



NicOx présente une analyse des données de pression artérielle issues de l'étude 301 de phase 3 sur le naproxcinod au congrès de l'EULAR

Sophia Antipolis, France. Le 13 juin 2008. www.nicox.com

NicOx S.A. (Euronext Paris : COX) présente aujourd'hui une analyse complémentaire sur les données de pression artérielle obtenues dans l'étude 301 de phase 3, laquelle révèle une différence statistiquement significative entre le naproxcinod et le naproxène en termes de variation moyenne de la pression artérielle systolique et diastolique mesurée à la 13^{ème} semaine par rapport aux valeurs de base ($p < 0,05$ pour 3 des 4 comparaisons effectuées). Les médicaments Anti-Inflammatoires Non-Stéroïdiens (AINS) couramment utilisés, tels que le naproxène, ont tendance à augmenter la pression artérielle au point d'accroître potentiellement le taux d'accidents cardiovasculaires graves. Les nouveaux résultats sont présentés aujourd'hui dans le cadre du congrès 2008 de « *l'European League Against Rheumatism* » (EULAR) à Paris. Le naproxcinod est le composé à l'étude phare de NicOx et le premier composé de la classe des Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneurs d'Oxyde Nitrique (CINOD) que NicOx développe pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

Annoncés précédemment, les premiers résultats positifs sur l'efficacité obtenus dans l'étude 301 ont montré que les deux dosages du naproxcinod (750 mg et 375 mg *bid*) étaient supérieurs au placebo sur les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité ($p < 0,001$). De plus, dans l'étude, une approche standard pour la mesure de la pression artérielle des patients a été bien définie ; les investigateurs ayant effectué des mesures de pression artérielle en cabinet (*Office Blood Pressure Measurements*, OBPM) lors de chaque visite des patients au centre de traitement. Les critères d'évaluation prédéfinis sur la sécurité d'emploi portaient sur les variations des mesures par OBPM à la 13^{ème} semaine par rapport aux valeurs de base. L'analyse statistique annoncée aujourd'hui a été effectuée *a posteriori*.

Dr. Pascal Pfister, « *Chief Scientific Officer* » et « *Head of Research and Development* » de NicOx, a déclaré : « *Nous sommes ravis de présenter, au congrès de l'EULAR, ces données importantes sur notre composé CINOD au stade de développement le plus avancé. Nous pensons que les résultats de cette analyse statistique post hoc sur la pression artérielle sont particulièrement encourageants puisque la puissance statistique de l'étude 301 n'avait pas été calculée pour démontrer une différence significative entre le naproxcinod et le naproxène sur ce critère d'évaluation. Ces résultats observés dans un seul essai clinique confortent notre hypothèse qu'une claire différenciation statistique sera obtenue entre naproxcinod et naproxène dans l'analyse prédéfinie de l'ensemble des données recueillies par OBPM.* »

Les deux derniers essais cliniques de phase 3 sur le naproxcinod sont actuellement en cours (les études 302 et 303) et leurs résultats sont attendus au cours du second semestre 2008. Dans ces études, l'effet du naproxcinod sur la pression artérielle, par comparaison au naproxène et au placebo, sera également évalué par OBPM. Cela permettra à NicOx de mener une analyse statistique prédéfinie sur l'ensemble des données recueillies par OBPM. NicOx prévoit de soumettre un dossier de *New Drug Application* (NDA) pour le naproxcinod mi-2009.

Résultats de l'analyse sur la pression artérielle

A la 13^{ème} semaine, le naproxcinod a montré, en termes de variations moyennes de la pression artérielle systolique par rapport aux valeurs de base et comparées au naproxène, une différence de -2,89 mmHg ($p < 0,05$) avec la dose de 750 mg *bid* et de -1,82 mmHg ($p = 0,12$) avec la dose de 375 mg *bid*. En termes de variations moyennes de la pression artérielle diastolique par rapport aux valeurs de la base et comparées au naproxène, le naproxcinod a montré une différence de -1,79 mmHg ($p < 0,05$) avec la dose de 750 mg *bid* et de -1,55 mmHg ($p < 0,05$) avec la dose de 375 mg *bid*. Lors de la mesure effectuée à la 13^{ème} semaine, un plus grand nombre de patients ayant reçu du naproxcinod a montré une diminution de la pression artérielle par rapport aux patients ayant reçu du placebo et du naproxène.

Evaluation de l'efficacité dans l'étude

La présentation contient des informations complémentaires sur les mesures d'efficacité effectuées lors de cette étude, lesquelles vont au-delà des premiers résultats annoncés en 2006 (voir le communiqué de presse du 27 octobre 2006). Y sont présentés sous forme graphique les résultats détaillés obtenus pour les deux dosages du naproxcinod, pour le naproxène et pour le placebo sur les scores suivants : douleur sur l'échelle de WOMACTM, fonction sur l'échelle de WOMACTM et évaluation globale par le patient de l'état de sa maladie, mesurés aux 2^{ème}, 6^{ème} et 13^{ème} semaines. Les trois critères d'évaluation principaux de l'étude visaient à évaluer ces scores à la 13^{ème} semaine, par comparaison aux valeurs de base. Les analyses de la sensibilité et des sous-groupes ont confirmé les résultats positifs obtenus sur ces trois critères principaux d'évaluation. Des mesures additionnelles sur l'efficacité ont été utilisées dans cette étude : le taux de réponse au traitement selon les critères de la « *Modified Osteoarthritis Research Society International* » (OARSI), l'échelle visuelle analogique mesurant l'intensité de la douleur au repos et pendant la marche et l'évaluation globale par l'investigateur de l'état de la maladie, du traitement et de la réponse à la thérapie. Ces mesures ont également démontré des résultats positifs.

Descriptif de l'étude 301 : il s'agissait d'une étude de 13 semaines, contre placebo et naproxène, menée en double aveugle chez des patients souffrant d'arthrose du genou. 918 patients éligibles ont été randomisés de façon équilibrée (1 :1 :1 :1) dans les groupes suivants : naproxinod 750 mg *bid*, du naproxinod 375 mg *bid*, naproxène 500 mg *bid* et placebo et dans 120 centres aux Etats-Unis. Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 40 ans et présentaient depuis au moins trois mois, un diagnostic clinique d'arthrose primaire du genou, conforme aux critères de « l'*American College of Rheumatology (ACR)* » (les patients doivent présenter un statut fonctionnel global au stade I, II ou III défini par l'ACR) et confirmé par des radiographies. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les quatre groupes de traitement pour les variables de base, incluant les antécédents médicaux d'hypertension artérielle (près de la moitié des patients enrôlés dans l'étude présentaient un antécédent médical d'hypertension artérielle au début de l'étude).

NicOx S.A. (Bloomberg : COX: FP, Reuters : NCOX.PA), est une société biopharmaceutique 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 naproxinod, un NEC breveté et le premier composé de la classe des Inhibiteurs de Cyclooxygénase 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, parmi lesquels 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'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

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**