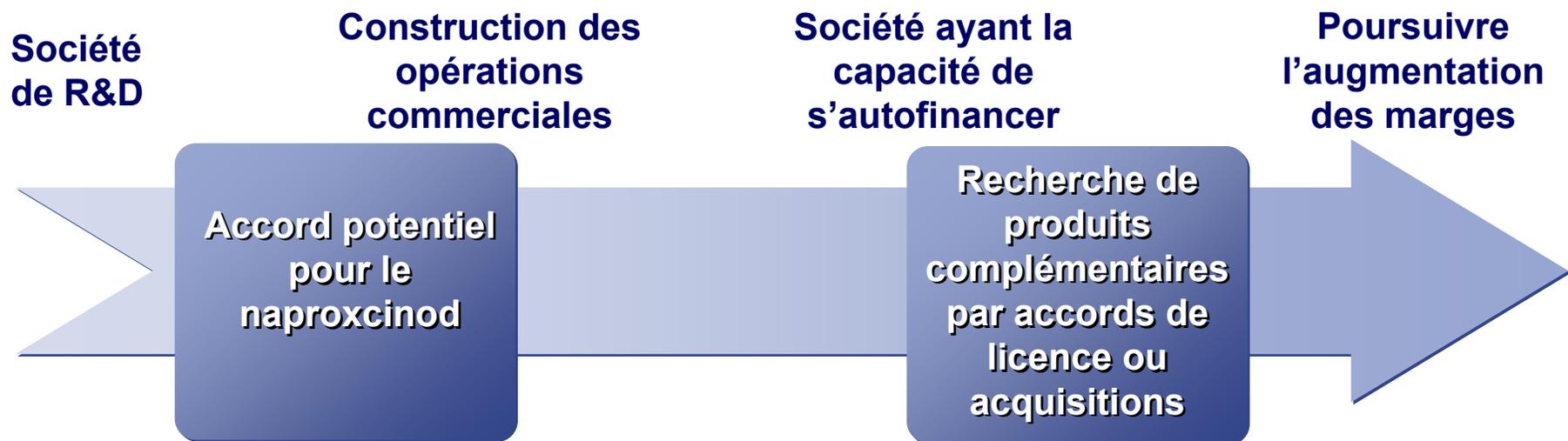


Ventes de Celebrex dans la période : \$1,8 Milliards

Les graphiques représentent les prescriptions délivrées et les ventes sur ordonnance d'AINS solides par voie orale (ventes en officine et en hôpital)  
 "Diclofénac" comprend la combinaison *Arthrotec* et "Naproxène" comprend le *Prevacid Naprapac*.



# Visualiser la transformation future de NicOx



L'objectif de NicOx est de conserver des droits de co-commercialisation aux Etats-Unis et dans certains marchés européens

Création d'opérations de ventes et marketing ciblant certains groupes de prescripteurs, tels que :

- Rhumatologues
- Chirurgiens orthopédiques
- Certains spécialistes de la douleur

Produits visant les mêmes catégories de prescripteurs pour tirer le meilleur profit des efforts de marketing



# Naproxcinod – Activités des Affaires Commerciales

---

**Essais cliniques**



Résultats positifs quant à l'efficacité à traiter les signes et symptômes de l'arthrose, profil de pression artérielle favorable

**Etudes de marché**

**En cours**

Enquêtes de marché – Compréhension des besoins du marché et des patients

**'Branding'**

**En cours**

Construction d'une plate-forme de communication autour de la marque

**Communications**

**En cours**

Plan de communication pour souligner les résultats cliniques auprès de la communauté médicale et scientifique (conférences, publications)



# Interactions de NicOx avec de nombreux experts mondialement reconnus en 2009

---

- Forte présence dans une dizaine de conférences scientifiques mondiales majeures
  - Plusieurs abstracts soumis – présentations orales ou posters
  - Stands d'exposition pour faire connaître la technologie de NicOx
  - Parrainage d'évènements éducatifs
- Nombreuses publications scientifiques et cliniques soumises à des journaux internationaux à comité de lecture
- Réseau de plus de 100 consultants médicaux et scientifiques, pour discuter des composés, des données et de la stratégie de développement de NicOx
  - Comité de consultation *ad hoc*
  - Réunions en face-à-face



