

## NicOx annonce que la deuxième étude pivotale de phase 3 sur le naproxcinod (302) atteint ses critères d'évaluation principaux sur l'efficacité et conforte l'absence d'effet néfaste sur la pression artérielle

Sophia Antipolis, France. Le 15 septembre 2008. [www.nicox.com](http://www.nicox.com)

**NicOx S.A.** (Euronext Paris: COX) annonce aujourd'hui les premiers résultats positifs de la seconde étude de phase 3 sur le naproxcinod chez 1020 patients souffrant d'arthrose du genou (étude 302). Les deux dosages de naproxcinod (750 mg *bid* et 375mg *bid*) ont atteint les trois critères d'évaluation principaux portant sur l'efficacité à la 13<sup>ème</sup> semaine ( $p < 0,001$ ). L'étude a également atteint aisément le plus important des critères d'évaluation secondaires, démontrant que le naproxcinod 750 mg *bid* était statistiquement non-inférieur au naproxène 500 mg *bid* aux 13<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaines, pour les scores de douleur et de fonction physique sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup>. Le naproxcinod est le premier composé de la classe des agents anti-inflammatoires Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneurs d'Oxyde Nitrique (CINODs), que NicOx développe comme médicament pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose.

Le programme clinique de phase 3 de NicOx pour le naproxcinod comprend trois essais pivotaux (incluant l'étude 301 dans l'arthrose du genou précédemment finalisée et l'étude 303 en cours dans l'arthrose de la hanche, en plus de l'étude 302). Dans l'ensemble, les résultats de l'étude 302 confortent l'absence d'effet néfaste sur la pression artérielle du naproxcinod et sont en accord avec ceux observés dans l'étude 301, le naproxcinod 750 mg *bid* montrant une réduction numérique de la pression artérielle systolique et diastolique aux 13<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaines, par rapport aux valeurs de base et au naproxène 500 mg *bid*. Les agents Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) existants, tels que l'ibuprofène et le naproxène, ont tendance à augmenter la pression artérielle, un effet secondaire particulièrement préoccupant dans la population arthrosique.

Une analyse *post hoc* de l'ensemble des données de pression artérielle recueillies dans les études 301 et 302 à la 13<sup>ème</sup> semaine a montré une réduction statistiquement significative pour le naproxcinod 750 mg *bid* par comparaison avec le naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base de 2,3 mmHg ( $p=0,004$ ) pour la pression artérielle systolique et de 1,1 mmHg ( $p=0,034$ ) pour la pression artérielle diastolique. Dans son plan de développement de la phase 3, NicOx a prévu de rassembler les données de mesures de pression artérielle en cabinet (*Office Blood Pressure Measurements, OBPM*) recueillies dans plus d'une étude pour obtenir la puissance statistique nécessaire pour évaluer correctement les effets du naproxcinod sur la pression artérielle, par rapport au naproxène. Une analyse prédéfinie sur l'ensemble des données de pression artérielle recueillies dans les trois études de phase 3 sera menée suite à la finalisation du troisième essai de phase 3 (étude 303) au quatrième trimestre 2008.

**Michele Garufi, Président Directeur Général de NicOx, a commenté :** « *Nous sommes impressionnés par les solides résultats sur l'efficacité observés dans cette étude. En effet, les résultats positifs de l'essai 301 ont été reproduits et la non-infériorité par rapport au naproxène à la 26<sup>ème</sup> semaine a été clairement démontrée. Les résultats de ces deux études pivotales renforcent notre confiance que le naproxcinod répondra aux exigences requises par les autorités réglementaires en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et en Europe. De plus, sur la base des résultats de l'analyse de l'ensemble des données de pression artérielle recueillies dans ces études, nous avons la ferme conviction que le naproxcinod a le potentiel de satisfaire le besoin médical actuel pour un agent anti-inflammatoire efficace et sans impact néfaste sur la pression artérielle.* »

### Résultats positifs portant sur l'efficacité par comparaison avec le placebo et le naproxène

En ce qui concerne l'efficacité, l'étude 302, comme l'étude 301, a démontré la supériorité des deux dosages de naproxcinod (375 mg *bid* et 750 mg *bid*) par rapport au placebo à la 13<sup>ème</sup> semaine. Les critères principaux d'efficacité étaient la variation moyenne des trois critères suivants par rapport aux valeurs de base: douleur sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup>, fonction physique sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup> et évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie. Les tests statistiques réalisés ont tous été hautement significatifs ( $p < 0,001$ ).

D'après les recommandations de la « *Food and Drug Administration* » américaine (FDA), afin de démontrer l'efficacité de nouveaux médicaments pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose, il est nécessaire de montrer une efficacité supérieure par rapport au placebo, dans deux essais cliniques conçus et contrôlés de façon rigoureuse, en utilisant les critères définis ci-dessus.

