



## NicOx annonce les résultats de l'étude de phase 2a menée aux Etats-Unis sur le PF-03187207 et donne un état des lieux du programme NO-prostaglandines en cours

Sophia Antipolis, France. Le 6 mai 2008. [www.nicox.com](http://www.nicox.com)

**NicOx S.A.** (Euronext Paris : COX) annonce aujourd'hui les résultats d'une étude de phase 2 menée aux Etats-Unis par son partenaire Pfizer Inc. Cette étude a comparé la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs doses de PF-03187207 par rapport au Xalatan® (latanoprost) 0,005% chez des patients atteints de glaucome primaire à angle ouvert et d'hypertension oculaire. Les doses les plus fortes de PF-03187207 ont démontré une diminution cliniquement significative de la Pression Intraoculaire (PIO) diurne par rapport à la valeur de base. La plus forte dose de PF-03187207, comparée au Xalatan® 0,005%, a systématiquement démontré une meilleure réduction de la PIO; et ce, à chaque visite et à toutes étapes ayant fait l'objet de mesures, suggérant un effet bénéfique de la libération d'oxyde nitrique. Le PF-03187207 est un analogue de prostaglandine donneur d'oxyde nitrique couvert par l'accord d'août 2004 signé entre les deux sociétés.

Sur le critère d'évaluation principal au 28<sup>ème</sup> jour, le PF-03187207 a montré une amélioration de 12% par rapport au Xalatan® 0,005%, qui ne s'est pas révélée statistiquement significative. Cependant, un avantage statistiquement significatif par rapport au Xalatan® 0,005% a été observé sur un certain nombre de critères d'évaluation secondaires ( $p < 0,05$ ).

Pfizer a pris la décision de ne pas lancer de programme mondial de développement de phase 3 pour le PF-03187207. Néanmoins, Pfizer a réaffirmé son engagement dans le programme de recherche en cours mené conjointement avec NicOx, lequel vise à identifier les composés analogues de prostaglandines donneurs d'oxyde nitrique les plus actifs pour un développement à l'échelle mondiale.

**David Eveleth, « Vice-President, Ophthalmology Development » de Pfizer**, a commenté: « *Nous pensons que cette étude de phase 2 sur le PF-03187207 a fourni des données intéressantes. Bien que cette étude n'ait pas satisfait à son critère d'évaluation principal clinique et à nos critères pour le lancement d'un programme mondial de phase 3 pour ce composé, nous demeurons engagés dans notre programme de recherche conjoint avec NicOx dans lequel les composés successeurs du PF-03187207 ont présenté des résultats encourageants.* »

Les recherches menées pour identifier de meilleurs composés analogues de prostaglandines donneurs d'oxyde nitrique comptent parmi les programmes couverts par l'accord signé en mars 2006 entre les deux sociétés. A partir d'un modèle *in vivo* validé de PIO anormalement élevée, des résultats prometteurs ont été obtenus sur plusieurs composés successeurs issus de cet accord, par comparaison au médicament de référence couramment utilisé. Pfizer dispose jusqu'en mai 2009 d'une option de licence exclusive mondiale sur les composés dont le développement réussi et la mise sur le marché pourraient résulter en paiements d'étapes d'un montant de €102 millions en plus des royalties standards de l'industrie sur les ventes de ces produits.

Pfizer conduit actuellement une étude de phase 2 sur le PF-03187207 au Japon et a indiqué pouvoir envisager la poursuite du développement du PF-03187207 pour un enregistrement potentiel en Asie, dont au Japon, en fonction des résultats de cette étude, lesquels sont attendus au troisième trimestre 2008. NicOx et Pfizer discutent à présent des droits du PF-03187207 pour le reste du monde. Les ventes en Asie représentent aujourd'hui 20% des ventes de Xalatan® de Pfizer (source : IMS) ; (voir NOTE).