# Augmentation significative des communications médicales au premier semestre 2009



Première participation de NicOx à un **congrès de cardiologie de premier plan**



Première participation de NicOx à un **congrès de médecine générale**

ACOFP  
ECCEO 9

*American College of Osteopathic Family Physicians* – 4-8 mars – Washington DC  
*European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO: *European Society of Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis & Osteoarthritis*) – 18-21 mars – Athènes

ACC

*American College of Cardiology* – 28-31 mars – Orlando

ACP

*American College of Physicians* – 21-25 avril – Philadelphia

ASH

*American Society of Hypertension* – 5-8 mai – San Francisco

ISPOR

*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*  
16-20 mai – Orlando

EULAR

*European League Against Rheumatism* – 10-13 juin – Copenhagen

ESH

*European Society of Hypertension* – 12-16 juin – Milan



# Augmentation significative des communications médicales au premier semestre 2009

---

- **ASH 09** (*American Society of Hypertension*) / 5-8 mai, San Francisco
  - **Présentation orale (Pr. William White)** : *The Hypertensive Effects Observed with Traditional NSAIDs are Less with the Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donator Naproxcinod in Patients with Osteoarthritis*  
(Les Effets Hypertenseurs Observés avec les AINS Traditionnels sont Moindres avec l’Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d’Oxyde Nitrique Naproxcinod chez les Patients Souffrant d’Arthrose)
  - **Poster** : *A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Forced Titration, Parallel Group Study to Assess the Effects of Naproxcinod vs. Naproxen on Arterial Blood Pressure as Measured by Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Osteoarthritis Patients with Controlled Essential Hypertension*  
(Une Etude de 12 Semaines, en Double-Aveugle, Randomisée, à Titration Forcée et à Groupes Parallèles, pour Evaluer les Effets du Naproxcinod par Rapport au Naproxène sur la Pression Artérielle, Mesurée à l’Aide de la Technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle chez des Patients Souffrant d’Arthrose et Présentant une Hypertension Contrôlée)



# Augmentation significative des communications médicales au premier semestre 2009

---

- **EULAR 09** (*European League Against Rheumatism*) / 10-13 juin, Copenhague
  - **Poster** : *A Randomized, Parallel Group, Double Blind, Placebo and Naproxen Controlled, Multicenter Phase 3 Study of Naproxcinod in Subjects with Osteoarthritis of the Knee: Efficacy Results Following 13-Week Treatment*  
(Etude Multicentrique de Phase 3 pour le Naproxcinod, Randomisée, à Groupes Parallèles, en Double-Aveugle, contre Placébo et Naproxène, chez des Sujets Souffrant d'Arthrose du Genou : Résultats d'Efficacité après 13 Semaines de Traitement)
  - **Poster** : *Utility and Quality of Life of Patients with Osteoarthritis Treated with a Cyclooxygenase Inhibiting Nitric Oxide Donator (CINOD), Naproxcinod*  
(Utilité et Qualité de Vie de Patients Souffrant d'Arthrose et Traités par un Inhibiteur de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique, le Naproxcinod)
  - **Poster** : *Differential Effect of Naproxcinod Compared to Naproxen on Ambulatory Blood Pressure in Osteoarthritis Subjects with Stable Essential Hypertension*  
(Effet Différentiel du Naproxcinod par Rapport au Naproxène sur la Pression Artérielle Ambulatoire chez des Sujets Souffrant d'Arthrose et d'Hypertension Artérielle Contrôlée)



