

ADOCIA

innovative medicine
for everyone, everywhere



COMMUNIQUE DE PRESSE

Adocia annonce des résultats de phase IIa positifs pour l'insuline ultra-rapide BioChaperone Lispro

- **BioChaperone Lispro est significativement plus rapide qu'Humalog chez les patients diabétiques de type 1 : début d'action 30% plus rapide et effet métabolique précoce 69% supérieur**
- **L'action ultra-rapide de BioChaperone Lispro devrait avoir un impact positif sur le contrôle de la glycémie à court et long terme, améliorant le bénéfice médical pour les patients**
- **BioChaperone Lispro est la troisième insuline du portfolio d'Adocia ayant démontré une preuve de concept clinique. Adocia prévoit de lancer un essai de phase IIa en escalade de dose au deuxième trimestre 2014**

Lyon, France, le 9 avril 2014 – Adocia (Euronext Paris : FR0011184241 – ADOC) annonce aujourd'hui les résultats positifs de l'essai clinique de phase IIa comparant sa formulation innovante d'insuline lispro au produit commercial Humalog® d'Eli Lilly. La formulation d'Adocia utilise la technologie propriétaire BioChaperone, qui permet d'accélérer l'absorption des insulines prandiales. Humalog, maintenant dans le domaine public, a un chiffre d'affaire annuel de 2,6 milliards de dollars¹.

Le principal critère d'évaluation de la présente étude a été satisfait. Ce critère consistait en l'augmentation de la biodisponibilité de l'insuline lispro pendant la première demi-heure avec BioChaperone Lispro comparé à Humalog. Le principal objectif pour les insulines prandiales est en effet d'assurer une entrée immédiate de l'insuline dans le sang. Le résultat montre que BioChaperone Lispro permet de mimer la sécrétion endogène d'insuline observée chez le sujet sain après la prise d'un repas.

« Nous sommes très heureux de la performance de BioChaperone Lispro chez les patients diabétiques, car ils confirment les résultats positifs obtenus chez les volontaires sains. Nous avons maintenant trois insulines avec une preuve du concept établie chez les patients diabétiques, dont BioChaperone Combo, notre combinaison d'insulines glargine et lispro et HinsBet®, notre formulation à action rapide d'insuline humaine », commente Gérard Soula, Président directeur général d'Adocia. « Nous pensons que notre pipeline d'insulines nous met en situation d'occuper une position importante dans le domaine de l'insulinothérapie. Notre

¹ Rapport annuel 2013, Eli Lilly

priorité est d'apporter ces innovations aux patients de la manière la plus efficace et la plus rapide possible. Adocia se focalise maintenant sur la recherche des meilleurs partenaires pour y parvenir. »

Les résultats cliniques confirment une action ultra-rapide de BioChaperone Lispro

Dans cette étude croisée (cross-over) en double-aveugle, les caractéristiques pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) de BioChaperone Lispro ont été comparées avec celles d'Humalog. Trente-six patients diabétiques de type 1 ont reçu une dose unique de 0,2 U/kg de BioChaperone Lispro et d'Humalog sous clamp euglycémique (ClampArt[®], glycémie cible de 100 mg/dL, durée du clamp 6h après administration).

Les deux formulations ont été bien tolérées et n'ont induit aucune réaction locale.

BioChaperone Lispro a un taux d'absorption significativement plus rapide qu'Humalog et est associé à une augmentation de 170% de l'exposition précoce à l'insuline (critère d'évaluation primaire, $AUC_{\text{Lispro}_0-30\text{min}} 23,7 \pm 11,4$ vs. $9,5 \pm 6,2$ h*mU/L; $p < 0,0001$). Le temps moyen pour atteindre le pic de concentration sanguine d'insuline est réduit de plus de 35% ($T_{\text{max}} 42 \pm 11$ vs. 69 ± 22 min; $p < 0,0001$) pour BioChaperone Lispro. BioChaperone Lispro est éliminé significativement plus tôt du sang qu'Humalog, ce qui est reflété par le temps nécessaire pour atteindre la moitié de la concentration maximale d'insuline après le Tmax ($T_{50\%_{\text{max}}} \text{ tardive} = 141 \pm 43$ vs. 173 ± 41 min, $p < 0,0001$).