**Michele Garufi, PDG de NicOx**, a déclaré : « *Nous pensons que ces résultats obtenus sur le PF-03187207 suggèrent que la libération d'oxyde nitrique peut apporter un bénéfice thérapeutique grâce à une meilleure réduction de la pression intraoculaire. Bien que Pfizer ait décidé que le PF-03187207 ne répondait pas aux exigences spécifiques des marchés aux Etats-Unis et en Europe, nous pensons que cette étude de phase 2 démontre un potentiel commercial réel pour le PF-03187207 et nous explorons les stratégies possibles avec Pfizer pour valoriser ce potentiel. De plus, grâce aux résultats prometteurs obtenus dans le cadre de notre programme de recherche conjoint, nous sommes confiants qu'un candidat successeur pouvant présenter une amélioration additionnelle par rapport aux traitements déjà existants sera sélectionné par Pfizer.* »

### Résultats de l'étude de phase 2 menée aux Etats-Unis

L'étude de phase 2 sur le PF-03187207 visant à déterminer la dose sûre et efficace pour traiter les patients a été initiée aux Etats-Unis en mars 2007. Cette étude visait à comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs doses de PF-03187207 par rapport à la dose commercialisée de Xalatan® 0,005%. Il s'agissait d'une étude randomisée, en double insu, dans laquelle 215 patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, dans un œil ou dans les deux yeux, ont été recrutés. Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 28 jours de traitement soit des doses de Xalatan® 0,005% administrées le matin ou le soir, soit différentes doses de PF-03187207 (Cinq différentes doses de PF-03187207 ont été testées. Certains des groupes de traitements comprenaient un bras où l'administration était effectuée le matin, et un autre bras

où elle était effectuée le soir). La PIO des patients a été mesurée à 8h00, 10h00, 13h00 et 16h00 le jour de la mesure de référence puis aux 7<sup>ème</sup>, 14<sup>ème</sup>, 21<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> jours.

Le principal objectif de l'étude était de déterminer si l'une des doses du PF-03187207 était supérieure au Xalatan® 0,005% en termes de réduction de PIO diurne élevée (moyenne sur la journée, calculée à partir des valeurs obtenues à 8h00, 10h00, 13h00 et 16h00). Le critère d'évaluation principal de l'étude portait sur la comparaison des deux traitements, en termes de variation, par rapport à la valeur de base, de la PIO moyenne mesurée au 28<sup>ème</sup> jour. Sur ce critère d'évaluation principal, l'administration de la plus forte dose de PF-03187207 effectuée le soir a montré une réduction de la PIO diurne supérieure de 12% (approximativement 1 mmHg) par rapport à la réduction obtenue avec l'administration de Xalatan® 0,005% le soir. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative.

Sur un des critères secondaires d'évaluation de l'étude (réduction de la PIO par rapport à la valeur de base mesurée à 16h00, en termes de moyenne de toutes les visites), l'administration de PF-03187207 le soir s'est révélée, de manière statistiquement significative, meilleure de 22% par rapport à la dose de Xalatan® 0,005% administrée le soir, correspondant approximativement à une différence de 1,4 mmHg en valeur absolue (p<0,05). Cette différence a été obtenue environ 20 heures après la prise du médicament étudié, suggérant un avantage clinique potentiel pour le PF-03187207.

**Maarten Beekman, Vice-Président du Développement Clinique de NicOx**, a déclaré : « *L'avantage de la plus forte dose de PF-03187207 par rapport au Xalatan® s'est répété à toutes les étapes ayant fait l'objet de mesures et lors de toutes les visites, ainsi que pour les comparaisons des doses administrées le soir et le matin, nous donnant fortement confiance dans ces résultats. De plus, la différence significative observée avec les mesures effectuées à 16h00, est particulièrement intéressante puisqu'elle suggère que la libération d'oxyde nitrique du PF-03187207 entraîne un effet de diminution de la PIO plus durable que celui obtenu avec le Xalatan®. La réduction additionnelle de 1 mmHg de la PIO observée sur le critère d'évaluation principal est comparable à celui obtenu en associant des médicaments déjà existants ayant des mécanismes d'action différents. Une étude pivotale de phase 3 ayant la puissance statistique nécessaire pourrait être en mesure de démontrer un bénéfice de cet ordre de grandeur avec un nombre raisonnable de patients.* »

