

# **EXPOSE SOMMAIRE**

(EXTRAIT DU  
DOCUMENT DE RÉFÉRENCE  
RAPPORT FINANCIER ANNUEL  
RAPPORT DE GESTION  
2009)  
(pages 31 à 61)

## 6. APERCU DES ACTIVITES

### 6.1 Principales activités

#### 6.1.1 Résumé des principales activités de la Société

NicOx est une société pharmaceutique dédiée à la recherche, au développement et à la future commercialisation de candidats-médicaments dans les domaines de la douleur, de l'inflammation, de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques.

NicOx dispose de la plate-forme de recherche et développement la plus avancée dans le domaine des Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs) libérant de l'oxyde nitrique. Le candidat-médicament le plus avancé de NicOx est le naproxcinod, le premier composé d'une nouvelle classe d'agents anti-inflammatoires dénommés CINODs (Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donators : Inhibiteurs de Cyclooxygénase Donneur d'Oxyde Nitrique). Le naproxcinod a terminé avec succès trois études cliniques pivotales de phase 3 pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Un dossier de NDA a été soumis à la FDA américaine en septembre 2009 et un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été soumis auprès de l'EMEA en décembre 2009. Le naproxcinod est le premier médicament anti-inflammatoire développé pour potentiellement répondre au risque d'augmentation de la pression artérielle associé à l'utilisation d'Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (« AINS ») chez les patients souffrant d'arthrose. La moitié environ des patients souffrant d'arthrose sont également hypertendus, et les traitements de long terme utilisant des AINS traditionnels et des inhibiteurs de la COX-2 peuvent conduire à l'apparition d'une nouvelle hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante. NicOx estime que le naproxcinod jouera un rôle important en tant que nouvelle thérapie médicamenteuse pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose, en particulier du fait qu'il serait moins susceptible d'augmenter la pression artérielle, à la différence des thérapies médicamenteuses standards.

Outre le naproxcinod, NicOx développe un candidat-médicament en interne et trois programmes avec des partenaires :

- Le NCX 116 (précédemment appelé PF-03187207), un candidat-médicament pour le traitement du glaucome, en partenariat avec Bausch + Lomb (voir section 6.1.5.3).
- Le NCX 6560, un candidat-médicament ayant le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour améliorer la réduction durisque d'évènement indésirable cardiaque majeur (*major adverse cardiac event*, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (*Coronary Heart Disease*, CHD) (voir section 6.1.5.4).
- Des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique, en phase 1 de développement clinique, en partenariat avec Merck & Co., Inc. (« Merck ») (voir section 6.1.5.5).
- Le NCX 1047, en développement préclinique en partenariat avec Ferrer Grupo Internacional SA (« Ferrer ») dans le domaine de la dermatologie (voir section 6.1.5.7).

#### 6.1.2 Stratégie

NicOx vise à optimiser sa plateforme de recherche et développement de pointe et son expertise dans le développement de NEM libérant de l'oxyde nitrique, pour devenir une

société pharmaceutique spécialiste pleinement intégrée, disposant d'équipes de vente ciblant des médecins spécialistes aux Etats-Unis, ainsi que de programmes de recherche et développement internes novateurs. Les éléments clés de la stratégie de NicOx sont les suivants :

***S'assurer une part significative de la valeur économique du naproxcinod en jouant un rôle direct dans sa commercialisation***

NicOx a ciblé sa stratégie commerciale en vue de maximiser la valeur économique et stratégique du naproxcinod. Afin de tirer parti de la taille du marché américain, la Société cherchera à conclure un partenariat avec une société pharmaceutique pour la promotion et le marketing du naproxcinod auprès des médecins généralistes, en conservant des droits conjoints pour la promotion auprès des prescripteurs spécialistes. NicOx va préparer la commercialisation du naproxcinod aux Etats-Unis en mettant en place une force de vente dédiée aux prescripteurs spécialistes. La Société cherchera à optimiser le coût de sa force de vente dédiée via des accords d'acquisition ou de licences pour des produits générant des synergies. En Europe, NicOx cherchera, pour lancer le naproxcinod sur les principaux marchés pharmaceutiques, à conclure des contrats de licences avec des sociétés disposant d'une solide force de vente à destination des généralistes et de références solides dans la commercialisation de produits. La Société a l'intention d'optimiser les ventes globales du naproxcinod en concluant des accords de licence avec des partenaires locaux pour le marketing et la vente du naproxcinod au Japon et dans le reste du monde.

***Accroître la diffusion des données cliniques relatives au naproxcinod par certains canaux***

A la suite de la finalisation réussie du programme clinique de phase 3 du naproxcinod, la Société a soumis un dossier de NDA auprès de la FDA américaine en septembre 2009 (considéré recevable par la FDA en novembre) et un dossier de demande d'AMM en Europe en décembre 2009 (considéré recevable par l'EMA en janvier 2010). En conséquence, NicOx prévoit actuellement que le lancement commercial du naproxcinod devrait intervenir après 2010. La Société entend continuer à investir pour assurer la pleine réussite du lancement du naproxcinod.

A cette fin, au cours des deux dernières années, NicOx a significativement amélioré la diffusion des données cliniques du naproxcinod au sein de la communauté scientifique et médicale, grâce à de nombreuses publications et présentations dans des conférences scientifiques majeures. NicOx a l'intention de continuer à promouvoir des échanges scientifiques au sujet des données cliniques du naproxcinod entre les leaders d'opinion clés (Key Opinion Leaders) tels que rhumatologues, chirurgiens orthopédiques, experts de la douleur et de l'hypertension et médecins généralistes.

***Maîtriser la chaîne d'approvisionnement relative au naproxcinod***

NicOx a l'intention d'optimiser la chaîne d'approvisionnement existante en augmentant les capacités et le débit de production du naproxcinod et en mettant en place les stocks nécessaires en vue du lancement. La Société a déjà conclu un accord avec DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du naproxcinod, ainsi qu'un accord avec Capsugel pour la production commerciale de gélules de naproxcinod.

### ***Avancer le développement du portefeuille de produits dans les domaines de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques***

La Société estime que le NCX 116, le premier analogue de la prostaglandine donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement du glaucome, pourrait avoir un important potentiel commercial. Même si elles n'ont pas atteint le critère d'évaluation principal, deux études de phase 2 achevées en 2008 ont démontré une réduction de la pression intraoculaire potentiellement plus importante et plus durable par rapport au médicament leader sur le marché pour le traitement du glaucome (voir section 6.1.5.3). En outre, NicOx a recouvré de Pfizer, en août 2009, l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 précédemment licencié, et peut également accéder à certaines données du Xalatan® appartenant à Pfizer (voir section 6.4.1). En mars 2010, NicOx a signé un accord de licence avec la société leader de la santé oculaire, Bausch + Lomb, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (voir communiqué de presse NicOx du 3 mars 2010).

NicOx se concentre également sur le développement de produits pour les maladies cardiométaboliques. Une étude de phase 1b, première étude chez l'homme, a été achevée en novembre 2009 avec le NCX 6560. Par ailleurs, la Société a conclu un partenariat avec Merck pour le développement agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique.

### ***Continuer le programme novateur de recherche et développement afin de développer un large portefeuille de candidats-médicaments***

NicOx dispose d'un portefeuille de produits, comprenant d'autres composés se trouvant à diverses étapes de recherche et de développement dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, des maladies cardiométaboliques et de l'ophtalmologie, qu'elle entend continuer à renforcer à travers une activité focalisée de recherche et développement.

#### **6.1.3 Principaux atouts**

NicOx estime que ses principaux atouts sont :

- ***Le naproxinod, un candidat-médicament anti-inflammatoire présentant un mécanisme d'action novateur, pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose*** (voir section 6.1.5.2)
- ***Leadership dans le développement des médicaments donneurs d'oxyde nitrique.*** NicOx considère que sa plate-forme de recherche et développement dans le domaine des composés donneurs d'oxyde nitrique offre un avantage concurrentiel important pour la découverte et le développement de nouveaux candidats-médicaments à profil novateur et différencié. La Société se concentre sur le développement de thérapies innovantes qui s'adressent à des maladies courantes pour lesquelles la libération d'oxyde nitrique pourrait apporter des effets bénéfiques clairs. En outre, NicOx a encore consolidé en 2009 sa position de premier plan dans le domaine de la libération d'oxyde nitrique en rachetant le portefeuille non-licencié de brevets de Nitromed couvrant des composés donneurs d'oxyde nitrique, qui comprend un grand nombre de nouveaux brevets présentant des applications potentielles dans les domaines des maladies inflammatoires, cardiométaboliques et ophtalmologiques.
- ***Une gamme de candidats-médicaments large et équilibrée.*** Outre le naproxinod, le portefeuille de produits de NicOx comprend plusieurs nouvelles entités moléculaires

pour le traitement de maladies répandues, à des stades de développement variés (voir section 6.1.5).

- ***Une équipe de direction possédant une expérience reconnue.*** L'équipe de direction de NicOx possède une grande expérience dans le domaine de la recherche, du développement clinique, des autorisations réglementaires, des finances, du business development, des affaires commerciales et du marketing acquise lors de précédentes fonctions au sein de diverses sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques de premier plan telles que Eli Lilly, Schering-Plough, Novartis et Sanofi-Aventis.
- ***Des partenariats avec des leaders de l'industrie.*** NicOx a conclu des partenariats avec des leaders de l'industrie pour le développement de trois importants programmes de recherche et développement. Le partenariat avec Merck porte sur le développement de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant la plateforme de recherche et développement de la Société. L'accord couvre la recherche et développement relative à de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement de l'hypertension. De plus, un accord de licence a été signé en mars 2010 avec la société leader de la santé oculaire, Bausch + Lomb, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116. Enfin, NicOx a également conclu un accord avec Ferrer pour le développement du NCX 1047 dans le domaine de la dermatologie.

#### **6.1.4 L'approche de NicOx**

L'oxyde nitrique (NO), molécule endogène impliquée dans la signalisation cellulaire, joue un rôle fondamental en physiologie et fait l'objet d'un fort intérêt scientifique depuis ces dernières années.

NicOx a développé une position dominante sur le plan mondial dans l'application thérapeutique de composés donneurs d'oxyde nitrique, fondée sur une plateforme de R&D solide créant de Nouvelles Entités Moléculaires (NEMs).

Les composés de NicOx, connus sous le nom de NO-donneurs, sont conçus pour libérer de l'oxyde nitrique avec un effet pharmacologique prolongé à l'échelle tissulaire. Avec cette approche, la Société cherche à concevoir de nouveaux candidats-médicaments dans différentes aires thérapeutiques telles que les maladies cardiovasculaires, la douleur et l'inflammation, et l'ophtalmologie.

