



NicOx initie deux importantes études MAPA sur le naproxcinod chez des patients hypertendus souffrant d'arthrose

Sophia Antipolis, France. Le 3 mars 2008. www.nicox.com

NicOx S.A. (Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui l'initiation aux Etats-Unis de deux importantes études cliniques pharmacologiques, lesquelles évalueront le profil de pression artérielle du naproxcinod par comparaison avec celui de l'ibuprofène et du naproxène grâce à l'utilisation de la technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Au total, près de 420 patients souffrant d'arthrose et présentant une hypertension contrôlée seront recrutés dans ces deux études distinctes de 12 et 16 semaines chacune. Les résultats de ces études sont attendus au quatrième trimestre 2008. Le naproxcinod qui est le composé à l'étude phare de NicOx et le premier de la classe des agents anti-inflammatoires Inhibiteurs de COX Donneurs d'Oxyde Nitrique (CINOD), est actuellement en phase 3 de développement clinique pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose avec les résultats des deux dernières études de phase 3 prévus au second semestre 2008.

Les médicaments Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène et le naproxène, sont couramment utilisés pour contrôler douleur chronique, inflammation et raideur chez les patients souffrant d'arthrose et ils ont significativement amélioré la qualité de vie de millions de personnes. Cependant, ces produits importants ont tendance à augmenter la pression artérielle au point d'accroître potentiellement le taux d'accidents cardiovasculaires graves (voir NOTE 1).

Dr. Pascal Pfister, « Chief Scientific Officer » et « Head of Research and Development » de NicOx, a déclaré : « Notre programme de développement pour le naproxcinod vise à étudier les questions relatives à la sécurité d'emploi des anti-inflammatoires et à la pression artérielle, ce qui représente une importante préoccupation médicale. De précédentes études utilisant la technique MAPA et les mesures de pression artérielle en cabinet ont suggéré que le naproxcinod pourrait avoir un profil de pression artérielle amélioré par rapport à celui des agents anti-inflammatoires déjà existants, ce qui faciliterait grandement sa future utilisation par les médecins et les patients. Ces deux nouvelles études fourniront d'importantes données au sein d'une population représentative de patients souffrant d'arthrose sous traitement chronique. De plus, elles devraient apporter plus de poids à l'ensemble des données que nous recueillons sur le profil de pression artérielle du naproxcinod. »

Les objectifs de ces nouvelles études MAPA (voir NOTE 2) consistent à fournir des données complémentaires importantes quant au profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod chez des patients souffrant d'arthrose sous traitement chronique, par comparaison avec des agents Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) couramment utilisés. Ces données devraient compléter les résultats prometteurs obtenus dans une étude MAPA sur le naproxcinod menée pendant 2 semaines chez des volontaires sains hypertendus (l'étude 104), lesquels ont été présentés à l'« *American Heart Association* » (AHA) en novembre 2007 (voir communiqué de presse du 7 novembre 2007). Ces données viendront également s'ajouter aux mesures de pression artérielle en cabinet (*Office Blood Pressure Measurements* ou OBPM) qui sont actuellement recueillies dans chacune des études pivotales de phase 3 sur l'arthrose (incluant l'étude 301 finalisée ainsi que les études 302 et 303 en cours – pour plus de détails, se reporter au communiqué de presse relatif aux résultats financiers publié aujourd'hui).

Caractéristiques des études MAPA 111 et 112 :

- L'étude 111 est un essai exploratoire de 12 semaines, de phase 1, mené en parallèle et double-aveugle dans lequel près de 120 patients seront recrutés dans environ 30 centres cliniques aux Etats-Unis. Les patients devront être âgés d'au moins 40 ans et auront été diagnostiqués comme présentant une hypertension essentielle contrôlée et une arthrose touchant au moins un genou ou une hanche. Après une période de sélection d'une semaine, les patients seront randomisés dans l'un des deux groupes de traitement pour recevoir des doses croissantes de naproxcinod ou de naproxène, les doses étant augmentées à intervalle de 3 semaines. Des mesures de pression artérielle sur 24 heures seront effectuées au niveau de référence et à la fin de chaque période de traitement de 3 semaines, grâce à l'utilisation d'un appareil MAPA (voir NOTE 2).
- L'étude 112 est un essai exploratoire de 16 semaines, de phase 1, menée en parallèle et double-aveugle dans lequel près de 300 patients seront recrutés dans environ 60 centres cliniques aux Etats-Unis. Comme dans l'étude 111, les patients auront 40 ans ou plus et présenteront une arthrose touchant au moins un genou ou une hanche ainsi qu'un diagnostic d'hypertension essentielle contrôlée. Après une période de sélection d'une semaine, les patients seront randomisés dans l'un des cinq groupes parallèles pour recevoir pendant 13 semaines : naproxcinod 375 mg *bid* (deux fois par jour), naproxcinod 750 mg *bid*, naproxène 250 mg *bid*, naproxène 500 mg *bid* ou ibuprofène 600 mg *tid* (trois fois par jour). A la fin de la période de traitement, tous les patients recevront du placebo pendant deux semaines. Des mesures de pression artérielle sur 24 heures