# Augmentation significative des communications médicales au premier semestre 2009

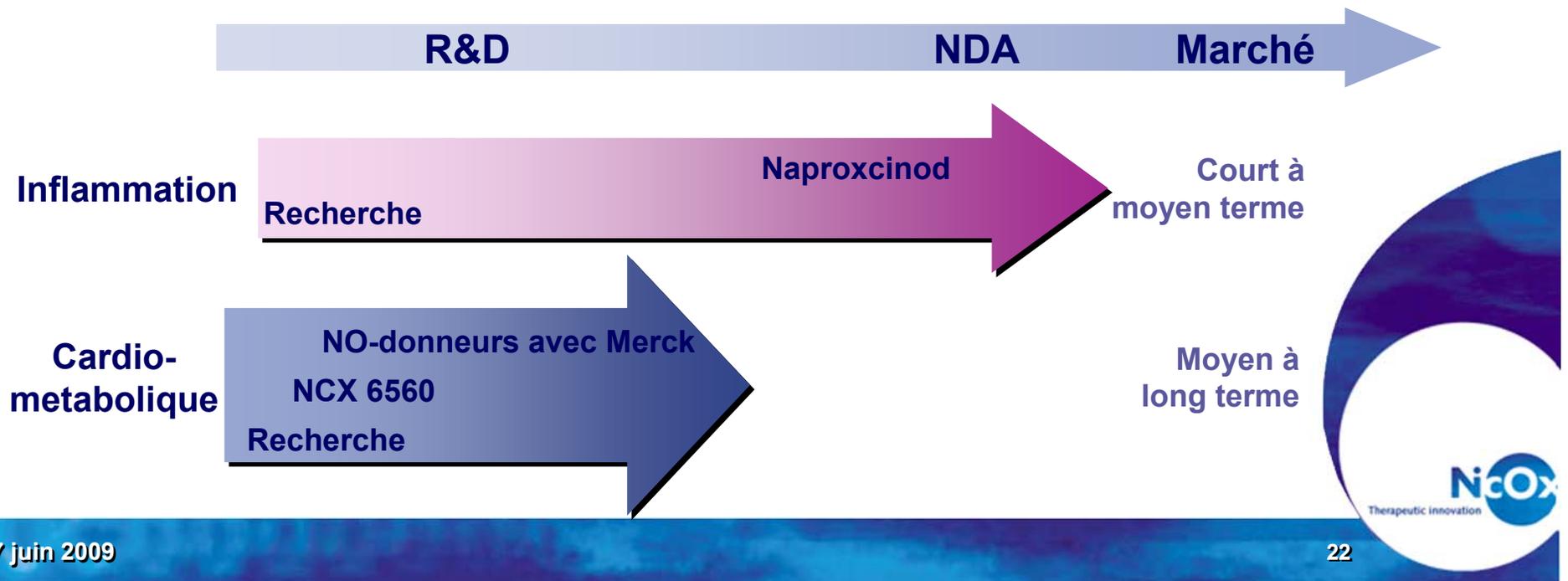
---

- **ESH 09** (*European Society of Hypertension*) / 12-16 juin, Milan
  - **Présentation orale (Pr. Raymond Townsend)** : *A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Forced Titration, Parallel-group Study to Assess the Effects of Naproxcinod and Naproxen on Arterial Blood Pressure as Measured by ABPM in Osteoarthritis Patients with Controlled Essential Hypertension*  
(Etude de 12 Semaines, en Double-Aveugle, Randomisée, à Titration Forcée et à Groupes Parallèles, pour Evaluer les Effets du Naproxcinod et du Naproxène sur la Pression Artérielle Mesurée par la Technique MAPA chez des Patients Souffrant d'Arthrose et d'Hypertension Artérielle Contrôlée)
  - **Poster** : *The CINOD Naproxcinod Reduces Blood Pressure and Improves Vascular Relaxation in Spontaneously Hypertensive Rats*  
(Le CINOD Naproxcinod Réduit la Pression Artérielle et Améliore la Relaxation Musculaire chez des Rats Spontanément Hypertendus)