#### **6.1.5 Présentation détaillée des activités de la Société : candidats-médicaments et projets de recherche**

##### **6.1.5.1 Tableau récapitulatif**

Le tableau ci-dessous rassemble les différents produits en développement et les projets de recherche de NicOx. Ceux-ci sont décrits plus en détails ci-après.

Produit	Indication/ Domaine thérapeutique	Stade de développement	Prochaines étapes	Droits commerciaux (mondiaux sauf indication spécifique)
<b>Naproxinod</b>	Signes et symptômes de l'arthrose	Dossier de NDA soumis à la FDA en septembre 2009 et considéré recevable en novembre 2009 Dossier de demande d'AMM soumis à l'EMA en décembre 2009 et considéré recevable en janvier 2010	Evaluation des données en cours par la FDA et l'EMA  Date PDUFA prévisionnelle : 24 juillet 2010	NicOx
<b>NCX 116 (précédemment PF-03187207)</b>	Glaucome et hypertension oculaire	Deux études de phase 2 finalisées	Non divulgué	Bausch + Lomb <sup>(1)</sup>
<b>NCX 6560</b>	Réduction des événements indésirables cardiaques majeurs chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire	Phase 1 terminée	Entrée en phase 2	NicOx
<b>Non divulgué</b>	Hypertension	Phase 1 Développement par Merck & Co., Inc.	Sélection d'un candidat pour les études de phase 2	Merck & Co., Inc. <sup>(2)</sup>
<b>NCX 1020 (précédemment TPI 1020)</b>	Troubles respiratoires	Phase 2	Evaluation des opportunités stratégiques suite à résiliation de l'accord avec Topigen <sup>(3)</sup>	NicOx
<b>NCX 1047</b>	Dermatologie	Préclinique Développement par Ferrer	Entrée en phase 1	Ferrer <sup>(4)</sup>
<b>Non divulgué</b>	Rétinopathie diabétique	Recherche	Non divulgué	NicOx
<b>Non divulgué</b>	Inflammation Douleur	Recherche	Non divulgué	NicOx

(1) Mondiaux, NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le NCX 116 aux Etats-Unis.

(2) Mondiaux, NicOx détenant des droits de co-promotion aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays de l'Union Européenne, moyennant une rémunération en fonction du nombre de visites rendues auprès de médecins spécialistes tels que les cardiologues.

(3) Le NCX 1020 a terminé en décembre 2008 une étude de phase 2a dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive, laquelle n'a pas démontré l'activité différenciée nécessaire à la poursuite de son développement dans cette pathologie.

(4) Ferrer détient des droits partagés pour l'Union Européenne et des droits exclusifs pour l'Amérique Latine, une partie de l'Afrique (en ce compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), et dispose d'une option pour obtenir l'exclusivité des droits de commercialisation pour les Etats-Unis. NicOx conserve l'intégralité des droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que des droits partagés pour l'Union Européenne et l'Association Européenne de Libre Echange.

Le portefeuille de produits en développement de NicOx inclut également le NCX 1510, composé donneur d'oxyde nitrique développé sous forme de nébulisation nasale pour le traitement de la rhinite allergique avec Orexo AB. Ce partenariat n'ayant pas produit de développements significatifs, NicOx et Orexo AB évaluent les alternatives pour y mettre fin.

### 6.1.5.2 Naproxcinod

Le naproxcinod est le premier composé de la classe des CINODs (voir ci-dessous) pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Les CINODs sont de nouveaux candidats-médicaments brevetés, ayant la propriété de se cliver dans le corps humain pour libérer deux groupes actifs à la complémentarité pharmacologique, un AINS traditionnel (non sélectif), inhibiteur de la cyclooxygénase, et un groupement donneur d'oxyde nitrique. D'autres CINODs ont été synthétisés par NicOx, mais leur développement est moins avancé que celui du naproxcinod. L'appellation générique du naproxcinod reflète son approche innovante de type multi-ligand, qui lui permet de combiner une activité anti-inflammatoire (le médicament existant utilisé comme structure de base étant le naproxène) avec les effets bénéfiques potentiels au niveau cardiovasculaire et gastro-intestinal de l'oxyde nitrique. En juin 2006, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a accepté le nom de naproxcinod comme appellation internationale générique de ce médicament précédemment désigné par la dénomination HCT 3012.

#### *Descriptif de la pathologie et du marché*

L'arthrose est une inflammation d'une ou plusieurs articulations qui se traduit par des douleurs, une inflammation et une gêne dans les mouvements. Il s'agit d'une pathologie courante chez les individus à partir de 55 ans, causée par la dégradation du cartilage à l'intérieur de l'articulation. Selon un rapport de Business Insight<sup>1</sup>, il est estimé que 76,9 millions de personnes souffraient d'arthrose en 2008 dans les sept plus grands marchés mondiaux (Etats-Unis, Japon, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, France et Espagne), dont 37,2 millions aux Etats-Unis. Les désagréments causés par l'arthrose étant directement corrélés à l'âge, la maladie s'aggrave avec le vieillissement du patient. La progression de l'arthrose dans la population est également liée à l'augmentation du nombre d'individus obèses puisque le poids anormal de ces personnes exerce des pressions plus fortes sur leurs articulations. En outre, l'arthrose, ainsi qu'un certain nombre d'états inflammatoires chroniques, sont souvent associés à l'hypertension<sup>2</sup>.

Les AINS sont les médicaments les plus couramment utilisés pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. Leur mode d'action est basé sur la suppression de l'activité de la cyclooxygénase<sup>3</sup>, l'une des enzymes clés dans la synthèse des prostaglandines, importantes entités chimiques impliquées dans la réponse inflammatoire et qui contribuent à la douleur et à l'inflammation. Or il existe deux types de cyclooxygénase dans le corps humain :

- COX-1, présente à tout moment dans de nombreux tissus, dont l'estomac,
- COX-2 qui semble être produite au niveau des sites inflammatoires. La COX-2 jouerait aussi un rôle dans le fonctionnement de nombreux tissus, principalement au niveau du rein.

---

<sup>1</sup> Business Insights Ltd **2009**, *The pain management market outlook to 2014*.

<sup>2</sup> MattsonJack study dated May 2009, based on data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005-2006, National Institute of Health.

<sup>3</sup> Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. *Cyclooxygenases 1 and 2*. Ann Rev Pharmacol Toxicol **1998**, 38: 97-120.

Les AINS suppriment l'activité de la cyclooxygénase, ce qui induit une diminution du taux de prostaglandine dans les tissus, et par conséquent réduit l'inflammation et les symptômes douloureux associés. Les AINS traditionnels (non-sélectifs) inhibent à la fois la COX-1 et la COX-2. Ils ont des effets cliniques bien documentés sur la douleur chronique, aiguë, et constituent le principal traitement des douleurs musculo-squelettiques<sup>4</sup>. Ils sont couramment utilisés lorsque la douleur est associée à un processus inflammatoire, comme dans le cas de l'arthrose ou de l'arthrite rhumatoïde. Bien que tous les AINS soient généralement considérés comme ayant une efficacité équivalente, le profil d'effets secondaires de ces médicaments est sous-optimal en cas d'utilisation prolongée et peut être à l'origine d'une insuffisance rénale, d'ulcères et d'hémorragies post-opératoires prolongées. Dans l'ensemble, les AINS présentent un risque d'élévation de la pression artérielle et peuvent entraîner une diminution de l'effet des médicaments contre l'hypertension<sup>5,6</sup>.

L'introduction dans les années 90 des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, ou coxibs, visait à réduire l'incidence des ulcères gastroduodénaux ainsi que les complications associées aux ulcères, par rapport aux AINS traditionnels<sup>7</sup>. Cela pouvait représenter une amélioration du profil de sécurité gastrique. Cependant, une augmentation significative du risque cardiovasculaire associé à l'utilisation des inhibiteurs de la COX-2 et de tous les AINS existants a été démontrée<sup>8</sup>. Il s'est donc avéré important d'identifier de nouvelles options thérapeutiques plus sûres pour soulager les signes et symptômes de l'arthrose. Chez des patients présentant des risques de complications cardiovasculaires, une augmentation de la pression artérielle et un risque de thrombose (ce dernier relatif aux inhibiteurs de la COX-2)<sup>9</sup> constituent un problème majeur. Plusieurs analyses ont démontré qu'une élévation, même faible, de la pression artérielle contribue à une hausse des incidents cardiovasculaires et de la mortalité<sup>5,10,11,12,13,14</sup>. Il est intéressant de noter que plus de 50% des patients arthrosiques

---

<sup>4</sup> Burke A, Smyth E, FitzGerald GA. *Analgesic-antipyretic agents; pharmacotherapy of gout*. Chapter 26. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 11th edition. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006.

<sup>5</sup> Armstrong EP and Malone DC. *The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents*. Clin Ther. **2003**, 25(1): 1-18.

<sup>6</sup> White WB. *Cardiovascular effects of the cyclooxygenase inhibitors*. Hypertension **2007**, 49: 408-418.

<sup>7</sup> Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Bosi Ferraz M, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. *Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis*. N Engl J Med. **2000**, 343(21): 1520-8.

<sup>8</sup> Mukherjee, D, Nissen, SE, Topol, EJ. *Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors*. JAMA **2001**, 286(8): 954-959.

<sup>9</sup> Cleland, LG, James, MJ, Stamp, LK, Penglis, PS. *COX-2 Inhibition and thrombotic tendency: a need for surveillance*. MJA **2001**, 175: 214-217.

<sup>10</sup> Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. *A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti inflammatory drugs on blood pressure*. Arch Intern Med. **1993**, 153(4): 477-484

<sup>11</sup> Chrischilles EA, Wallace RB. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure in an elderly population*. J Gerontol. **1993**, 48(3): M91-96

<sup>12</sup> Johnson AG, Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study*. Br J Clin Pharmacol. **1993**, 35(5): 455-459

souffrent d'hypertension<sup>2</sup>. Certains patients dont l'hypertension est contrôlée à l'aide d'une thérapie antihypertensive adéquate peuvent voir leur hypertension augmenter suite à la prise d'AINS, et ce malgré la poursuite de leur traitement antihypertenseur. En outre, l'utilisation des AINS est également associée à des poussées d'hypertension chez des patients qui, au préalable, avaient une pression artérielle normale. Par ailleurs, même si ces complications sont moins fréquentes que les complications cardiovasculaires ou gastro-intestinales, les AINS peuvent également entraîner des néphropathies graves, surtout chez des patients souffrant de déficience rénale<sup>15</sup>.

