

Le naproxcinod de NicOx montre un profil de pression artérielle différencié après 13 semaines de traitement

Les résultats de l'étude de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) 112 complètent une base de données approfondie chez plus de 3000 patients

Sophia Antipolis, France. Le 19 décembre 2008. www.nicox.com

NicOx S.A. (NYSE Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui les premiers résultats de l'étude de pharmacologie clinique 112 menée chez 299 patients souffrant d'arthrose et d'hypertension. Cette étude a été conçue pour caractériser le profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, par comparaison avec les deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) les plus utilisés. A la 13^{ème} semaine, le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une réduction de la pression artérielle systolique (PAS) de 2,7 mmHg par rapport au naproxène 500 mg *bid* et de 3,8 mmHg par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*, dans la population des patients ayant effectué les deux mesures MAPA (au début du traitement et à la 13^{ème} semaine). Le naproxcinod 375 mg *bid* a montré une réduction de la PAS de 1,1 mmHg par rapport au naproxène 250 mg *bid* et de 4,2 mmHg par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*.

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). Les inhibiteurs de COX-2 et les AINS traditionnels, tels que l'ibuprofène et le naproxène, sont largement utilisés comme traitements symptomatiques de l'arthrose. Cependant, il y a au sein de la communauté médicale une préoccupation croissante en ce qui concerne leur tendance à augmenter la pression artérielle et à déstabiliser des patients qui présentaient précédemment une hypertension artérielle contrôlée.

Le Dr. William B. White, Professeur de Médecine au Centre de Cardiologie de l' « University of Connecticut School of Medicine », Farmington, a commenté : « *Les risques de développer une hypertension artérielle chez les patients souffrant d'arthrose, et la possibilité de déstabiliser le contrôle de la pression artérielle des patients hypertendus traités prenant des AINS, sont une préoccupation clinique considérable. Un nouveau médicament pour le traitement de l'arthrose moins susceptible d'augmenter la pression artérielle serait une thérapie utile et bienvenue pour les patients arthrosiques, en particulier ceux qui sont hypertendus.* »

« *Les résultats de l'étude 112 démontrent d'importants effets différenciés pour le profil MAPA (24 heures) du naproxcinod à la 13^{ème} semaine, par rapport à l'ibuprofène et au naproxène, deux AINS parmi les plus utilisés,* » a poursuivi le **Professeur White**. « *Les cardiologues et les rhumatologues accordent une grande importance à la plus grande précision donnée par la technique MAPA, une méthode devenue la référence pour les mesures de pression artérielle dans les essais cliniques et dans la pratique médicale courante. Par ailleurs, ces nouveaux résultats devraient appuyer ceux de l'analyse de l'ensemble des données de pression artérielle du programme de phase 3.* »

Le naproxcinod a montré des résultats positifs sur l'efficacité chez des patients atteints d'arthrose, dans un programme constitué de trois études pivotales de phase 3 (301, 302 et 303). De plus, une analyse prédéfinie de l'ensemble des mesures de pression artérielle en cabinet (*Office Blood Pressure Measurements, OBPMs*), recueillies chez 2734 patients dans ces essais cliniques, a montré une réduction significative sur l'ensemble des 13 semaines de la PAS et de la pression artérielle diastolique (PAD) pour les deux doses de naproxcinod (375 et 750 mg *bid*), par rapport au naproxène 500 mg *bid*. 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 deux doses de naproxcinod ont montré une réduction de la pression artérielle par rapport au naproxène et à l'ibuprofène

L'étude 112 était un essai de pharmacologie clinique de 16 semaines, en double-aveugle, à groupes parallèles, dans lequel 299 patients souffrant d'arthrose et d'hypertension artérielle contrôlée ont été recrutés dans 60 sites cliniques aux Etats-Unis (voir NOTE 1). Les patients ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod 375 mg *bid*, du naproxcinod 750 mg *bid*, du naproxène 250 mg *bid*, du naproxène 500 mg *bid* ou de l'ibuprofène 600 mg *tid* (trois fois par jour) pendant 13 semaines. L'étude n'était pas conçue pour montrer une différence statistiquement significative entre les groupes de traitements. Elle avait plutôt pour objectif d'étudier le profil de pression artérielle des deux doses de naproxcinod, par comparaison avec différents AINS. Aucun calcul formel de la taille de l'échantillon n'a été effectué dans le protocole de l'étude 112.

