

La troisième étude pivotale de phase 3 sur le naproxcinod de NicOx montre des résultats positifs sur l'efficacité, la sécurité d'emploi et la pression artérielle

Le premier CINOD atteint les trois critères d'évaluation principaux ($p < 0,001$) dans l'étude 303 sur l'arthrose de la hanche et ne montre aucun effet néfaste sur la pression artérielle

Sophia Antipolis, France. Le 24 novembre 2008. www.nicox.com

NicOx S.A. (NYSE Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui que la troisième étude pivotale de phase 3 sur le naproxcinod, chez des patients atteints d'arthrose de la hanche, a montré un résultat hautement significatif statistiquement ($p < 0,001$) sur les trois critères d'évaluation principaux de l'étude portant sur l'efficacité. Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré le même taux d'effets indésirables gastro-intestinaux et un profil de pression artérielle similaire au placebo. Le naproxcinod est le composé le plus avancé d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires, connus sous le nom d'Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneurs d'Oxyde Nitrique (CINODs).

Suite aux résultats positifs obtenus dans les études 301 et 302 chez des patients atteints d'arthrose du genou, l'étude 303 constitue le troisième essai de phase 3 sur le naproxcinod à atteindre $p < 0,001$ sur les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité. L'étude 303 est également le dernier essai clinique pivotale que NicOx prévoit d'inclure dans le dossier de « *New Drug Application* » (NDA) à soumettre auprès de la « *Food and Drug Administration* » (FDA) américaine mi-2009.

« Cette étude a démontré une très nette efficacité pour le naproxcinod 750 mg bid dans l'arthrose de la hanche, et de plus, elle a fourni des données de pression artérielle et de sécurité d'emploi rassurantes, » a déclaré le Dr. Thomas J. Schnitzer, Professeur de Médecine à la « Northwestern University Feinberg School of Medicine », qui a conseillé NicOx pour la conception et l'analyse de l'essai. « Atteindre les critères d'évaluation principaux de cette étude représente un accomplissement significatif étant donné la difficulté de contrôler les symptômes des patients atteints d'arthrose de la hanche. Peu d'études portant sur d'autres anti-inflammatoires se sont concentrées uniquement sur des personnes atteintes d'arthrose de la hanche, en partie en raison de la plus grande difficulté de démontrer une efficacité dans cette population par rapport à celle atteinte d'arthrose du genou. De plus, le fait que les données de pression artérielle pour le naproxcinod et le placebo aient été similaires à tous les points de mesure dans le temps est également encourageant, car il y a un net besoin pour des anti-inflammatoires n'augmentant pas la pression artérielle. »

Les résultats confortent clairement l'absence d'effet néfaste du naproxcinod sur la pression artérielle

Les données de pression artérielle pour le naproxcinod 750 mg *bid* étaient cohérentes avec celles obtenues dans les études 301 et 302. La pression artérielle a été mesurée en utilisant une technique standardisée et contrôlée de Mesure de la Pression Artérielle en Cabinet (*Office Blood Pressure Measurement*, OBPM) au début du traitement et aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines (voir NOTE). À tous les points de mesure dans le temps, les patients traités avec le naproxcinod 750 mg *bid* ont montré un profil de pression artérielle très similaire à ceux sous placebo. De plus, le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une claire réduction de la pression artérielle systolique et diastolique (PAS et PAD) par rapport au naproxène 500 mg *bid* à tous les points de mesure dans le temps. Aucune analyse statistique autonome des données de pression artérielle recueillies dans l'étude 303 n'avait été prédéfinie.

Comme prévu, NicOx rassemblera les données de pression artérielle recueillies dans les trois études de phase 3 (301, 302 et 303) selon un protocole conçu *a priori* et soumis à la FDA. Dans les prochaines semaines, la Société annoncera les premiers résultats de l'analyse statistique prédéfinie sur l'ensemble des données.

Le naproxcinod et le placebo montrent le même taux d'effets indésirables gastro-intestinaux

Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal était le même pour le placebo et pour le naproxcinod 750 mg *bid*, à savoir 15,5% contre 19,2% pour le naproxène 500 mg *bid*. Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était plus faible pour le naproxcinod 750 mg *bid* que pour le naproxène 500 mg *bid*. Pas un seul effet indésirable cardiovasculaire ou gastro-intestinal grave n'a été relevé dans le groupe naproxcinod pendant les 13 semaines de l'étude 303, contrairement aux groupes placebo et naproxène 500 mg *bid*.