Les inquiétudes concernant les effets secondaires cardiovasculaires potentiels des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, dont l'augmentation du risque d'apparition d'accidents thrombotiques graves, ont atteint leur apogée en septembre 2004, lorsque Merck a annoncé le retrait volontaire, au niveau mondial, de son inhibiteur de la COX-2, le rofécoxib (Vioxx®)<sup>16,17,18</sup>. Les retraits du rofécoxib<sup>19</sup> (Vioxx®, ventes estimées à 2,5 milliards de dollars US en 2003) et du valdécoxib<sup>20</sup> (Bextra®, ventes estimées à 1,3 milliard de dollars US en 2004) ont entraîné une baisse brutale de la part de marché des coxibs, tout comme l'ajout à la demande de la FDA<sup>21</sup> de mises en garde pour tous les AINS quant aux risques cardiovasculaires et d'élévation de la pression artérielle et l'augmentation subséquente de l'utilisation d'AINS non sélectifs. Les ventes mondiales d'AINS ont totalisé 9,3 milliards de dollars US en 2007 et 5 milliards de dollars US au cours du premier semestre 2008. Business Insight estime qu'elles s'élèveront à 12,2 milliards de dollars US en 2014. En 2007, l'autorisation de mise sur le marché de l'Arcoxia et du Prexige, tous deux inhibiteurs de la COX-2, a été refusée par la FDA<sup>22,23</sup>, et le Celebrex® est aujourd'hui le seul produit de la famille des inhibiteurs de la COX 2 commercialisé et faisant l'objet d'une promotion commerciale aux Etats-Unis. Entre

---

<sup>13</sup> Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. *Do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis*. Ann Intern Med. **1994**, 121(4): 289-300

<sup>14</sup> Grover SA, Coupal L, Zowall H. Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization? Hypertension. 2005, 45(1): 92-97

<sup>15</sup> Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. *The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Summary and recommendations*, Am. J. Kidney Disease **1996**, 28(1), Suppl. 1: S56-S62.

<sup>16</sup> <http://www.merck.com/newsroom/vioxx/>

<sup>17</sup> Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA. *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial*. N Engl J Med. **2005**, 352(11): 1092-1102

<sup>18</sup> Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M. *Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention*. N Engl J Med. **2005**, 352 (11): 1071-1080

<sup>19</sup> *Annual Report 2004*, Merck

<sup>20</sup> *Annual Report 2004*, Pfizer Pharmacia

<sup>21</sup> Medication Guide for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) approuvé par la FDA, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM135935.pdf>

<sup>22</sup> Merck : Communiqué de presse du 27 avril 2007

<sup>23</sup> Novartis : Communiqué de presse du 27 septembre 2007

avril 2008 et mars 2009, le Celebrex® a atteint des ventes de 1,8 milliards de dollars US pour 13% des prescriptions<sup>24</sup>.

En conséquence des problèmes de sécurité d'emploi posés par les AINS traditionnels et les inhibiteurs de la COX 2, des recommandations récentes de l'OARSI<sup>25</sup> (*Osteo-Arthritis Research Society International*), de l'EULAR<sup>26</sup> (*European League Against Rheumatism*) et de l'EMA<sup>27</sup> (*European Medicines Agency*) préconisent une utilisation des AINS la plus limitée possible tant en termes de dosage que de durée de traitement. Cependant, ni ces recommandations, ni d'autres recommandations internationalement reconnues en matière d'arthrose, ne donnent d'indications spécifiques en vue de réduire le risque d'élévation ou de déstabilisation de la pression artérielle lié à l'emploi d'AINS, laissant ainsi les fournisseurs de soins sans option valable face à cette problématique. La demande d'un nouveau traitement médicamenteux qui n'aurait pas d'effet néfaste sur la pression artérielle est donc particulièrement forte chez les patients présentant des facteurs de risques cardiovasculaires coexistants, tels que l'hypertension, c'est-à-dire plus de la moitié des patients atteints d'arthrose.

- Ceci est confirmé par une récente étude de marché commandée par NicOx et conduite auprès de 425 prescripteurs d'AINS dans les domaines de la médecine générale, de la rhumatologie et de l'orthopédie. Cette étude quantitative, dotée d'une puissance statistique au niveau national (US 115), a montré une sensibilité croissante des médecins au problème de l'hypertension et des thérapies utilisant des AINS, et a confirmé l'existence d'une vaste opportunité commerciale et d'une forte demande potentielle pour le naproxénol :
- D'après cette étude, 85% des patients souffrant d'hypertension qui suivent une thérapie utilisant des AINS sont traités pour l'hypertension.
- 64% des médecins (85% des rhumatologues) américains ont indiqué avoir constaté des augmentations de la pression artérielle, qu'ils pensaient être dues aux AINS.
- 78% des médecins ont indiqué apporter une attention particulière à la pression artérielle de leurs patients hypertendus, en particulier pour déceler un effet potentiel des AINS. En fait, une majorité des médecins a même admis surveiller les patients proches de l'hypertension afin de détecter de possibles interférences des AINS avec la pression artérielle.

---

<sup>24</sup> Etude IMS Health sur une période de 12 mois entre avril 2008 et mars 2009

<sup>25</sup> Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines*. *Osteoarthritis Cartilage* **2008**, 16(2): 137-62

<sup>26</sup> Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kaklamanis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M, *EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT)*, *Ann Rheum Dis* **2005**, 64:669-681

<sup>27</sup> *Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, for non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*, EMA/CHMP/410051/2006

- L'étude a révélé que les médecins disposent de peu d'options lorsqu'ils avaient à faire face à des cas de pression artérielle élevée due à l'utilisation d'AINS.
- 55% des médecins indiquent avoir suspendu les thérapies employant des AINS pour les patients hypertendus, en se basant sur leur inquiétude relative à l'augmentation ou la déstabilisation induites de la pression artérielle.
- S'il a été établi qu'une augmentation de la pression artérielle a été causée par des AINS, 82% des médecins américains ont choisi de modifier le cours du traitement, soit en interrompant l'utilisation d'AINS, soit en essayant de modifier le dosage du médicament utilisé pour la pression artérielle.

Au regard de ces éléments et de l'évaluation des leaders d'opinion clefs (KOLs, *Key Opinions Leaders*), NicOx estime que le naproxcinod pourrait potentiellement devenir l'un des médicaments de référence pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

La Société estime, sur la base d'une consultation reçue par son Conseil d'administration, que le naproxcinod sera protégé par brevet jusqu'en 2019. Elle ne peut toutefois garantir qu'elle obtiendra l'extension pour 5 ans du brevet, dont l'échéance initiale est 2014.

#### *Valeur thérapeutique*

En conséquence des effets secondaires des AINS traditionnels et des inhibiteurs de la COX-2 mentionnés précédemment, des efforts conséquents ont été consacrés au développement d'anti-inflammatoires afin d'améliorer leur profil de tolérabilité,<sup>28,29,30,31</sup> notamment les CINODs<sup>32</sup>. La position de la Société concernant le développement du naproxcinod, son principal composé CINOD, repose sur le fait que le naproxcinod :

- soulage les signes et symptômes de l'arthrose de façon comparable à celle des AINS existants les plus performants, et ce en raison de la libération d'un AINS, le naproxène ;
- par la libération prolongée de l'oxyde nitrique, le naproxcinod semble présenter un risque d'augmentation de la pression artérielle significativement moins élevé que les AINS traditionnels et les inhibiteurs de la COX-2 existants. Les AINS, dont le naproxène, ont tendance à faire augmenter la pression artérielle systolique, en particulier chez les patients hypertendus ;

<sup>28</sup> Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham M, Cirino G. *A diclofenac derivative without ulcerogenic properties*. Eur J Pharmacol. **1994**, 257: 249-55

<sup>29</sup> Wallace JL, Reuter B, Cicala C, McKnight W, Grisham MB, Cirino G. *Novel nonsteroidal anti-inflammatory drug derivatives with markedly reduced ulcerogenic properties in the rat*. Gastroenterology **1994**, 107: 173-9

<sup>30</sup> Davies NM, Røseth AG, Appleyard CB, McKnight W, del Soldato P, Calignano A, Cirino G and Wallace JL. *NO-naproxen vs. naproxen: ulcerogenic, analgesic and anti-inflammatory effects*. Aliment Pharmacol Ther **1997**, 11: 69-79

<sup>31</sup> Del Soldato P, Sorrentino R, Pinto A. *NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents*. TIPS **1999**, 20: 319-23

<sup>32</sup> Berenbaum, F. *New horizons and perspectives in the treatment of osteoarthritis*. Arthritis Research & Therapy **2008**, 10(Suppl.2): S1

- stimule des agents protecteurs du système gastro-intestinal du fait de la libération d'oxyde nitrique. Il est donc attendu que la tolérabilité gastro-intestinale et le profil de sécurité d'emploi du naproxcinod soient meilleurs par comparaison avec les AINS non-sélectifs.

### *Stade de développement*

Le naproxcinod a terminé en 2008 le programme de développement clinique prévu. Ce programme visait à obtenir une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis puis en Europe et comprenait trois études pivotales de phase 3, les études 301, 302 et 303. En outre, la Société a conduit une analyse de l'ensemble des données recueillies dans ces trois études pivotales, dénommée étude 304. Les premiers résultats des études cliniques sont décrits ci-après.

#### RESULTATS DE L'ETUDE 301 DE PHASE 3

La première étude clinique de phase 3 sur l'efficacité menée chez des patients souffrant d'arthrose du genou a été initiée aux Etats-Unis en décembre 2005 et ses premiers résultats positifs ont été annoncés en octobre 2006. Il s'agissait d'une étude de 13 semaines en double aveugle, contre placebo et naproxène, dans laquelle 918 patients ont été recrutés dans 109 centres d'essais cliniques aux Etats-Unis.

**Efficacité** : Les deux dosages de naproxcinod (750 mg et 375 mg administrés deux fois par jour = *bid*) se sont révélés, de manière statistiquement hautement significative ( $p < 0,001$ ), plus efficaces que le placebo sur les trois critères d'évaluation principaux de l'étude. Ceux-ci ont été mesurés en termes de variation moyenne entre les valeurs de référence et celles à la 13<sup>ème</sup> semaine des scores suivants :

- douleur sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup>
- fonction physique sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup>,
- évaluation générale de l'état de la maladie par le patient.

L'échelle de WOMAC<sup>TM</sup> (*Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index*) est un index standard de l'arthrose du genou et de la hanche, qui évalue les trois dimensions de la douleur, de l'invalidité et de la raideur des articulations à l'aide d'un ensemble de 24 questions.

Cette comparaison est requise par les recommandations de la FDA pour démontrer l'efficacité de nouveaux médicaments dans le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

**Sécurité d'emploi** : Le naproxcinod a montré un bon profil de sécurité d'emploi puisque 47,2% et 40,8% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg *bid* de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable, par comparaison avec 56,4% des patients ayant reçu du naproxène et 38,7% des patients ayant reçu du placebo. 17% et 12,9% des patients ayant reçu respectivement 750 mg et 375 mg *bid* de naproxcinod ont présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal. Dans les groupes ayant reçu du naproxène et du placebo *bid*, ces pourcentages étaient respectivement de 23,6% et 12,2%. Peu d'effets indésirables graves ont été notifiés, et ils étaient répartis de manière homogène entre les groupes de traitement.