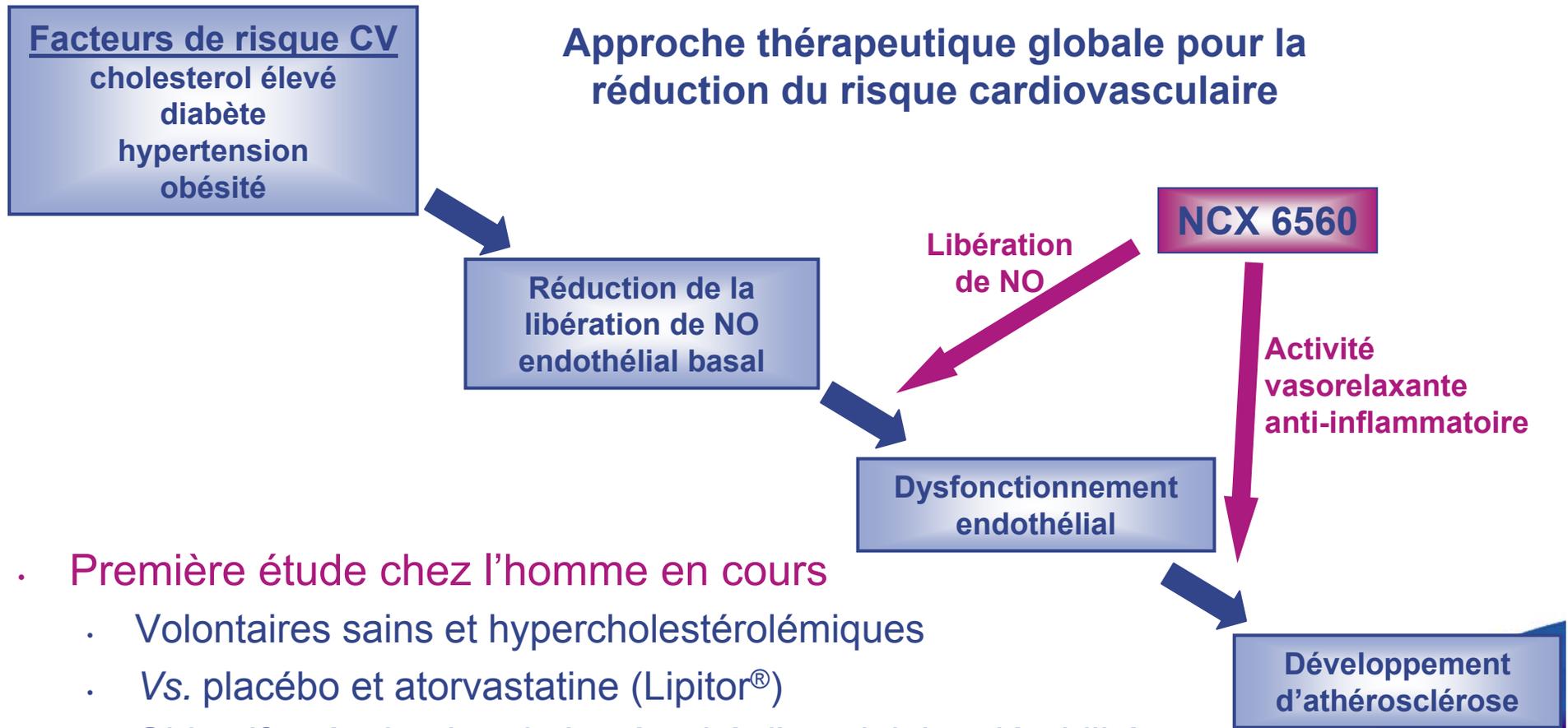


# Maladies cardiométaboliques : un moteur R&D à moyen/long terme

- Première cible commerciale visée : branche d'activité de la douleur et de l'inflammation à construire autour du naproxcinod
- La libération d'oxyde nitrique a également le potentiel d'apporter des bénéfices cliniques pour les maladies cardiométaboliques – principal domaine thérapeutique pour la R&D
- NicOx pourrait commercialiser des produits dans le domaine cardiométabolique à moyen/long terme



# Etude clinique de phase 1 de preuve-de-principe sur le NCX 6560



## • Première étude chez l'homme en cours

- Volontaires sains et hypercholestérolémiques
- Vs. placebo et atorvastatine (Lipitor®)
- Objectifs : évaluation de la sécurité d'emploi, la tolérabilité et le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de doses croissantes uniques et répétées de NCX 6560
- Evaluation d'un biomarqueur approprié aux troubles cardiovasculaires