Le Dr. Pascal Pfister, « Chief Scientific Officer » et « Head of Research and Development » de NicOx, a commenté : « *Nous pensons que ces résultats sont extrêmement bons. Le naproxcinod a démontré une claire efficacité dans cette catégorie difficile de patients atteints d'arthrose et a présenté le même taux d'effets indésirables gastro-intestinaux que le placebo. Les données de pression artérielle sont cohérentes avec les études précédentes et nous attendons avec enthousiasme les résultats importants de l'analyse statistique prédéfinie dans les prochaines semaines, une fois rassemblées les données de pression artérielle recueillies dans les études 301, 302 et 303. Nous sommes confiants que ces résultats démontreront clairement l'absence d'effet néfaste du naproxcinod sur la pression artérielle, contrairement au naproxène.* »

Caractéristiques et résultats de l'étude 303

L'étude 303 était un essai clinique de 13 semaines, en double-aveugle, contre placebo et naproxène, chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche. 810 patients ont été recrutés dans 120 centres cliniques aux Etats-Unis, au Canada et en Europe. Les patients éligibles souffraient d'une arthrose primaire de la hanche diagnostiquée depuis au moins trois mois et ont été randomisés sur une base 2:2:1 pour recevoir respectivement du naproxcinod 750 mg *bid*, du placebo *bid* ou du naproxène 500 mg *bid*.

Les trois critères d'évaluation principaux de l'étude comparaient l'efficacité du naproxcinod 750 mg *bid* et du placebo, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base des scores suivants à la 13^{ème} semaine : douleur sur l'échelle de WOMACTM, fonction physique sur l'échelle de WOMACTM et évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie. Les résultats ont démontré que le naproxcinod était supérieur au placebo de manière hautement significative statistiquement ($p < 0,001$) sur ces trois critères d'évaluation principaux. Il s'agissait des mêmes critères que ceux utilisés dans les études 301 et 302 de phase 3. Aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre le naproxène 500 mg *bid* et les deux autres groupes de traitement sur les critères d'efficacité, étant donné la randomisation 2:2:1 de l'étude, mais les données numériques montrent que le naproxcinod 750 mg *bid* s'est comporté de manière similaire au naproxène 500 mg *bid* sur ces scores d'efficacité. NicOx a conclu un contrat de prestation de services complets avec Covance Inc., une CRO (« *Contract Research Organization* ») mondiale.

NOTE : Les Mesures de la Pression Artérielle en Cabinet (OBPM) ont été effectuées par un professionnel de santé au cours d'une visite du patient au centre de traitement, en utilisant une technique et un équipement standards (*i.e.* un sphygmomanomètre). Les mesures OBPM ont été faites le matin. Le délai entre la prise du médicament à l'étude et la mesure OBPM était de 2 à 4 heures.

NicOx S.A. (Bloomberg : COX: FP, Reuters : NCOX.PA), est une société biopharmaceutique orientée produit dédiée au développement et à la future commercialisation de médicaments à l'étude visant des domaines où il existe de réels besoins médicaux. NicOx applique sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique dans le but de développer un portefeuille interne de Nouvelles Entités Chimiques (NEC) dans les domaines thérapeutiques de l'inflammation et des maladies cardiométaboliques.

Les ressources sont concentrées sur le développement du naproxcinod, une NEC brevetée et le premier composé de la classe des agents anti-inflammatoires Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneurs d'Oxyde Nitrique (CINODs, *Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide-Donators*) pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Le naproxcinod a terminé trois études pivotales de phase 3 avec des résultats positifs et la soumission d'une « *New Drug Application* » (NDA) auprès de la « *Food and Drug Administration* » américaine (FDA) est prévue mi-2009.

Au delà du naproxcinod, NicOx possède un portefeuille de produits contenant de multiples NEC donneurs d'oxyde nitrique en développement clinique avec des partenaires, dont Pfizer Inc et Merck & Co. Inc., pour le traitement de maladies répandues et de maladies pour lesquelles il existe un réel besoin de médicaments améliorés, comme l'athérosclérose, l'hypertension, des maladies oculaires répandues, et la Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).

Le siège social de NicOx est en France. NicOx est une société cotée sur NYSE Euronext Paris (Compartiment B : Mid Caps).

COX
LISTED
NYSE
EURONEXT

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses raisonnables, ces déclarations prospectives peuvent être remises en cause par un

certain nombre d'aléas et d'incertitudes, de sorte que les résultats effectifs pourraient différer significativement de ceux anticipés dans les dites déclarations prospectives.

Pour une description des risques et incertitudes de nature à affecter les résultats, la situation financière, les performances ou les réalisations de NicOx S.A. et ainsi à entraîner une variation par rapport aux déclarations prospectives, veuillez vous référer à la section « Facteurs de Risque » du Document de Référence déposé auprès de l'AMF et disponible sur les sites Internet de l'AMF (<http://www.amf-france.org>) et de NicOx S.A. (<http://www.nicox.com>).

CONTACTS : <http://www.nicox.com>

NicOx : Karl Hanks Director of Investor Relations and Corporate Communication

Tel +33 (0)4 97 24 53 42 • hanks@nicox.com

Media aux Etats-Unis – FD Robert Stanislaro • Tel +1 212 850 5657 • robert.stanislaro@fd.com

Irma Gomez-Dib • Tel +1 212 850 5761 • irma.gomez-dib@fd.com

Media en Europe – Citigate Dewe Rogerson David Dible • Tel +44 (0)207 282 2949 • david.dible@citigatedr.co.uk

Nina Enegren • Tel +44 (0)207 282 1050 • nina.enegren@citigatedr.co.uk