Des critères d'évaluation secondaires supplémentaires portaient sur la diminution de la PIO diurne aux 7<sup>ème</sup>, 14<sup>ème</sup> et 21<sup>ème</sup> jours par rapport à la valeur de base, ainsi que sur la réduction mesurée à 8h00, 10h00, 13h00 et 16h00 par rapport à la valeur de base, et ce, en termes de moyenne de toutes les visites. Sur un certain nombre de critères d'évaluation secondaires, l'administration le matin de la plus forte dose de PF-03187207 a démontré un avantage statistiquement significatif par rapport à une administration le matin de la dose de Xalatan® 0,005%, avec des différences comprises entre 25 et 35% en termes de diminution de la PIO, lesquelles correspondent à des différences d'approximativement 1 à 2 mmHg en valeur absolue (p<0,05).

Dans les groupes de traitement ayant reçus du PF-03187207 ou du Xalatan®, il n'a été reporté aucun événement indésirable grave et la plupart des effets secondaires survenus étaient légers ou modérés. Il n'a pas été observé d'hyperhémie conjonctivale sévère (rougeurs) dans l'étude, bien que la moyenne des scores d'hyperhémie était plus importante dans les groupes traités avec le PF-03187207.

---

**NOTE :** Le glaucome constitue la principale cause de cécité aux Etats-Unis et au Japon. Le latanoprost de Pfizer (Xalatan® et Xalacom®), avec 1,6 milliards de dollars de vente en 2007 est le traitement leader au niveau mondial pour cette maladie (Selon l'IMS, au Japon, les ventes de Xalatan® s'élèveraient à approximativement 250 milliards de dollars en 2007).

Le glaucome est fréquemment associé à une accumulation anormale de fluide à l'intérieur de l'œil, laquelle provoque une augmentation la Pression Intraoculaire (PIO) pouvant conduire à endommager le nerf optique et entraîner une perte visuelle si elle n'est pas traitée. Plusieurs études gouvernementales de grande ampleur (« *The Ocular Hypertension Treatment Study* », « *The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study* » et « *The Advanced Glaucoma Intervention Study* ») ont démontré qu'une réduction de PIO pouvait empêcher la progression du glaucome à des stades précoces ou avancés de la maladie. Une part significative des patients présentant une PIO élevée a besoin de plus d'un médicament pour maintenir leur PIO aux niveaux de pression ciblés, soulignant le besoin de traitements plus efficaces. Il existe des combinaisons à doses fixes de médicaments présentant des mécanismes d'action différents, notamment le Xalacom® de Pfizer (timolol et latanoprost).

---

**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 Cyclooxygenase Donneurs d'Oxyde Nitrique (CINOD, *Cyclooxygenase-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 naproxinod, 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 (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 Communications • Tel +33 (0)4 97 24 53 42 • [hanks@nicox.com](mailto:hanks@nicox.com)**

**Investisseurs aux Etats-Unis - Burns McClellan :** Lisa Burns • [lburns@burnsmc.com](mailto:lburns@burnsmc.com)  
Juliane Snowden • Tel +1 212 213 0006 • [jsnowden@burnsmc.com](mailto:jsnowden@burnsmc.com)

**Media aux Etats-Unis - FD :** Jonathan Birt • Tel +1 212 850 56 34 • [jbirt@fd-us.com](mailto:jbirt@fd-us.com)

**Media en Europe - Citigate Dewe Rogerson :** David Dible • Tel +44 (0)207 282 2949 • [david.dible@citigatedr.co.uk](mailto:david.dible@citigatedr.co.uk)  
Sylvie Berrebi • Tel +44 (0)207 282 1050 • [sylvie.berrebi@citigatedr.co.uk](mailto:sylvie.berrebi@citigatedr.co.uk)