**Pression artérielle :** Lors de cette étude, la pression artérielle des patients a été mesurée par OBPM (*office blood pressure measurement*) lors de chaque visite. Des analyses prédéfinies de la différence entre la pression artérielle de référence et les mesures obtenues aux 2<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 13<sup>ème</sup> semaines ont montré une réduction de la pression artérielle systolique et diastolique pour les deux dosages de naproxcinod (750 mg *bid* et 375 mg *bid*) par rapport au naproxène 500 mg *bid*. A la 13<sup>ème</sup> 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*. Ces résultats ont été présentés au congrès de l'EULAR (*European League Against Rheumatism*) en juin 2008.

Des résultats additionnels de pression artérielle ont été présentés en mars 2009 au congrès annuel de l'*American College of Cardiology* (ACC) à Orlando (Floride) et en mai 2009 au congrès scientifique annuel de l'*American Society of Hypertension* (ASH) à San Francisco (Californie), par le Professeur William B. White, de l'*University of Connecticut School of Medicine* à Farmington (US). Ces analyses ont également été publiées dans le numéro de septembre 2009 de l'*American Journal of Cardiology*<sup>33</sup>. Elles comprenaient des évaluations détaillées des variations de la pression artérielle systolique (PAS) par rapport aux valeurs de base dans l'ensemble de la population et dans des sous-groupes de patients hypertendus, ainsi que des courbes de modélisation statistique décrivant la probabilité de développer une PAS =140 mmHg chez des patients qui avaient une PAS normale au début de l'étude. Les présentations et la publication s'intéressaient en particulier aux données de PAS du naproxcinod dans un sous-groupe important de patients hypertendus prenant des inhibiteurs du système rénine-angiotensine (SRA).

Il a été démontré que les AINS traditionnels et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 déstabilisent le contrôle de la pression artérielle systolique chez les patients prenant des inhibiteurs du SRA, avec des augmentations de 3 à 8 mmHg décrites dans la littérature. Les inhibiteurs du SRA comprennent un certain nombre de classes d'antihypertenseurs ciblant le système rénine-angiotensine : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA-II) et les inhibiteurs directs de la rénine (IDR). En 2007, ces médicaments représentaient dans leur ensemble plus de 50% des ventes d'antihypertenseurs dans les sept principaux marchés pharmaceutiques<sup>34</sup>.

Chez les patients présentant une hypertension contrôlée qui étaient traités avec des inhibiteurs du SRA, le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une réduction moyenne de la PAS par rapport aux valeurs de base de 5,0 mmHg à la 13<sup>ème</sup> semaine, alors que le naproxène 500 mg *bid* a montré une augmentation de 1,5 mmHg, résultant en une différence statistiquement significative de 6,5 mmHg en faveur du naproxcinod ( $p < 0,02$ , analyse post hoc). De même, la réduction de la PAS par rapport aux valeurs de base était de 2,7 mmHg dans le groupe naproxcinod 375 mg et 4,6 mmHg dans le groupe placebo.

Le Dr. White a également publié des histogrammes qui analysent les variations de la PAS chez les patients individuels par catégories, par rapport aux valeurs de base. Ceux-ci montraient la proportion de patients présentant une augmentation ou une diminution de la

<sup>33</sup> White WB, Schnitzer T, Fleming R, Duquesroix B, Beekman M. Effects of the Cyclooxygenase Inhibiting Nitric Oxide Donator Naproxcinod Versus Naproxen on Systemic Blood Pressure in Patients with Osteoarthritis, *American Journal of Cardiology*, 2009, 104(6), 840-845.

<sup>34</sup> Datamonitor 2008, *Forecast Insight: Antihypertensives*

PAS comprise entre 0 et 10 mmHg, entre 10 et 20 mmHg et de plus de 20 mmHg, pour chaque groupe de traitement, dans l'ensemble de la population et dans des sous-groupes de patients hypertendus. Dans la population hypertendue, 23,3% des patients traités avec le naproxène ont vu leur PAS augmenter de 10 mmHg ou plus sur les 13 semaines de l'étude. Le pourcentage de patients hypertendus présentant une augmentation de PAS  $\geq$ 10 mmHg s'est révélé significativement plus faible dans le groupe naproxcinod 750 mg (11,5%,  $p < 0,04$  vs. naproxène, analyse post hoc). Cette proportion était de 16,0% pour la dose 375 mg et de 15,3% dans le groupe placebo.

De plus, des courbes de modélisation statistique ont été présentées. Celles-ci décrivent la probabilité pour les différents traitements de conduire à une PAS  $\geq$ 140 mmHg chez des patients présentant une PAS normale ou limite (PAS <140 mmHg) au début de l'étude. Ces courbes ont montré que la probabilité de déstabilisation était plus faible pour les deux doses de naproxcinod.

**Extension d'étude de 52 semaines :** L'étude 301 a été suivie d'une extension d'une année relative à la sécurité d'emploi, menée dans 92 centres cliniques aux Etats-Unis, et dans laquelle les 500 premiers patients éligibles souffrant d'arthrose du genou et ayant terminé l'étude 301 ont été recrutés. Le principal objectif de l'extension de l'étude 301 était d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme du naproxcinod, avec une attention particulière sur la pression artérielle. La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problème pendant l'extension de l'étude 301 et les résultats ont révélé une bonne sécurité d'emploi générale sur le long terme pour les deux dosages. Les données de l'extension ont montré que dans l'ensemble les pressions artérielles moyennes systolique et diastolique mesurées à la 52ème semaine étaient similaires aux valeurs moyennes mesurées chez les patients au début de l'extension de l'étude, suggérant que le naproxcinod 750 mg et 375 mg bid n'augmentent pas la pression artérielle au cours du temps. Un objectif secondaire de l'étude portait sur l'évaluation de l'efficacité, mesurée grâce à l'échelle d'évaluation générale de la maladie par le patient, laquelle a montré que l'efficacité s'était prolongée jusqu'à 52 semaines pour chacun des dosages du naproxcinod.

#### RESULTATS DE L'ETUDE 302 DE PHASE 3

Dans l'étude 302, complétée fin 2008, 1020 patients souffrant d'arthrose du genou depuis au moins 3 mois ont été recrutés dans 129 centres cliniques aux Etats-Unis. L'étude 302 était un essai clinique de 53 semaines, en double-aveugle, dans lequel 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)
- Placebo bid au cours des 13 premières semaines. Après ces 13 semaines, les patients ayant reçu le placebo ont été randomisés pour recevoir soit du naproxcinod 375 mg bid soit du naproxcinod 750 mg bid pendant le reste de l'étude (soit 39 semaines).

Des résultats de l'étude 302 ont été présentés en juin 2009 au congrès de l'European League Against Rheumatism (EULAR) puis en septembre 2009 au Congrès Mondial sur l'Arthrose 2009 (congrès annuel de l'Osteoarthritis Research Society International – OARSI).

**Efficacité :** A la 13ème semaine, les deux dosages de naproxcinod (750 mg bid et 375 mg bid) ont été comparés au placebo sur trois critères d'évaluation principaux standards,

identiques à ceux utilisés dans l'étude 301 (douleur sur l'échelle de WOMAC™, fonction physique sur l'échelle de WOMAC™ et évaluation générale par le patient de l'état de sa maladie). Les deux dosages de naproxcinod se sont révélés, de manière hautement significative statistiquement, plus efficaces que le placebo sur ces trois critères d'évaluation principaux ( $p < 0,001$ ).

La comparaison de l'efficacité du naproxcinod à celle du naproxène à la 26ème semaine était un critère d'évaluation secondaire de l'essai. Aux 13ème et 26ème semaines, le naproxcinod 750 mg bid a aisément atteint le critère d'évaluation secondaire de non-infériorité statistique par rapport au naproxène 500 mg bid, en termes de variation moyenne par rapport aux valeurs de base des scores de douleur et de fonction physique sur l'échelle de WOMAC™.

**Sécurité d'emploi :** La sécurité d'emploi du traitement par le naproxcinod n'a pas posé de problème 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 13ème semaine, incluant le placebo. A la 26ème 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.

L'étude 302 a été suivie d'une extension de 26 semaines, qui a confirmé la sécurité d'emploi et la tolérabilité des deux dosages du naproxcinod après 52 semaines de traitement.

Des résultats détaillés d'efficacité, de sécurité d'emploi et de tolérabilité à 26 semaines, issus de la deuxième étude pivotale de phase 3 du naproxcinod (l'étude 302), ont été présentés en octobre 2009, au congrès scientifique annuel de l'*American College of Rheumatology* (ACR) et de l'*Association of Rheumatology Health Professionals* (ARHP) à Philadelphie, Pennsylvanie

#### RESULTATS DE L'ETUDE 303 DE PHASE 3

La troisième et dernière étude de phase 3 pour le naproxcinod, menée chez des patients souffrant d'arthrose de la hanche, a été initiée en juin 2007 aux Etats-Unis et en Europe et le recrutement a été finalisé en mai 2008. Les résultats sur l'efficacité du naproxcinod ont été annoncés en novembre 2008. Il s'agissait d'une étude de 13 semaines menée en double-aveugle, contre placebo et naproxène, menée chez 810 patients souffrant d'arthrose de la hanche, qui avaient été recrutés dans 128 centres cliniques aux Etats-Unis, au Canada et en Europe. Les patients éligibles souffraient d'une arthrose primaire de la hanche diagnostiquée depuis au moins trois mois et ont été randomisés sur une base 2:2:1 pour recevoir respectivement :

- Du naproxcinod 750 mg *bid*
- Du placebo *bid*
- Du naproxène 500 mg *bid*.

**Efficacité :** A la 13ème semaine, le naproxcinod 750 mg *bid* a été comparé au placebo sur les trois critères d'évaluation principaux standards utilisés pour les études 301 et 302. Les résultats ont démontré que le naproxcinod était supérieur au placebo de manière hautement significative statistiquement ( $p < 0,001$ ) sur ces trois critères d'évaluation principaux. Aucune comparaison statistique n'a été effectuée entre le naproxène 500 mg *bid* et les deux autres groupes de traitement sur les critères d'efficacité, étant donné la randomisation 2:2:1 de

l'étude, mais les données numériques montrent que le naproxcinod 750 mg *bid* s'est comporté de manière similaire au naproxène 500 mg *bid* sur ces scores d'efficacité.

**Sécurité d'emploi :** Le naproxcinod 750 mg *bid* a montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité dans l'étude 303. Le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable gastro-intestinal était le même pour le placebo et pour le naproxcinod 750 mg *bid*, à savoir 15,5% contre 19,2% pour le naproxène 500 mg *bid*. Dans l'ensemble, le pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable était plus faible pour le naproxcinod 750 mg *bid* que pour le naproxène 500 mg *bid*. Pas un seul effet indésirable gastro-intestinal grave n'a été relevé dans le groupe naproxcinod pendant les 13 semaines de l'étude 303, contrairement aux groupes placebo et naproxène 500 mg *bid*. Il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement en termes d'événement cardiovasculaire grave.