L'accélération de l'absorption de l'insuline lispro se traduit par une accélération de l'action de l'insuline. En effet, l'effet métabolique se déclenche plus vite pour BioChaperone Lispro que pour Humalog ($T_{\text{onset}} = 23,1 \pm 7,0$ vs. $34,4 \pm 15,3$ min; $p < 0,0001$). De plus, l'effet métabolique est plus important pendant la première demi-heure après administration avec BioChaperone Lispro ($AUC_{\text{GIR}_0-1\text{h}} = 218 \pm 88$ vs. 129 ± 63 mg/kg; $p < 0,0001$). Le temps pour atteindre l'effet hypoglycémiant maximal observé est plus court ($T_{\text{GIR}_{\text{max}}} = 99 \pm 42$ vs. 133 ± 45 min; $p = 0,0002$).

Enfin, la biodisponibilité totale de l'insuline lispro et son efficacité sont les mêmes pour les deux formulations.

« L'accélération de plus de 35% de la pharmacocinétique de l'insuline lispro est un résultat exceptionnel. La donnée la plus frappante est que BioChaperone permet l'entrée immédiate de l'insuline lispro dans le sang, ce qui s'approche de la cinétique de sécrétion physiologique d'insuline. Ce résultat est particulièrement important pour les patients, car il se traduit par une accélération de l'effet hypoglycémiant de l'insuline », dit Olivier Soula, Directeur général délégué et Directeur R&D d'Adocia. « Nos derniers résultats cliniques confirment la grande valeur et la versatilité de la technologie BioChaperone pour atteindre des performances uniques avec nos formulations d'insuline. »

Ces données cliniques ont été soumises pour communication à l'occasion de la 74^{ème} session scientifique de l'American Diabetes Association (ADA) et de la 50^{ème} rencontre annuelle de la European Association for the Study of Diabetes (EASD).

BioChaperone Lispro s'approche plus de l'effet physiologique prandial de l'insuline

Le principal objectif des insulines prandiales est de contrôler l'augmentation rapide de la glycémie associée à la digestion d'un repas. Idéalement, la libération de l'insuline dans le sang devrait avoir lieu immédiatement après le début du repas, comme c'est le cas dans les conditions physiologiques. Cependant, même avec les analogues modernes d'insuline à action rapide, il existe toujours un délai entre l'injection et l'apparition de l'insuline active dans le sang. Ceci explique que les analogues d'insulines à action rapide doivent être injectés 15 min avant le repas.

L'action ultra-rapide de l'insuline est cruciale pour limiter les risques d'hyper- et d'hypoglycémie. L'hyperglycémie résulte d'un délai entre l'entrée du glucose dans le sang après un repas et la réponse en insuline. Les hyperglycémies chroniques sont corrélées avec les complications cardiovasculaires du diabète et sont un problème majeur de santé publique. La délivrance plus rapide et la biodisponibilité précoce plus élevée de BioChaperone Lispro par rapport à Humalog devraient contribuer à limiter les incursions hyperglycémiques. A l'inverse, les hypoglycémies résultent d'un excès d'insuline circulante par rapport à la concentration de glucose dans le sang. L'exposition plus courte observée avec BioChaperone Lispro par rapport à Humalog pourrait aussi limiter l'incidence des événements hypoglycémiques.

« Les résultats cliniques montrent que BioChaperone Lispro est une insuline ultra-rapide qui pourrait être administrée pendant ou même après le repas. De plus, grâce à son profil 'fast-in/fast-out', cette formulation ultra-rapide d'insuline lispro pourrait réduire les événements hyperglycémiques et hypoglycémiques, ce qui serait un progrès majeur pour les patients », indique Tim Heise, médecin et président de Profil Neuss. « L'insuline ultra-rapide pourrait également faciliter le développement du pancréas artificiel. En effet, la capacité des algorithmes à boucle fermée de contrôler la glycémie est actuellement sévèrement limitée par la lenteur du début d'action des analogues d'insuline à action rapide disponibles. » ajoute Tim Heise.

Plan de développement clinique des insulines prandiales d'Adocia

A la suite de ces résultats, le dossier de BioChaperone Lispro est maintenant prêt pour permettre le lancement du prochain essai clinique, une étude d'effet dose qui sera lancée ce trimestre. Cet essai sera conduit en Allemagne par la même société de recherche sous contrat (CRO), Profil Neuss. Selon le protocole prévu, l'objectif de cette étude sera d'évaluer l'effet et l'exposition en fonction de la dose de BioChaperone Lispro. L'essai devrait enrôler 36 patients diabétiques de type 1 sous clamp euglycémique et tester trois doses de BioChaperone Lispro et une dose d'Humalog. Les résultats sont attendus à la fin de l'année 2014.

Adocia devrait suivre un plan de développement similaire pour HinsBet, sa formulation d'insuline humaine recombinante à action rapide utilisant BioChaperone. HinsBet devrait entrer en étude clinique de phase IIa (dose-réponse) au troisième trimestre 2014.