# Accord majeur avec Merck de licence, de développement et de co-promotion dans le domaine des antihypertenseurs

---



Accord signé le 21 mars 2006



# Programme clinique en cours pour des médicaments antihypertenseurs NO-donneurs de prochaine génération



- **Antihypertenseurs : médicaments les plus vendus par indication thérapeutique**
  - Objectifs de pression artérielle atteints par seulement 1/3 des patients
  - Ventes de \$3,4 milliards en 2007 réalisées par Cozaar et Hyzaar
- **Programme d'études en cours chez des volontaires hypertendus**
  - Résultats encourageants obtenus avec les deux premiers candidats testés chez des volontaires sains
  - Programme d'études de détermination de doses de phase 1b conduit actuellement chez des volontaires présentant une hypertension faible à modérée
  - Prochaine étape clef : sélection d'un candidat à promouvoir en phase 2
  - Amélioration de l'activité antihypertensive grâce à la libération de NO démontrée par des résultats précliniques
- **Option de co-promotion pour NicOx, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites auprès de médecins spécialistes aux Etats-Unis et dans les principaux pays européens**
- **€19,2 millions reçus à ce jour, potentiels paiements d'étapes de €269 millions à venir**



# Collaborations avec Pfizer dans le domaine de l'ophtalmologie

---



**Premier accord signé en août 2004 pour le traitement du glaucome**

**Nouvel accord signé le 2 mars 2006**



# Collaboration en R&D avec Pfizer dans le domaine de l'ophtalmologie



- Droits exclusifs de la technologie de libération de NO dans le domaine de l'ophtalmologie dans de nombreuses classes de composés et indications
- PF-03187207, premier dérivé de la PGF2 $\alpha$  donneur de NO sélectionné pour le développement
  - Deux études de phase 2 (Etats-Unis et Japon) ont montré que la dose la plus élevée de PF-03187207 conduisait à une amélioration jusqu'à 12% de la réduction de la pression intraoculaire (PIO) par rapport au Xalatan<sup>®</sup> 0,005%, ce résultat n'étant pas statistiquement significatif
  - NicOx et Pfizer discutent à présent des droits mondiaux du PF-03187207
- Recherche en cours sur de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique rétinopathie diabétique
  - Détérioration répandue de la rétine causée par le diabète
  - Option de Pfizer jusqu'en novembre 2009 pour sélectionner un composé tête de série pour le développement



- **Nouveaux anti-inflammatoires dermiques NO-donneurs**
  - Besoin médical de composés puissants présentant des rapports bénéfice-risque améliorés
  - Atrophie de la peau potentiellement réduite par rapport aux stéroïdes
  - Preuve de concept préliminaire obtenue dans une étude clinique avec un composé prototype
- **Ferrer dispose des droits sur l'Union Européenne, l'Amérique Latine, l'Afrique francophone et d'une option sur les droits aux Etats-Unis**
  - NicOx conserve tous les droits pour l'Asie et les droits de co-marketing en Europe
  - Paiements supplémentaires liés au franchissement d'étapes, succès commerciaux et royalties
  - Ferrer financera entièrement tout développement