#### RESULTAT DE L'ANALYSE DE L'ENSEMBLE DES DONNEES DE PRESSION ARTERIELLE DE PHASE 3 (ETUDE 304)

Suite à la finalisation de la troisième et dernière étude de phase 3 sur le naproxcinod, une analyse prédéfinie de l'ensemble des données OBPM recueillies chez 2734 patients souffrant d'arthrose dans les études pivotales 301, 302 et 303 a été effectuée. L'objectif de cette analyse était d'évaluer le profil du naproxcinod 375 mg *bid* et 750 mg *bid* sur la pression artérielle jusqu'à la 13ème semaine incluse, dans une large population arthrosique, par rapport au placebo et au naproxène 500 mg *bid*.

Les mesures de pression artérielle en cabinet ont été prises au cours des études de phase 3 par un professionnel de santé au début du traitement et aux 2ème, 6ème et 13ème semaines, en utilisant une technique et un équipement standards (*i.e.* un sphygmomanomètre). Ces données OBPM ont été rassemblées et analysées selon un plan statistique conçu *a priori*, qui prédéfinissait le calcul d'intervalles de confiance (ICs) à 95% et les méthodes statistiques employées pour faire ces comparaisons. Le calcul des valeurs de *p* n'était pas prédéfini, mais celles-ci ont été incluses dans le communiqué de presse du 17 décembre 2008 et reprises ci-dessous à des fins illustratives.

**Profil de pression artérielle du naproxcinod par rapport au naproxène :** Les résultats ont montré que le naproxcinod 750 mg *bid* a réduit la PAS de 2,2 mmHg ( $p < 0,001$ ) et la PAD de 1,2 mmHg ( $p < 0,001$ ) par rapport au naproxène 500 mg *bid*, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2ème, 6ème et 13ème semaines. Le naproxcinod 375 mg *bid* a réduit la PAS de 1,2 mmHg ( $p < 0,05$ ) et la PAD de 0,8 mmHg ( $p < 0,05$ ) par rapport au naproxène, en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne des 2ème, 6ème et 13ème semaines.

**Analyse par catégories :** Sur l'ensemble des 13 semaines, la proportion de patients dont la PAS a augmenté de 5 mmHg ou plus était plus élevée pour le naproxène 500 mg *bid* que pour le naproxcinod 750 mg *bid* ( $p < 0,001$ ), le naproxcinod 375 mg *bid* ( $p = 0,013$ ) et le placebo ( $p < 0,001$ ).

**Profil de pression artérielle du naproxcinod par rapport au placebo :** Les deux doses de naproxcinod ont montré un profil de pression artérielle similaire au placebo, comme l'indiquent les ICs à 95%. Au contraire, le naproxène 500 mg *bid* a augmenté la PAS de 2,0 mmHg ( $p < 0,001$ ) par rapport au placebo en termes de variation moyenne entre la valeur de base et la moyenne sur les 2ème, 6ème et 13ème semaines.

D'autres analyses sont en cours et NicOx prévoit de donner des détails supplémentaires sur les résultats lors de conférences médicales de premier plan et dans des journaux scientifiques à comité de lecture au cours de l'année 2010.

#### ETUDES UTILISANT LA TECHNIQUE DE MESURE AMBULATOIRE DE LA PRESSION ARTERIELLE (MAPA)

Deux études supplémentaires de phase 1 ont été planifiées chez des patients arthrosiques présentant une hypertension contrôlée, les études 111 et 112. Ces essais cliniques ont été conçus pour évaluer le profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod chez 417 patients au total, par comparaison à l'ibuprofène et au naproxène, en utilisant la technique de Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle (MAPA). Cette technique implique l'utilisation d'un appareil portable permettant la mesure et l'enregistrement de la pression artérielle du sujet de manière autonome sur une période de 24 heures, à intervalles fréquents. Ces études MAPA avaient pour objectif de fournir des données complémentaires au programme de phase 3, dans lequel des mesures de pression artérielle en cabinet (OBPM) ont été effectuées lors des visites des patients aux centres de traitement.

#### Résultats de l'étude MAPA 111

Les premiers résultats positifs de la première de ces études MAPA, l'étude 111, ont été annoncés en novembre 2008. Dans cette étude, 118 patients arthrosiques présentant une hypertension contrôlée ont été randomisés pour recevoir du naproxcinod ou du naproxène, avec des doses croissantes toutes les trois semaines. L'essai comprenait trois doses de naproxcinod (375 mg *bid*, 750 mg *bid* et une dose suprathérapeutique de 1125 mg *bid*), qui ont été comparées au naproxène (250, 500 and 750 mg *bid*).

L'objectif principal de l'étude était de caractériser le profil de pression artérielle sur 24 heures des trois doses de naproxcinod par rapport au naproxène, en utilisant un appareil MAPA validé par la FDA après chaque dose (*i.e.* à la fin des 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> semaines). Les résultats ont montré que, pour les patients traités par le naproxcinod, la PAS moyenne des 24 heures était réduite par rapport aux valeurs de base suite à chaque augmentation de dose. De même, une augmentation par rapport aux valeurs de base a systématiquement été observée dans le groupe naproxène. La plus forte différence entre les traitements a été observée pour la dose de 750 mg *bid* de naproxcinod comparée à la dose de 500 mg *bid* de naproxène. En termes de l'effet global du traitement, mesuré comme la moyenne sur les 3<sup>ème</sup>, 6<sup>ème</sup> et 9<sup>ème</sup> semaines, le naproxène a augmenté la PAS de 1,5 mmHg par rapport à la valeur de base, alors que le naproxcinod l'a réduite de 2,3 mmHg, d'où une différence entre les deux traitements de 3,8 mmHg ( $p=0,011$ ) en faveur du naproxcinod.

Les courbes de PAS sur 24 heures ont montré que les deux doses thérapeutiques de naproxcinod (375 et 750 mg *bid*) présentaient à toutes les heures des PAS moyennes plus faibles que les deux doses correspondantes de naproxène (250 et 500 mg *bid*), confirmant le profil de pression artérielle favorable du naproxcinod dans le groupe délicat des patients souffrant d'hypertension artérielle contrôlée.

Les trois doses de naproxcinod ont montré une bonne sécurité d'emploi générale et une bonne tolérabilité. Dans le groupe naproxcinod, 32 patients (54,2%) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, contre 38 patients (64,4%) dans le groupe naproxène. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans le groupe naproxcinod.

Les résultats de l'étude 111 ont été présentés en juin 2009 à l'*European Meeting on Hypertension* (congrès annuel de l'*European Society of Hypertension*, ESH) à Milan (Italie), par le Professeur Raymond Townsend, de l'Hôpital de l'Université de Pennsylvanie (Philadelphie).

### **Résultats de l'étude MAPA 112**

Dans l'étude de pharmacologie clinique 112, 299 patients souffrant d'arthrose et d'hypertension artérielle contrôlée 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 (groupes parallèles). L'étude n'était pas conçue pour montrer une différence statistiquement significative entre les groupes de traitements mais avait pour objectif d'étudier le profil de pression artérielle des deux doses de naproxcinod, par comparaison avec les deux AINS les plus utilisés.

Les mesures de pression artérielle sur 24 heures ont été effectuées au début du traitement et à la 13<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> semaine dans la population des patients ayant effectué les deux mesures MAPA (au début du traitement et à la 13<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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 ont complété un tableau détaillé du profil de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, confirmant en particulier les données issues de l'étude 111. 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.

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 2010.

### **Résultats d'une étude MAPA pilote (étude 104)**

Les données issues des études 111 et 112 s'ajoutent aux résultats obtenus dans une étude MAPA pilote sur le naproxcinod de 2 semaines, menée chez des volontaires hypertendus, par comparaison avec le naproxène (étude 104). Ces résultats ont été présentés dans le cadre du

congrès de l'*American Heart Association* (AHA) en novembre 2008. L'étude a montré une différenciation encourageante au niveau des courbes de pression artérielle sur 24 heures du naproxcinod, par rapport au naproxène. Une analyse supplémentaire post hoc, qui a été acceptée par la commission scientifique de l'*American Heart Association*, a comparé dans les deux groupes (*i.e.* naproxcinod vs. naproxène) la pression artérielle systolique (PAS) moyenne des 24 heures, mesurée à la fin des 2 semaines de traitement actif par la technique MAPA. La PAS moyenne des 24 heures a montré une différence de 2,4 mmHg (erreur standard 0,87 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ( $p=0,007$ ) après 2 semaines de traitement. Il est intéressant de noter que pour les mesures diurnes (dans les 8 heures suivant la dose du matin), la PAS moyenne des 8 heures a montré une différence de 4,4 mmHg (erreur standard 0,98 mmHg) en faveur du naproxcinod par rapport au naproxène ( $p<0,0001$ ) après 2 semaines de traitement. Le nombre d'effets indésirables au cours des deux périodes de traitement était faible.

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.

#### RESULTATS DES ETUDES CLINIQUES DE PHASE 2

Dans le cadre d'études de phase 2 impliquant plus de 2 700 patients, le naproxcinod a démontré une efficacité similaire au naproxène et au rofécoxib. Ces résultats ont également indiqué que le naproxcinod possède un profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité gastro-intestinale amélioré par comparaison avec le naproxène. Les conclusions de l'étude OASIS de phase 2 sur la pression artérielle ont été particulièrement intéressantes car le rofécoxib et, dans une moindre mesure, le naproxène, ont entraîné une élévation de la pression artérielle systolique<sup>35</sup>, un effet particulièrement manifeste chez les patients hypertendus au bout de 6 semaines de traitement. En revanche, le naproxcinod a démontré un abaissement de la pression artérielle systolique par rapport au placebo. Les différences de pression artérielle systolique entre les groupes traités avec le naproxcinod et avec le rofécoxib ont également été statistiquement significatives<sup>36</sup>.

En ce qui concerne les effets secondaires gastro-intestinaux, ils ont été testés au cours d'études spécifiques de phase 1 et phase 2. Après 12 jours de traitement sur des sujets volontaires sains, des réductions significatives des atteintes gastro-intestinales ont été observées. Des mesures endoscopiques ont montré une réduction de 65% des érosions et lésions entre le naproxcinod 375 mg bid et le naproxène 250 mg bid d'une part, et entre le naproxcinod 750 mg bid et le naproxène 500 mg bid d'autre part<sup>37</sup>.