En parallèle, Adocia prévoit de rencontrer à la fois la Food and Drug Administration (FDA) pour une rencontre de préparation du plan de développement clinique (pre-IND meeting) et

l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour un avis scientifique courant 2014, afin de valider les plans de développement clinique de ces deux insulines prandiales.

Ces deux produits remplissent tous les critères de stabilité chimique et physique définis par la FDA et l'EMA. La technologie BioChaperone pour les insulines prandiales est protégée par six familles de brevets courant jusqu'en 2033.

A propos d'Adocia :

Devenir un leader mondial des formulations d'insuline et de protéines thérapeutiques

Adocia est une société de biotechnologie spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines thérapeutiques déjà approuvées, avec une forte expertise sur les insulines.

La plateforme technologique propriétaire BioChaperone® vise à améliorer l'efficacité des protéines thérapeutiques ainsi que leur facilité d'utilisation pour les patients.

Adocia a réalisé avec succès deux études cliniques de phases I et II sur la formulation rapide d'insuline humaine, deux études cliniques de phases I et II sur une formulation ultra-rapide de l'analogue d'insuline lispro et une étude de phase I/II sur une combinaison unique de glargine, l'analogue d'insuline basale de référence, et de l'analogue d'insuline rapide lispro. Des études de phases IIa d'effet dose sont prévues pour chacun de ces trois produits en 2014.

Adocia a également obtenu des résultats prometteurs de phase II sur un produit pour la cicatrisation de l'ulcère du pied diabétique à base de PDGF-BB. Le dossier pour une phase III en Inde a été déposé et l'approbation est attendue pour le deuxième trimestre 2014.

Adocia a étendu ses activités à la formulation d'anticorps monoclonaux, molécules de référence dans le traitement de nombreuses pathologies chroniques graves (oncologie, inflammations, etc.). Dans ce dernier domaine, Adocia conduit des programmes de collaboration avec deux grandes sociétés pharmaceutiques.

Combattre le cancer par un meilleur ciblage des agents anticancéreux

DriveIn® est une nanotechnologie remarquablement efficace pour véhiculer les principes actifs et les délivrer au sein des tumeurs solides. Cette nouvelle plateforme nanotechnologique constitue une opportunité exceptionnelle pour entrer sur le marché de l'oncologie en améliorant l'efficacité de traitements déjà approuvés et de molécules propriétaires.

« Innovative medicine for everyone, everywhere »

Les innovations thérapeutiques d'Adocia s'inscrivent dans un contexte pharmaco-économique mondial en profonde mutation, caractérisé notamment par l'augmentation de la prévalence et de l'incidence des pathologies visées, l'accroissement et le vieillissement de la population, la nécessaire maîtrise des dépenses de santé publique et l'augmentation de la demande émanant des pays émergents.

Adocia est cotée sur le marché réglementé d'Euronext Paris (Code ISIN : FR0011184241, mnémonique / Reuters / Bloomberg : ADOC, ADOC.PA, ADOC.FP) et fait partie de l'indice Next Biotech.

Plus d'information sur : www.adocia.com

Contact

Gérard Soula - contactinvestisseurs@adocia.com

Président Directeur Général d'Adocia

Tél. : +33 4 72 610 610

Relations média

Andrew Lloyd & Associates

Juliette dos Santos / Sandra Régnavaque

juliette@ala.com – sandra@ala.com

Tél. : +33 1 56 54 07 00



Disclaimer

Le présent communiqué contient des déclarations prospectives relatives à Adocia et à ses activités. Adocia estime que ces déclarations prospectives reposent sur des hypothèses raisonnables. Cependant, aucune garantie ne peut être donnée quant à la réalisation des prévisions exprimées dans ces déclarations prospectives qui sont soumises à des risques dont ceux décrits au chapitre « facteurs de risques » du document de référence d'Adocia enregistré par l'Autorité des Marchés Financiers le 25 avril 2013 sous le numéro R13-017 et disponible sur le site Internet d'Adocia (www.adocia.com), et à l'évolution de la conjoncture économique, des marchés financiers et des marchés sur lesquels Adocia est présente. Les déclarations prospectives figurant dans le présent communiqué sont également soumises à des risques inconnus d'Adocia ou qu'Adocia ne considère pas comme significatifs à cette date. La réalisation de tout ou partie de ces risques pourrait conduire à ce que les résultats réels, conditions financières, performances ou réalisations d'Adocia diffèrent significativement des résultats, conditions financières, performances ou réalisations exprimés dans ces déclarations prospectives. Le présent communiqué et les informations qu'il contient ne constituent ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription des actions d'Adocia dans un quelconque pays.