

L'analyse de l'ensemble des données de phase 3 du naproxcinod de NicOx montre des résultats de pression artérielle solides

Le premier composé de la classe des CINODs montre un profil de pression artérielle similaire au placebo et une claire différenciation par rapport à un AINS largement utilisé

Sophia Antipolis, France. Le 17 décembre 2008. www.nicox.com

NicOx S.A. (NYSE Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui les résultats positifs d'une analyse prédéfinie de l'ensemble des données recueillies chez 2734 patients souffrant d'arthrose dans les études pivotales de phase 3 sur le naproxcinod (301, 302 et 303). Les deux doses de naproxcinod ont montré une réduction significative de la pression artérielle systolique et diastolique (PAS et PAD) par rapport au naproxène 500 mg *bid* sur l'ensemble des 13 semaines ($p < 0,001$ pour le naproxcinod 750 mg *bid* et $p < 0,05$ pour le naproxcinod 375 mg *bid*). 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).

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

Sur l'ensemble des 13 semaines, la proportion de patients dont la PAS a augmenté de 5 mmHg ou plus était plus élevée pour le naproxène 500 mg *bid* que pour le naproxcinod 750 mg *bid* ($p < 0,001$), le naproxcinod 375 mg *bid* ($p = 0,013$) et le placebo ($p < 0,001$).

Les deux doses de naproxcinod ont montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, contrairement au naproxène qui a augmenté la PAS ($p < 0,001$)

Il existe un réel besoin médical non satisfait pour un nouvel anti-inflammatoire sans effet néfaste sur la pression artérielle. Les inhibiteurs de COX-2 et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) traditionnels, tels que le naproxène, sont couramment utilisés pour le traitement symptomatique de l'arthrose mais peuvent conduire à l'apparition de nouveaux épisodes de pression artérielle élevée ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante. Les deux doses de naproxcinod (375 et 750 mg *bid*) étaient similaires au placebo, comme l'indiquent les intervalles de confiance (ICs) unilatéraux à 95%. Au contraire, le naproxène 500 mg *bid* a augmenté la PAS par rapport au placebo ($p < 0,001$).

Le Dr. Garret FitzGerald, Professeur de Médecine et de Pharmacologie à l'« University of Pennsylvania School of Medicine », a commenté : « Ces derniers résultats sur le naproxcinod renforcent ceux des études précédentes. Ils montrent un profil de pression artérielle similaire au placebo dans une large population de patients arthrosiques traités de façon chronique dans trois études majeures de phase 3. Ces résultats révèlent également que le naproxcinod est moins susceptible d'augmenter la pression artérielle que le naproxène, un AINS couramment utilisé. La prise de conscience croissante de la prévalence de l'hypertension parmi les patients souffrant d'arthrose et sa pertinence en tant que complication liée à l'utilisation des AINS suggèrent que le naproxcinod sera une nouvelle option intéressante pour les médecins. »

NicOx a terminé un programme réglementaire de phase 3 sur le naproxcinod chez des patients souffrant d'arthrose du genou (études 301 et 302) et de la hanche (étude 303), les trois études montrant des résultats statistiques hautement significatifs sur les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité (voir les communiqués de presse des 13 juin, 15 septembre et 24 novembre 2008). NicOx prévoit de soumettre un dossier de « New Drug Application » (NDA) pour le naproxcinod auprès de la « Food and Drug Administration » américaine (FDA) mi-2009.

Les premiers résultats annoncés aujourd'hui se rapportent aux mesures de pression artérielle en cabinet (*Office Blood Pressure Measurements*, OBPMs) recueillies de manière rigoureuse et standardisée dans chacune des études pivotales de phase 3 au début du traitement et aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines (voir NOTE 1). Ces données OBPM ont été rassemblées et analysées selon un plan statistique conçu *a priori*.