seront menées au niveau de référence et à la fin de la période de traitement de 13 semaines. Le principal objectif de l'étude vise à déterminer la variation moyenne par rapport aux valeurs de base de la pression artérielle systolique moyenne sur 24 heures, de même qu'à évaluer la sécurité d'emploi générale et la tolérabilité du naproxcinod.

Staffan Strömberg, Vice-Président du Drug Development de NicOx, a dit : « *Nous avons choisi le naproxène comme comparateur dans les études pivotales de phase 3, de part son efficacité anti-inflammatoire bien établie et du fait qu'il soit perçu parmi les AINS déjà existant comme celui présentant le moins de risque en termes de sécurité d'emploi relative à la pression artérielle et au risque cardiovasculaire. Dans l'étude 112, nous obtiendrons également des comparaisons à long terme sur la pression artérielle mesurée sur 24 heures entre notre premier composé CINOD et l'ibuprofène qui est l'AINS le plus largement utilisé.* »

NOTE 1 : Les mécanismes biologiques conduisant les AINS à augmenter la pression artérielle ne sont pas bien compris. Toutefois, une augmentation de la constriction des vaisseaux sanguins, des interactions avec des traitements antihypertenseurs et une rétention sodée semblent tous y contribuer. L'ampleur de l'augmentation n'est pas complètement définie bien qu'il semble y avoir une variation entre les différents produits ; l'ibuprofène et les inhibiteurs de la COX-2 conduisant à une augmentation plus importante que les agents non sélectifs tels que le naproxène. Cependant, tous les produits déjà existants ont été associés à une certaine augmentation de la pression artérielle. Tant les patients hypertendus traités que les individus normotendus semblent être affectés. La dose et la durée d'administration semblent également être des paramètres importants, l'hypertension survenant plus fréquemment sous traitement chronique.

NOTE 2 : La Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA) implique l'utilisation d'un appareil portable permettant la mesure et l'enregistrement de la pression artérielle de manière autonome et à des intervalles réguliers sur une période de 24 heures avec une perturbation minimale de l'activité journalière des sujets. Dans ces nouvelles études, la fréquence des mesures de tension artérielle sera toutes les 20 minutes entre 6h00 et 22h00 et toutes les heures entre 22h01 et 05h59.

NicOx S.A. (Bloomberg : COX: FP, Reuters : NCOX.PA), est une société biopharmaceutique orientée produit dédiée au développement et future commercialisation de médicaments donneurs d'oxyde nitrique 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, un NEC breveté et le premier composé de la classe des Inhibiteurs de COX Donneurs d'Oxyde Nitrique (CINOD, *COX-Inhibiting Nitric Oxide-Donating*), lequel est en phase 3 de développement clinique pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, les résultats de ces études sont prévus en 2008.

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

Le siège de NicOx S.A. se situe à Sophia-Antipolis, France. NicOx est une société cotée sur Euronext Paris (Compartment 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 Communications • Tel +33 (0)4 97 24 53 42 • hanks@nicox.com

Investisseurs aux Etats-Unis - Burns McClellan : Lisa Burns • lburns@burnsmc.com
Juliane Snowden • jsnowden@burnsmc.com

Media aux Etats-Unis - FD : Jonathan Birt • Tel +1 212 850 56 34 • jbirt@fd-us.com

Media en Europe - Citigate Dewe Rogerson : David Dible • Tel +44 (0)207 282 2949 • david.dible@citigatedr.co.uk
Sylvie Berrebi • Tel +44 (0)207 282 2949 • sylvie.berrebi@citigatedr.co.uk