Les résultats de l'étude de phase 2 ZEST, une deuxième étude clinique effectuée avec le naproxcinod et un inhibiteur de COX 2, ont été publiés dans le numéro de juin 2009 du

<sup>35</sup> Schnitzer TJ, Kivitz AJ, Lipetz RS, Sanders N, Hee A. *Comparison of the COX-Inhibiting Nitric Oxide Donator AZD3582 and Rofecoxib in Treating the Signs and Symptoms of Osteoarthritis of the Knee.* *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* **2005**, 53(6): 827-837

<sup>36</sup> Schnitzer T, Ballabio M, Bonizzoni E, AZD3582, a CINOD, differs significantly from Rofecoxib in having a Neutral Effect on Blood Pressure in Patients with Osteoarthritis: Results of a randomized controlled trial. Presented at ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, USA, 16-21 October 2004.

<sup>37</sup> Wilder-Smith CH, Jonzon B, Fornstedt-Wallin B, Hedman A, Karlsson P. *Dose-effect comparisons of the CINOD AZD3582 and naproxen on upper gastrointestinal tract mucosal injury in healthy subjects.* *Scand J Gastroenterol.* **2006**, 41: 264-273

Journal of Rheumatology<sup>38</sup>. Les objectifs de cet essai clinique de six semaines étaient d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de trois doses de naproxénod (750 mg qd, 750 mg bid et 1125 mg bid) et d'une dose de l'inhibiteur de COX 2 rofécoxib (25 mg qd) par rapport au placebo chez 543 patients. Le naproxénod 750 mg bid, le naproxénod 1125 mg bid et le rofécoxib 25 mg qd se sont révélés supérieurs au placebo de manière hautement statistiquement significative ( $p < 0,0001$ ) en termes de réduction du score de douleur sur l'échelle de WOMAC<sup>TM</sup> (moyenne des 4ème et 6ème semaines), par rapport aux valeurs de base. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces trois groupes de traitement.

La sécurité d'emploi générale, qui comprend la pression artérielle, a également été examinée. Dans cette étude, le naproxénod n'a pas montré d'augmentation de la pression artérielle systolique (PAS) moyenne par rapport aux valeurs de base à la 6ème semaine, et la variation n'était pas statistiquement différente du placebo. Au contraire, l'inhibiteur de COX 2 rofécoxib a augmenté la PAS par rapport au placebo.

Dans le cadre du programme de phase 2, une étude gastroscopique de 6 semaines portant sur des patients atteints d'arthrose, appelée STAR, a montré une réduction de 30% du nombre de patients ayant au moins un ulcère sous l'effet de naproxénod 750 mg bid en comparaison avec le naproxène 500 mg bid ( $p = 0,066$ , critère d'évaluation principal). Des résultats statistiquement très significatifs ont été obtenus pour les critères d'évaluation secondaires, notamment en ce qui concerne le taux cumulatif des ulcères et érosions. Des changements concernant les ulcères, érosions et autres symptômes gastro-intestinaux ont également été constatés<sup>39</sup>.

- *Enregistrement réglementaire et commercialisation*

Les autorités réglementaires américaines et européennes évaluent actuellement les données du naproxénod, soumises par la Société en 2009.

NicOx a soumis un dossier de NDA pour le naproxénod auprès de la FDA en septembre 2009, demandant l'approbation pour le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose. La recevabilité du dossier de NDA du naproxénod a été validée en novembre 2009 par la FDA, qui a fixé comme date prévisionnelle le 24 juillet 2010 pour compléter son évaluation (date PDUFA).

En novembre 2006, s'agissant de l'éventuelle exigence de fourniture de données de sécurité d'emploi à long terme nécessaires pour le dépôt d'un dossier de NDA pour le naproxénod, la FDA avait indiqué que, sur la base des informations alors disponibles, une étude clinique de grande ampleur portant sur les effets cardiovasculaires ne serait pas exigée au moment de la soumission du dossier de NDA pour le naproxénod.

Sur la base de l'ensemble de ses discussions avec la FDA, NicOx estime que son plan de dépôt de demande d'autorisation pour le naproxénod était adéquat pour satisfaire aux

---

<sup>38</sup> Karlsson J, Pivodic A, Aguirre D, Schnitzer TJ. *Efficacy, Safety, and Tolerability of the Cyclooxygenase-Inhibiting Nitric Oxide Donator Naproxénod in Treating Osteoarthritis of the Hip or Knee*, Journal of Rheumatology **2009**, 36(6), 1290-1297.

<sup>39</sup> Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, Malmena's M, Bolin L, Kalla A, Genti G, Szechinski J, Ramos-Remus C. *A randomized placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxénod in osteoarthritis*. Ann Rheum Dis. **2005**, 64: 449-456.

exigences réglementaires actuellement en vigueur aux Etats-Unis dans le but de démontrer l'efficacité et la sécurité d'emploi du naproxcinod dans le soulagement des signes et symptômes de l'arthrose.

NicOx a également déposé un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour le naproxcinod auprès de l'EMA en décembre 2009, lequel a été considéré recevable par l'EMA en janvier 2010. NicOx avait au préalable reçu l'avis scientifique du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'EMA sur son programme clinique de phase 3 pour le naproxcinod. De même que la FDA, le CHMP n'a pas exigé d'étude sur la sécurité cardiovasculaire à long terme. Le CHMP a par ailleurs émis des commentaires sur un certain nombre de points précis relatifs à l'évaluation de l'efficacité du naproxcinod lors des études de phase 3. Les commentaires du CHMP ont souligné l'importance d'une évaluation de la pression artérielle.

- *Fabrication commerciale et chaîne d'approvisionnement pour le naproxcinod*

En novembre 2008, NicOx a signé un accord avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (*active pharmaceutical ingredient, API*). Cet accord non-exclusif vise à assurer l'approvisionnement commercial du naproxcinod en quantité nécessaire afin de garantir le succès de son lancement commercial. Selon cet accord, les premières livraisons des lots commerciaux en quantités importantes ont démarré au quatrième trimestre 2009. En décembre 2009, NicOx a décidé d'investir dans l'infrastructure de DSM afin d'augmenter la capacité et la flexibilité de production.

En septembre 2008, NicOx a annoncé la signature d'un accord exclusif avec Capsugel, le leader de la fabrication de gélules, pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod. Cet accord vise à assurer l'approvisionnement de gélules de naproxcinod en quantité nécessaire pour garantir le succès de son lancement commercial.

### **6.1.5.3 NCX 116 (Précédemment appelé PF-03187207)**

NCX 116 est un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement du glaucome.

#### *Présentation de la maladie et du marché*

Le glaucome regroupe des pathologies oculaires pouvant entraîner une perte de la vision périphérique, voire évoluer vers une cécité totale. Selon une étude publiée en 2006, 60 millions de personnes seraient atteintes de glaucome dans le monde en 2010, ce qui entraînerait une cécité bilatérale chez 8,4 millions d'entre elles<sup>40</sup>. Le latanoprost (Xalatan®) est un produit breveté par Pfizer, tête de série dans les ventes mondiales pour le traitement du glaucome, avec près de 1,7 milliard de dollars US de parts de marché en 2008.

#### *Valeur thérapeutique*

Le glaucome est fréquemment lié à une pression intraoculaire (PIO, pression à l'intérieur de l'œil) anormalement élevée, due à l'obstruction ou au mauvais fonctionnement des systèmes

---

<sup>40</sup> Quigley HA, Broman AT, *The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020*, Br J Ophthalmol **2006**, 90:262-267.

de drainage de l'œil. Une PIO anormalement élevée ne provoque pas de symptômes en soi mais elle peut néanmoins entraîner une perte d'acuité visuelle. Des médicaments sont utilisés pour diminuer la PIO et ainsi empêcher toute perte d'acuité visuelle supplémentaire, particulièrement en augmentant le drainage du fluide intraoculaire en relaxant certains muscles de l'œil. Des études précliniques ont suggéré que NCX 116 a le potentiel de présenter une capacité accrue à diminuer une PIO élevée par rapport à des agents déjà commercialisés.

#### *Stade de développement*

En mars 2007, la première d'une série d'études cliniques prévues pour le NCX 116 a été initiée aux Etats Unis, à la suite de l'approbation par la FDA aux Etats-Unis du dossier d'Investigational New Drug (IND). Ces études ont été conduites par Pfizer, qui détenait alors les droits de développement et de commercialisation du composé.

En 2008, NicOx a annoncé les résultats de deux études de détermination de dose de phase 2 conduite avec le NCX 116 chez des patients souffrant de glaucome, la première aux Etats-Unis et la seconde au Japon. Ces études ont été conçues pour comparer la sécurité d'emploi et l'efficacité de plusieurs dosages de NCX 116 par rapport au Xalatan®. Un total de 327 patients souffrant de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire y ont été recrutés.

Dans l'étude américaine, la plus forte dose de NCX 116, comparée au Xalatan® 0,005%, a systématiquement démontré une meilleure réduction de la PIO ; et ce, à chaque visite et aux différents points de mesures dans le temps, suggérant un effet bénéfique de la libération d'oxyde nitrique. Sur le critère d'évaluation principal au 28ème jour, le NCX 116 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 ( $p < 0,05$ ).

Dans l'étude japonaise, les deux dosages les plus élevés de NCX 116 ont montré une amélioration par rapport au Xalatan® 0,005% allant jusqu'à 11%, en termes de réduction de la pression intraoculaire (PIO) diurne par rapport aux valeurs de base, mais le critère principal de l'étude au 28ème jour n'a pas été atteint.

Dans les deux études, japonaise et américaine, le NCX 116 a montré une réduction de la PIO, 20 h après administration, supérieure de 20% à celle observée avec le Xalatan® 0,005%. Celle-ci s'est révélée statistiquement significative dans l'étude américaine, suggérant un effet de diminution de la PIO plus durable. La sécurité d'emploi et la tolérabilité du NCX 116 ont semblé satisfaisantes, les effets indésirables étant légers.

En mai 2009, quatre posters scientifiques sur le NCX 116 pour le glaucome ont été présentés au congrès annuel de l'Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), la plus importante conférence sur la recherche en ophtalmologie.

En août 2009, NicOx a annoncé la signature d'un accord avec Pfizer pour réacquérir l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 précédemment licencié. Ce nouvel accord comprend le droit pour NicOx de sous-licencier ce composé, ainsi que la totalité des données actuelles et des informations de développement. Dans le cadre de cet accord, NicOx peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan® appartenant à Pfizer et les utiliser, et peut faire référence aux dossiers

réglementaires du Xalatan®, ce qui pourrait s'avérer important pour les potentiels développements futurs et dépôts réglementaires du NCX 116.

En mars 2010, NicOx a signé un accord de licence avec la société leader de la santé oculaire, Bausch + Lomb, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 et d'autres produits comprenant le NCX 116, tels que des combinaisons à dose fixe, pour le traitement du glaucome et l'hypertension oculaire.