L'objectif de cette analyse de l'ensemble des données était d'évaluer le profil du naproxcinod 375 mg *bid* et 750 mg *bid* sur la pression artérielle jusqu'à la 13^{ème} semaine incluse, dans une large population arthrosique, par rapport au placebo et au naproxène 500 mg *bid*. Le plan d'analyse statistique prédéfinissait le calcul d'ICs à 95% et les méthodes statistiques employées pour faire ces comparaisons (voir NOTE 2). Le calcul des valeurs de p n'était pas prédéfini, mais celles-ci ont été incluses dans ce communiqué de presse à des fins illustratives.

Le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS et la PAD par rapport au naproxène de manière hautement significative statistiquement (p<0,001)

Les résultats ont montré que le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS de 2,2 mmHg (p<0,001) et la PAD de 1,2 mmHg (p<0,001) par rapport au naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines. Le naproxcinod 375 mg *bid* a réduit la PAS de 1,2 mmHg (p<0,05) et la PAD de 0,8 mmHg (p<0,05) par rapport au naproxène, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines.

Les deux doses de naproxcinod ont montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, comme l'indiquent les ICs à 95%. Au contraire, le naproxène 500 mg *bid* a augmenté la PAS de 2,0 mmHg (p<0,001) par rapport au placebo en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne sur les 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines.

D'autres analyses sont en cours et NicOx prévoit de donner des détails supplémentaires sur les résultats lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture au cours des années 2009 et 2010.

Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx, a commenté : « *Ces données convaincantes de pression artérielle confirment le profil unique du naproxcinod et complètent le programme pivot de phase 3 pour la soumission d'une NDA. Les trois études pivotales réglementaires ont donné séparément des résultats positifs sur l'efficacité et la sécurité d'emploi pour les deux doses de naproxcinod. Nous sommes confiants que le naproxcinod deviendra une importante option de traitement pour l'arthrose et nous attendons avec hâte l'année 2009, pendant laquelle NicOx entrera dans une nouvelle phase passionnante.* »

NOTE 1 : Les Mesures de Pression Artérielle en Cabinet (*Office Blood Pressure Measurements*, OBPMs) ont été prises au début du traitement et aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines. Ces mesures 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), le patient étant en position assise. Les mesures OBPMs 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. Trois mesures ont été effectuées au cours de chaque visite, en utilisant les critères standards de l'« *American Heart Association* » (AHA) et du « *Joint National Committee* » (JNC) 7 (Pickering 2005, Chobanian 2003). D'autres initiatives ont été prises afin de mieux contrôler les mesures OBPMs. Par exemple, elles ont été effectuées après 5 minutes de repos, avec une minute d'intervalle entre chaque lecture, et il était précisé que les patients devaient rester calmes, sans parler pendant les mesures. Il était également spécifié que le même bras devait être utilisé pour les mesures OBPMs à chaque visite, avec un brassard adapté à la taille du bras.

NOTE 2 : Le plan statistique prédéfinissait des ICs avec un niveau de significativité de 5% ; unilatéraux pour les comparaisons des variations moyennes par rapport au placebo et bilatéraux pour les comparaisons par rapport au naproxène 500 mg *bid*. Les ICs sont obtenus à partir des contrastes pour la comparaison de deux groupes en utilisant un modèle mixte pour une méta-analyse comprenant les effets fixes : étude, traitement et valeur de base, et en supposant une variance intra-étude hétérogène (non constante). Les valeurs de p pour l'analyse par catégories des variations par rapport aux valeurs de base sont obtenues en utilisant le même modèle mixte pour une méta-analyse que celui mentionné précédemment en utilisant les *log* des *odds-ratios* calculés par régression logistique. Aucune hypothèse statistique formelle n'a été définie et aucun ajustement n'a été fait pour les multiples tests statistiques qui ont été effectués.

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 et les activités de pré-commercialisation 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.

NicOx S.A.,
Les Taissounières – Bât HB4 – 1681 route des Dolines - BP313, 06906 Sophia Antipolis cedex, France. Tel. +33 (0)4 97 24 53 00 • Fax +33 (0)4 97 24 53 99

Au delà du naproxinod, 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).



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