# Analyse des résultats financiers du 1<sup>er</sup> trimestre 2009

---

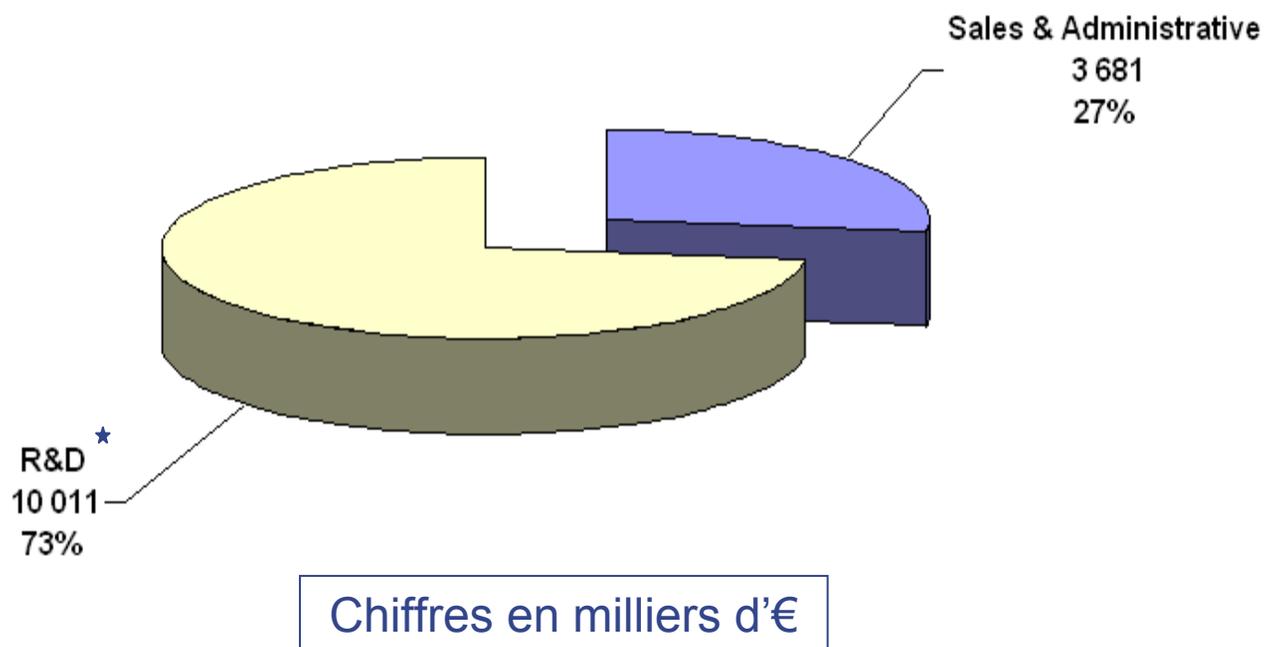
***Eric Castaldi, Directeur Financier***

## Baisse de la perte nette au cours du 1<sup>er</sup> trimestre 2009 suite à la finalisation de la phase 3 du développement du naproxcinod

<b>Compte de résultat consolidé</b> € x 1000	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>1Q 09</b>
<b>Chiffre d'affaires</b>	<b>20 620</b>	<b>3 362</b>	<b>420</b>
Coût des ventes	(2 151)	(750)	(79)
Frais de recherche et développement	(48 278)	(74 281)	(9 932)
Frais administratifs et commerciaux	(11 322)	(11 358)	(3 681)
<b>Total dépenses opérationnelles</b>	<b>(61 751)</b>	<b>(86 389)</b>	<b>(13 692)</b>
Autres produits	3 933	3 814	1 266
<b>Perte opérationnelle</b>	<b>(37 198)</b>	<b>(79 213)</b>	<b>(12 006)</b>
Produits financiers nets	5 183	5 458	823
Charge d'impôt sur le résultat	(129)	(132)	(60)
<b>Perte de l'exercice</b>	<b>(32 144)</b>	<b>(73 887)</b>	<b>(11 243)</b>
* <i>Autres éléments du résultat global de la période, nets d'impôts</i>	-	-	(2)
* <i>Autres éléments du résultat global de la période, nets d'impôts</i>	-	-	<b>(11 245)</b>