Les mesures de pression artérielle sur 24 heures ont été effectuées au début du traitement et à la 13^{ème} semaine, à l'aide d'un appareil MAPA validé. Le paramètre principal était la PAS moyenne des 24 heures mesurée par MAPA à la 13^{ème} semaine. Par rapport au naproxène 500 mg *bid*, le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS de 2,7 mmHg et la PAD de 1,4 mmHg, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base à la 13^{ème} semaine. Le naproxcinod 375 mg *bid* a réduit la PAS de 1,1 mmHg et la PAD de 0,8 mmHg par rapport au naproxène 250 mg *bid*.

Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une réduction de 3,8 mmHg de la PAS et de 0,7 mmHg de la PAD par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base à la 13^{ème} semaine. Le naproxcinod 375 mg *bid* a montré une réduction de la PAS de 4,2 mmHg et une réduction de la PAD de 1,7 mmHg par rapport à l'ibuprofène 600 mg *tid*.

Le pourcentage le plus faible de patients ayant présenté au moins un effet indésirable a été observé dans le groupe naproxcinod 375 mg *bid*. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été reporté durant l'étude. Beaucoup plus de patients ont mis fin à leur traitement à cause d'un effet indésirable dans le groupe ibuprofène, par rapport aux autres médicaments à l'étude.

Les résultats de l'étude 112 sont cohérents avec ceux des études précédentes et complètent une base de données approfondie décrivant le profil de pression artérielle différencié du naproxcinod

L'étude 112 est la dernière d'un programme comprenant trois essais de pharmacologie clinique utilisant la technique MAPA, chez 548 sujets au total (voir NOTE 2 sur les études 104 et 111). Ses résultats complètent un tableau détaillé du profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod. En particulier, les résultats de l'étude 112 complètent et confirment les données issues de l'étude 111 annoncées récemment. En effet, l'étude 112 a évalué des doses correspondantes de naproxcinod et de naproxène dans des groupes parallèles, alors que l'étude 111 a évalué des doses croissantes de naproxcinod et de naproxène. Les données approfondies de pression artérielle obtenues dans ces trois études MAPA suggèrent un effet de la libération d'oxyde nitrique sur la pression artérielle.

Des analyses complémentaires des études 111 et 112 feront l'objet de présentations lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture en 2009 et 2010.

Le Dr. Pascal Pfister, « Chief Scientific Officer » et « Head of Research and Development » de NicOx, a déclaré :
« Avec ces résultats, nous terminons avec succès le programme d'études cliniques approfondi conçu pour caractériser spécifiquement le profil de pression artérielle du naproxcinod. Les résultats de l'étude 112 complètent un ensemble positif et cohérent de données OBPM et MAPA chez plus de 3000 patients. Nous avons une grande confiance en cette solide base de données, qui montre le profil différencié de pression artérielle du naproxcinod sur l'ensemble des doses et à de nombreux points de mesure dans le temps, jusqu'à 26 semaines. »

NOTE 1 : Dans l'étude 112, les patients éligibles avaient 40 ans et plus et souffraient depuis au moins trois mois d'une arthrose touchant au moins une hanche ou un genou. En plus de l'arthrose, tous les patients étaient diagnostiqués comme présentant une hypertension artérielle essentielle contrôlée (*i.e.* PAS <140 mmHg et PAD <90 mmHg) et étaient traités avec des doses stables d'un maximum de deux classes d'antihypertenseurs différentes. Les patients présentant une hypertension non contrôlée ont été exclus.

NOTE 2 : Dans l'étude MAPA 111, 118 patients arthrosiques et présentant une hypertension artérielle contrôlée ont été randomisés sur une base 1:1 pour recevoir du naproxcinod ou du naproxène, avec des doses croissantes toutes les trois semaines (375, 750 et une dose suprathérapeutique de 1125 mg *bid* pour le naproxcinod ; 250, 500 and 750 mg *bid* pour le naproxène). Le naproxcinod a montré une réduction statistiquement significative de la PAS de 3,8 mmHg ($p=0,011$) par rapport au naproxène toute la durée de l'étude. L'essai 104 était une étude MAPA « cross-over », menée chez 131 volontaires hypertendus, qui avait été conçue pour comparer les profils de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod 750 mg *bid* et du naproxène 500 mg *bid* après 2 semaines de traitement.

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