Le plus important des critères d'évaluation secondaires était la comparaison de l'efficacité du naproxcinod 750 mg *bid* à celle du naproxène 500 mg *bid* aux 13<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaines, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base des scores de douleur et de fonction physique sur l'échelle de WOMAC™. Le naproxcinod 750 mg *bid* a aisément atteint le critère d'évaluation secondaire de non-infériorité statistique par rapport au naproxène 500 mg *bid* sur ces deux paramètres. Bien qu'elle n'ait pas été prédéfinie comme critère d'évaluation secondaire de l'étude, une analyse *post hoc* a montré que le naproxcinod 375 mg *bid* était également statistiquement non-inférieur au naproxène 500 mg *bid* sur ces deux paramètres à la 26<sup>ème</sup> semaine. Les comparaisons de non-infériorité aux produits existants sont requises par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour démontrer l'efficacité de nouveaux médicaments.

### Résultats confortant le profil de pression artérielle favorable par rapport au naproxène

Au cours de l'étude, la pression artérielle des patients a été mesurée lors de chaque visite au centre clinique en utilisant les mesures de pression artérielle en cabinet (OBPM), selon une approche standardisée et rigoureusement contrôlée. Une analyse statistique prédéfinie a comparé le naproxcinod et le naproxène en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base de la pression artérielle systolique et diastolique aux 2<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup>, 13<sup>ème</sup>, 15<sup>ème</sup> et 26<sup>ème</sup> semaines. Les résultats confortent l'absence d'effet néfaste sur la pression artérielle du naproxcinod et sont en accord avec ceux observés dans l'étude 301, les deux dosages de naproxcinod montrant une réduction numérique de la pression artérielle systolique et diastolique, par rapport aux valeurs de base et au naproxène 500 mg *bid*, qui s'est maintenue au cours de la grande majorité des visites de l'étude.

### Pas de problème de sécurité d'emploi pendant les 26 premières semaines

La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problèmes pendant les 26 premières semaines. Tous les groupes de traitement actifs se sont révélés similaires au placebo, en termes de pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable à la 13<sup>ème</sup> semaine. A la 26<sup>ème</sup> semaine, le pourcentage de patients présentant au moins un effet indésirable était similaire pour tous les médicaments de l'étude. Un faible nombre d'effets indésirables graves, répartis de manière égale entre les groupes de traitements, a été relevé.

---

NOTE : Pour mener l'étude 302, NicOx a conclu un contrat de prestation de services complets avec *Premier Research Group Limited plc.*, une CRO (*Contract Research Organization*) mondiale spécialiste de la conduite d'essais cliniques dans des indications liées à la douleur et dans d'autres domaines thérapeutiques importants. L'étude 302 est un essai clinique de 53 semaines, randomisé, en double-aveugle, portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi dans lequel 1020 patients souffrant d'arthrose du genou ont été recrutés dans environ 150 centres cliniques aux Etats-Unis. Les patients ont été randomisés dans l'un des groupes de traitement suivants : naproxcinod 375 mg *bid* (52 semaines), naproxcinod 750 mg *bid* (52 semaines), naproxène 500 mg *bid* (52 semaines) et placebo *bid* au cours des 13 premières semaines. Après ces 13 semaines, les patients ayant reçu le placebo ont été randomisés en aveugle pour recevoir soit du naproxcinod 375 mg *bid* soit du naproxcinod 750 mg *bid* pendant le reste de l'étude (soit 39 semaines). Les patients souffraient d'une arthrose primaire du genou depuis au moins 3 mois. La sécurité générale et la tolérabilité du naproxcinod sont encore évaluées jusqu'à la 52<sup>ème</sup> semaine et après arrêt du traitement, l'étude comprend une période de suivi de la sécurité d'une semaine. Pour plus de détails sur les caractéristiques de l'étude 302, voir le communiqué de presse NicOx du 3 avril 2007.

---

**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 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*), lequel est en phase 3 de développement clinique pour le traitement des signes et symptômes de l'arthrose. Les derniers résultats de phase 3 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, 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 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](mailto:hanks@nicox.com)

**Media aux Etats-Unis – FD** Robert Stanislaro • Tel +1 212 850 5657 • [robert.stanislaro@fd.com](mailto:robert.stanislaro@fd.com)  
Irma Gomez-Dib • Tel +1 212 850 5761 • [irma.gomez-dib@fd.com](mailto:irma.gomez-dib@fd.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)  
Nina Enegren • Tel +44 (0)207 282 1050 • [nina.enegren@citigatedr.co.uk](mailto:nina.enegren@citigatedr.co.uk)