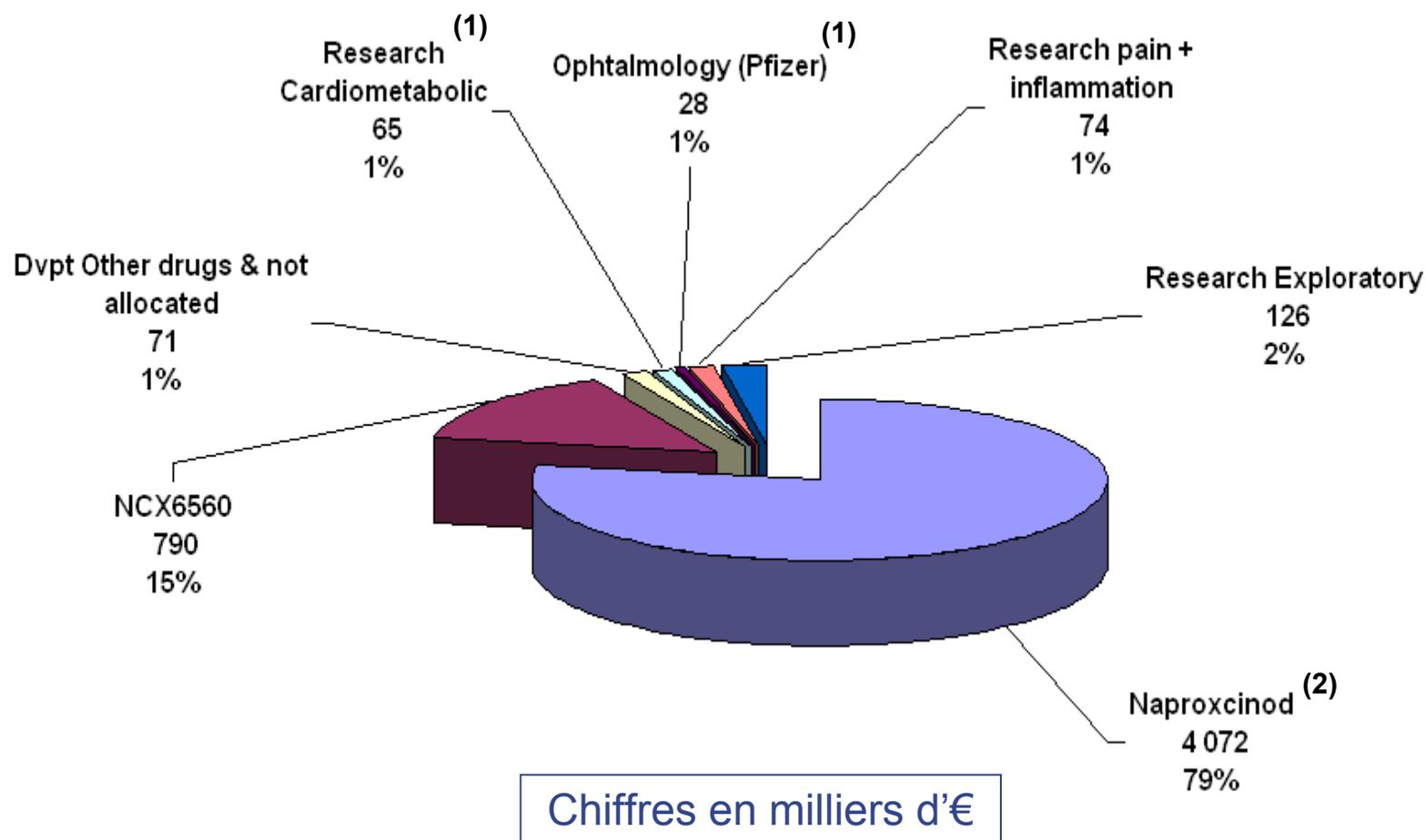
# 1<sup>er</sup> trimestre 2009 – réduction des dépenses de développement et augmentation des dépenses commerciales