#### **6.1.5.4 NCX 6560**

##### *Présentation de la maladie et du marché*

Les statines, ou inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, constituent la classe de médicaments la plus utilisée pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés et prévenir les événements indésirables cardiaques majeurs, et sont les médicaments les plus vendus dans le monde, avec des ventes mondiales s'élevant à plus de \$18 milliards<sup>41</sup> en 2007, les ventes du produit leader sur le marché, Lipitor® (atorvastatin), représentant à elles seules \$12,7 milliards. Le NCX 6560 est un inhibiteur de la HMG-CoA réductase donneur d'oxyde nitrique innovant, qui a le potentiel d'être développé comme un nouveau traitement pour améliorer la réduction du risque d'évènement indésirable cardiaque majeur (major adverse cardiac event, MACE) chez les patients souffrant de cardiopathie coronaire (Coronary Heart Disease, CHD). La cardiopathie coronaire (CHD) est un rétrécissement des vaisseaux sanguins alimentant le cœur en sang et en oxygène, habituellement causé par l'athérosclérose, et représente la principale cause de décès aux Etats-Unis.

##### *Valeur thérapeutique*

Les statines sont les médicaments les plus efficaces pour réduire les taux de cholestérol anormalement élevés. Cependant, il existe un net besoin pour de nouvelles options de traitement capables de réduire davantage les événements indésirables cardiaques majeurs et la mortalité. En plus de la réduction du cholestérol, il a été démontré que les statines ont certains effets bénéfiques additionnels, considérés comme dérivant de leur tendance à accroître la biosynthèse de l'oxyde nitrique. Une libération d'oxyde nitrique anormalement faible de la part des vaisseaux sanguins jouerait un rôle important dans les processus clés qui sous-tendent les troubles cardiovasculaires les plus courants, tels que le dysfonctionnement endothélial, l'athérosclérose et la thrombose. Le NCX 6560 est une NEM, une atorvastatine libérant de l'oxyde nitrique conçue pour apporter des effets bénéfiques accrus et élargis<sup>42</sup>.

Au premier trimestre 2009, le NCX 6560 a été identifié comme l'un des cinq candidats-médicaments les plus prometteurs entrant en essais cliniques de phase 1, selon le rapport Pharma Matters « The Ones to Watch » de Thomson Reuters, basé sur les données stratégiques et les estimations de Thomson Pharma®.

---

<sup>41</sup> Datamonitor **2008**, *Forecast Insight: Dyslipidemia, Genericization and negative trial data drive market shrinkage*.

<sup>42</sup> Jain MK, Ridker PM, *Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. Nature Reviews: Drug Discovery* **2005**, 4: 977-987.

### *Stade de développement*

En novembre 2009, NicOx a annoncé qu'une étude de phase 1b pour le NCX 6560, première étude chez l'homme, contre placebo et Lipitor®, a atteint ses objectifs principaux et secondaires. Les premiers résultats ont démontré une très bonne sécurité d'emploi et une très bonne tolérabilité pour toutes les doses de NCX 6560 évaluées, de même que le profil de réduction du cholestérol attendu.

Les objectifs de cette première étude chez l'homme, étude preuve-de-principe en trois parties et en double-aveugle, étaient d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et les profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de doses uniques et répétées de NCX 6560. Dans la première partie de l'étude, 40 volontaires sains de sexe masculin ont reçu une dose unique de NCX 6560 ou de placebo. Dans la deuxième partie, 48 volontaires de sexe masculin présentant des taux élevés de LDL-cholestérol (*Low Density Lipoprotein* : lipoprotéines de basse densité) ont reçu du NCX 6560 (doses croissantes répétées), de l'atorvastatine (une des doses commercialisées) ou du placebo une fois par jour pendant 14 jours.

L'étude a atteint ses objectifs principaux, les résultats démontrant un très bon profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité, la plus forte dose de NCX 6560 évaluée montrant un profil de sécurité d'emploi similaire à la dose commercialisée d'atorvastatine. La plus forte dose de NCX 6560 dans cette étude correspond à une dose d'atorvastatine beaucoup plus importante que les doses commercialisées. Les objectifs secondaires ont également été atteints, les doses uniques et répétées montrant un profil pharmacocinétique favorable.

L'évaluation préliminaire de la réduction du cholestérol chez des sujets présentant un taux de LDL élevé au début de l'étude, qui constituait l'objectif exploratoire le plus important, a montré une activité marquée pour le NCX 6560, avec une réduction dose-dépendante du taux de LDL. La plus forte dose évaluée a permis d'atteindre une réduction de 60% environ après seulement deux semaines de traitement.

Les 10 volontaires sains de sexe masculin ayant reçu, dans la première partie de l'étude, la plus forte dose de NCX 6560 tolérée ont été recrutés dans la troisième partie. Les volontaires sont restés dans le même groupe de traitement (NCX 6560 ou placebo) mais la dose a été administrée suite à un petit-déjeuner riche en matières grasses. Il est intéressant de noter qu'aucune interaction apparente avec l'alimentation (food effect) n'a été observée pour le NCX 6560.

Cette première étude chez l'homme de phase 1b fait suite à des résultats précliniques prometteurs, qui avaient suggéré que le NCX 6560 pourrait inhiber plusieurs étapes dans le développement des troubles cardiovasculaires. Le NCX 6560 a montré une activité antiplaquettaire et anti-inflammatoire supérieure ainsi qu'une amélioration de la fonction endothéliale dans différents modèles in vivo bien établis, par rapport à l'atorvastatine.

A la lumière des résultats de l'étude de phase 1b, NicOx évalue actuellement les opportunités pour les prochaines étapes du développement clinique du NCX 6560.

### 6.1.5.5 Développement d'agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique avec un potentiel d'activité améliorée

#### *Présentation de la maladie et du marché*

L'hypertension (ou pression artérielle élevée) est l'une des maladies chroniques les plus courantes. Elle peut survenir relativement tôt au cours de la vie et conduire à d'autres troubles cardiovasculaires si elle n'est pas traitée efficacement. L'hypertension est définie comme une pression artérielle systolique (pression maximale dans les artères lorsque le cœur se contracte) de 140 mmHg ou plus et/ou une pression artérielle diastolique (pression minimale mesurée entre les battements cardiaques) de 90 mmHg ou plus chez des sujets qui ne prennent pas de médication antihypertensive. Il est estimé que près de 192 millions de personnes souffrent d'hypertension dans les sept principaux marchés, et ce chiffre pourrait atteindre 212 millions en 2015<sup>43</sup>. La prévalence de l'hypertension augmente significativement avec l'âge et, malgré cette importante prévalence, de nombreuses personnes présentant une hypertension ne sont pas diagnostiquées. Des changements de mode de vie peuvent aider au contrôle de la pression artérielle (perte de poids, exercice, régime...). En 2008, les ventes d'antihypertenseurs ont atteint environ 35,7 milliards de dollars US dans les sept marchés principaux (Etats-Unis, Japon, France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni<sup>44</sup>). Ce marché est dominé par trois principales classes de médicaments : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les inhibiteurs des canaux calciques et les antagonistes de l'angiotensine mais également les bêtabloquants, les diurétiques, les vasodilatateurs ou les inhibiteurs de la rénine. Ces derniers offrent peu d'amélioration quant à leur efficacité antihypertensive et diffèrent essentiellement de part leur profil de sécurité d'emploi et de tolérabilité.

#### *Valeur thérapeutique clinique*

Des études cliniques de grande ampleur ont depuis longtemps démontré qu'une hypertension non contrôlée augmente de manière significative les risques d'insuffisance cardiaque, d'infarctus, d'attaque cérébrale et d'insuffisance rénale. Malgré le caractère indiscutable de cette donnée, les traitements demeurent insuffisants et il est estimé que moins de la moitié des patients sous traitement antihypertenseur ont une pression artérielle contrôlée. Le recours à une combinaison d'au moins deux médicaments est souvent nécessaire pour atteindre la pression artérielle cible des patients, ce qui montre la persistance du besoin de traitements plus efficaces.

Des résultats expérimentaux suggèrent que l'oxyde nitrique endothélial, libéré à partir de la paroi interne des vaisseaux sanguins, joue un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle. De plus, il semble interagir avec le système rénine-angiotensine, et l'équilibre entre ces deux systèmes de signalisation semble important dans le contrôle de la tonicité vasculaire ainsi que dans le fonctionnement du rein.

Des recommandations des sociétés scientifiques soulignent le fait que des besoins thérapeutiques en termes de contrôle de la pression artérielle demeurent insatisfaits. De

<sup>43</sup> Datamonitor **2005**, *Stakeholder Insight: Hypertension Multiple layers of therapy cover all eventualities.*

<sup>44</sup> Datamonitor **2009**, *Commercial Insight: Antihypertensives New fixed dose combinations unable to stem the tide of patent expiries.*

nouveaux traitements efficaces devraient permettre un contrôle de la pression artérielle sur une plus large population menant à une diminution significative des accidents graves tels l'infarctus du myocarde, l'attaque cardiaque ou l'insuffisance rénale. Dans cette optique, de nouveaux antihypertenseurs possédant un groupement donneur d'oxyde nitrique ont été synthétisés et caractérisés. L'un de ces prototypes, un énalapril donneur d'oxyde nitrique, le NCX 899, a montré une activité supérieure à celle du médicament de référence dans des modèles d'insuffisance cardiaque. Ainsi, la libération d'oxyde nitrique, combinée avec les mécanismes spécifiques des agents antihypertenseurs sélectionnés, pourrait apporter une valeur ajoutée afin de cibler les maladies cardiovasculaires.

#### *Stade de développement*

Merck conduit un programme ayant pour objectif la sélection d'un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique qui serait avancé en phase 2 de développement clinique. Ce programme inclut différents composés, qui sont évalués dans le cadre d'études cliniques sur des sujets sains ou atteints d'hypertension faible à modérée.

Une série d'essais cliniques a été initiée en 2007 chez des volontaires sains, suite à la revue d'un dossier d'*Investigational New Drug* (IND) par la FDA aux Etats Unis. Le premier de ces essais était une étude de détermination de dose de phase 1, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité d'emploi, la tolérabilité et la pharmacocinétique de doses orales uniques du candidat-médicament.

En mai 2008, NicOx a annoncé l'initiation d'une étude clinique chez des patients atteints d'hypertension faible à modérée.

Des résultats précliniques sur le prototype d'antihypertenseur donneur d'oxyde nitrique ont suggéré que la technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique de NicOx peut avoir le potentiel d'améliorer l'activité de diminution de la pression artérielle des agents antihypertenseurs. L'énalapril, un agent antihypertenseur courant et des doses équimolaires de NCX 899 ont été étudiés sur des rats âgés spontanément hypertendus, un modèle validé de l'hypertension. NicOx et Merck considèrent le NCX 899 comme un prototype permettant de démontrer l'activité améliorée des agents antihypertenseurs donneurs d'oxyde nitrique. Comparé à l'énalapril, le NCX 899 a montré, de façon statistiquement significative, une meilleure réduction de la pression artérielle systolique mesurée au 7<sup>ème</sup> jour entre deux et six heures après administration ( $p < 0,05$ ). L'activité de réduction de la pression artérielle du NCX 899 s'est prolongée tout au long des sept jours d'administration, démontrant ainsi que la libération d'oxyde nitrique par le NCX 899 n'a pas induit d'effet de tolérance.