**Total dépenses opérationnelles : €13 692**

\* Incluant le coût des ventes et excluant le Crédit d'Impôt Recherche

# 1<sup>er</sup> trimestre 2009 : Dépenses externes de recherche et développement concentrées sur les principaux projets



**Total: K€ 5 226** \*

\* Recherche = 293 K€, Développement = 4 897 K€, Technical Operations = 36 K€

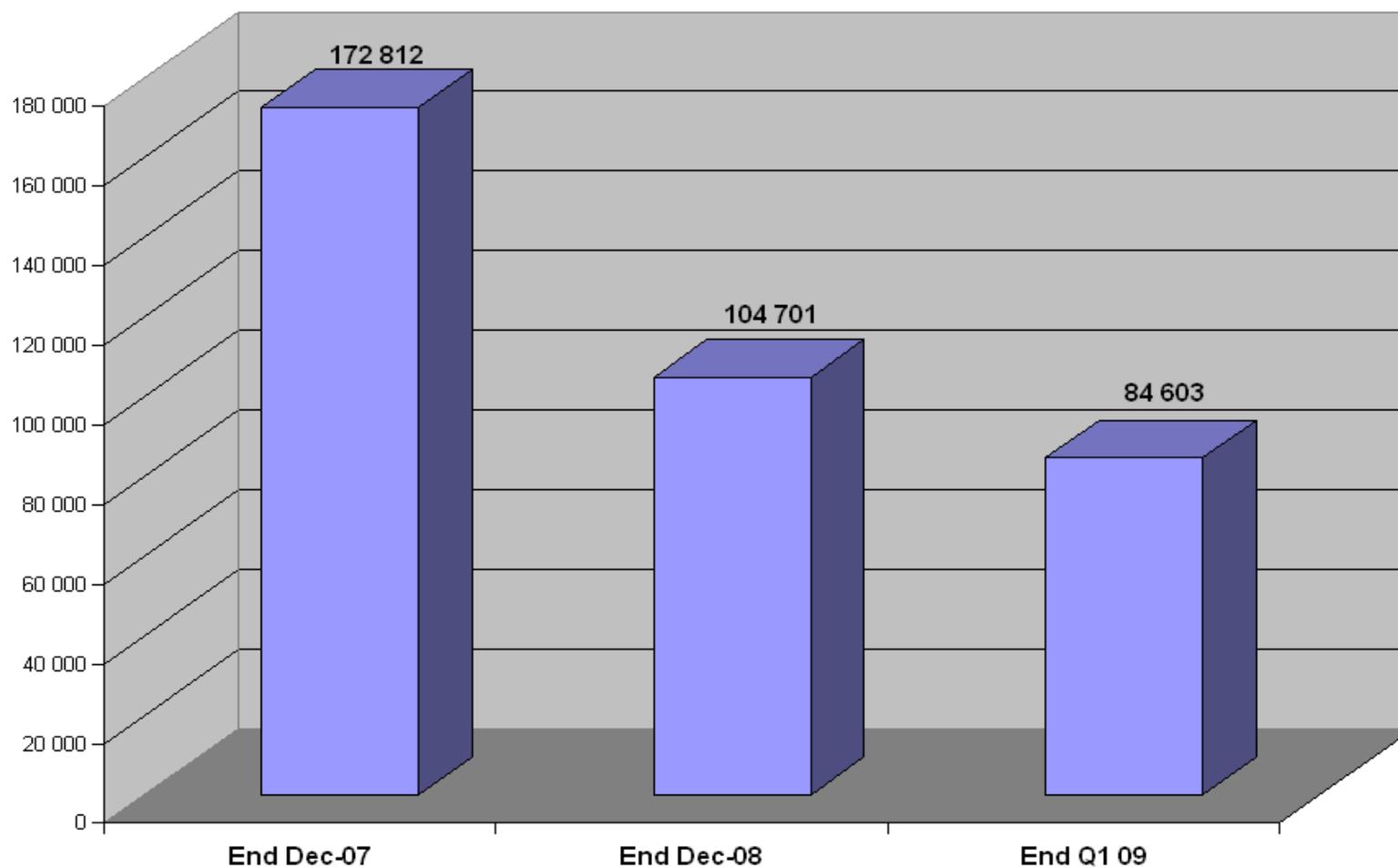
(1) Les dépenses de développement de Merck et Pfizer sont supportées par Merck et Pfizer

(2) Incluant 36 K€ de Technical Operations

# Solides réserves de trésorerie

<b>Bilan consolidé</b> € x 1000	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>1Q 09</b>	
Actif non courant (hors Instruments financiers non courants)	8 644	4 486	5 735	
Autres actifs courants	8 004	14 432	17 240	} <b>84 603</b>
Instruments financiers courants et non courants	29 369	14 770	9 986	
Trésorerie et équivalents de trésorerie	143 444	89 931	74 617	
<b>Total Actif</b>	<b>189 461</b>	<b>123 619</b>	<b>107 578</b>	
Total des capitaux propres	169 214	102 069	92 066	
Total des dettes non courantes	340	315	360	
Total des dettes courantes	19 907	21 235	15 152	
<b>Total du passif et des capitaux propres</b>	<b>189 461</b>	<b>123 619</b>	<b>107 578</b>	

## Bilan solide avec une baisse significative de la consommation de trésorerie attendue en 2009



Chiffres en milliers d'€