#### **6.1.5.6 NCX 1020 (précédemment appelé TPI 1020)**

En décembre 2008, compte tenu des résultats d'efficacité d'une étude de phase 2a, conduite chez 62 patients souffrant de Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO) avec le NCX 1020, Topigen et NicOx ont décidé de ne pas poursuivre le développement de ce composé dans la BPCO et ont examiné de potentielles opportunités dans d'autres indications thérapeutiques respiratoires.

En janvier 2010, NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. ont mutuellement mis fin à leur collaboration pour le NCX 1020, suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis. La Société évalue actuellement les opportunités stratégiques possibles pour ce composé.

### **6.1.5.7 NCX 1047**

#### *Présentation de la maladie et du marché*

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau, qui survient principalement chez les enfants mais parfois chez certains adultes, et qui se manifeste par crises. Elle est souvent associée à un taux sérique élevé d'IgE et une sensibilité accrue aux rhinites allergiques et à l'asthme. Elle se manifeste par des éruptions pruritiques, localisées ou étendues. Elle est connue sous le nom d'eczéma du nourrisson chez les jeunes enfants. Entre 10 et 20 pour cent de la population mondiale développe des dermatites atopiques, faisant de cette maladie le type d'eczéma le plus répandu. Il a été estimé que l'ensemble des marchés les plus importants représenterait environ 49 millions de sujets en 2013.

#### *Valeur thérapeutique*

Les corticostéroïdes ont été le traitement le plus fréquemment prescrit pour la dermatite atopique pendant de nombreuses années, et constituent généralement la référence à laquelle les autres thérapies sont comparées. Les corticostéroïdes sont souvent associés à des effets secondaires locaux, comme un affinement de la peau, lequel peut être sévères dans certains cas (atrophie dermique).

#### *Stade de développement*

Dans le cadre de la collaboration avec Ferrer, le NCX 1047 a été sélectionné parmi plusieurs composés ayant présenté une efficacité supérieure sur un certain nombre de paramètres inflammatoires par rapport à une dose équivalente d'un composé actuellement sur le marché. Ferrer gèrera et financera tout le développement du NCX 1047 jusqu'à son enregistrement, sous la supervision d'un comité de développement conjoint entre NicOx et Ferrer. NicOx et Ferrer conduisent actuellement les activités nécessaires de développement préclinique en vue d'avancer le NCX 1047 en phase de développement clinique.

Les résultats d'une étude de phase 1 ont montré que le NCX 1022 (un composé prototype appartenant à la même classe thérapeutique que le NCX 1047) pourrait présenter une sécurité d'emploi et une tolérabilité améliorées. Ceux-ci ont montré que l'application du NCX 1022 sous forme de pommade n'induisait pas de blanchiment cutané. En effet, une différence statistiquement significative sur le blanchiment cutané a été notée entre l'effet du NCX 1022 et ceux obtenus avec trois produits couramment utilisés ( $p < 0,001$ ). L'activité du NCX 1022 sur les symptômes cliniques tels que l'érythème, la desquamation et le prurit s'était précédemment révélée significativement supérieure au placebo ( $p < 0,05$ ). De plus, la tolérabilité dermatologique s'est révélée excellente et comparable à celle observée avec le placebo.

### **6.1.5.8 Programme de Recherche**

NicOx a développé des médicaments donneurs d'oxyde nitrique brevetés dans un large éventail de domaines thérapeutiques. La Société concentre ses activités de recherche dans les domaines de la douleur et de l'inflammation, de l'ophtalmologie et des maladies cardiométaboliques en :

- identifiant de nouveaux candidats-médicaments pour lesquels les bénéfices de l'oxyde nitrique pourraient apporter une valeur ajoutée thérapeutique et commerciale significative ;
- ciblant de nouvelles classes thérapeutiques pour lesquelles la libération d'oxyde nitrique pourrait permettre d'améliorer le profil des principaux composés, que ce soit sur le plan de l'efficacité, de la tolérabilité ou de la sécurité d'emploi ;
- concevant des candidats-médicaments dont le profil satisferait aux exigences réglementaires et commerciales, tout en renforçant les applications thérapeutiques potentielles et la propriété intellectuelle.

Les projets de recherche les plus importants comprennent :

- ***Un renforcement de l'efficacité et de la sécurité dans la douleur aiguë et chronique.***

Différents travaux de recherche ont clairement démontré l'intérêt de la libération d'oxyde nitrique pour améliorer les propriétés anti-inflammatoires de classes de produits très largement utilisés. Afin de poursuivre l'exploration dans cette voie, de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique ont été caractérisés dans plusieurs modèles de maladies.

- ***Des médicaments expérimentaux innovants pour le traitement de pathologies oculaires.***

NicOx a recouvré, dans le cadre du nouvel accord conclu avec Pfizer en août 2009, les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement potentiel de la rétinopathie diabétique et du glaucome. La rétinopathie diabétique est une détérioration de la rétine causée par le diabète qui provoque chaque année 12 000 à 24 000 nouveaux cas de cécité aux Etats-Unis, représentant ainsi la cause principale de cécité chez les adultes de 20 à 74 ans. Il est avéré que l'oxyde nitrique joue un rôle important dans le maintien de la pression intraoculaire, qui constitue le principal facteur de risque.

NicOx détermine actuellement les opportunités de continuer les recherches sur ces composés ou d'octroyer des licences des droits qu'elle détient sur lesdits composés.

### **6.1.6 Principe de l'utilisation de l'oxyde nitrique en thérapeutique**

L'oxyde nitrique est une petite molécule réactive, de formule chimique NO, qui agit à la fois comme messenger chimique intra- et intercellulaire. Un nombre croissant de travaux scientifiques ont démontré que l'oxyde nitrique jouait un rôle central dans de nombreux mécanismes du corps humain. NicOx a choisi d'exploiter des domaines dans lesquels la libération de l'oxyde nitrique pourrait avoir les propriétés les plus intéressantes pour le développement de nouveaux médicaments, et ce dans les indications thérapeutiques principales de la Société :

- ***La réduction de l'inflammation.*** L'oxyde nitrique interagit avec de nombreux mécanismes signalétiques intercellulaires et de médiateurs chimiques impliqués dans le processus inflammatoire. Lorsqu'il est délivré de manière contrôlée, en quantité limitée, il peut ainsi réduire l'inflammation du tissu. L'oxyde nitrique endothélial joue donc un rôle central dans la régulation de la réponse inflammatoire, elle-même

impliquée dans le processus de l'athérosclérose et d'un certain nombre d'états pathologiques, notamment dans les domaines cardiométaboliques et de la douleur.

- ***Le maintien du bon fonctionnement des vaisseaux sanguins.*** Dans le corps, l'oxyde nitrique joue un rôle central en maintenant le bon fonctionnement des vaisseaux sanguins. En effet, l'endothélium vasculaire (la couche de cellules qui tapissent la paroi interne des vaisseaux) produit de l'oxyde nitrique, ce qui permet de contrôler la circulation sanguine. Certaines maladies ou médicaments peuvent empêcher le bon fonctionnement de l'endothélium en interférant avec la libération et l'activité de l'oxyde nitrique et en inhibant la dilatation des vaisseaux sanguins. Ce processus, que l'on appelle généralement dysfonctionnement de l'endothélium, un facteur que l'on retrouve dans de nombreuses maladies et désordres du sujet âgé. De récentes découvertes expérimentales suggèrent en effet que les patients chez lesquels l'endothélium ne fonctionne pas correctement ont un risque accru de développer des maladies telles qu'hypertension, athérosclérose, crise cardiaque, désordres métaboliques dont le diabète et ses complications, attaque cérébrale et cancer.
- ***Traitement de maladies oculaires comme le glaucome.*** Il existe des preuves expérimentales indiquant que l'oxyde nitrique pourrait jouer un rôle dans le contrôle de la pression intraoculaire par le biais de mécanismes spécifiques, y compris la relaxation des muscles ciliaires et d'autres structures qui permettent l'évacuation des fluides hors de l'œil. On sait que la pression intraoculaire élevée constitue le plus important facteur de risque pour le glaucome.
- ***La prévention et la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal.*** L'oxyde nitrique intervient également dans de nombreux mécanismes biochimiques et physiologiques qui jouent un rôle clé dans la prévention ou la cicatrisation des lésions du tractus gastro-intestinal. L'oxyde nitrique stimule la sécrétion de mucus par la membrane qui borde l'estomac et l'intestin. Il aide aussi à réguler la pression sanguine dans les vaisseaux capillaires qui nourrissent les parois et la membrane du tractus gastro-intestinal ainsi qu'à réduire l'adhésion des leucocytes.

## **6.2 Contrats commerciaux, industriels et financiers et propriété intellectuelle**

### **6.2.1 Accords de collaboration**

#### ***Merck & Co., Inc.***

En mars 2006, NicOx a signé un accord de licence, de développement et de commercialisation accordant à Merck & Co., Inc. (« Merck ») les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments antihypertenseurs utilisant sa technologie brevetée de libération d'oxyde nitrique. L'accord comprend des dérivés donneurs d'oxyde nitrique de plusieurs classes majeures d'agents antihypertenseurs utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle, des complications dues à l'hypertension, et d'autres pathologies cardiovasculaires et apparentées. Dans le cadre de cet accord, Merck conduit un programme ayant pour objectif la sélection d'un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique qui serait avancé en phase 2 de développement clinique. Ce programme inclut différents composés, qui sont évalués dans le cadre d'études cliniques impliquant des sujets sains ou atteints d'hypertension artérielle faible à modérée.

Selon les termes de l'accord, la Société a reçu un paiement initial de 9,2 millions d'euros. Puis, en janvier 2007, NicOx a reçu de Merck le premier paiement d'étape de 5 millions

d'euros prévu par l'accord, lié à l'initiation des études toxicologiques dans le respect des Bonnes Pratiques de Laboratoire (BPL) sur le premier candidat au développement sélectionné par les deux sociétés. Suite à la revue par la FDA aux Etats-Unis d'un dossier d'IND exploratoire pour ce candidat-médicament, Merck a initié en juillet 2007 la première d'une série d'études cliniques planifiées sur ce premier candidat-médicament, générant un second paiement d'étape de 5 millions d'euros à NicOx.

NicOx pourrait recevoir d'autres paiements échelonnés pour un montant total maximum de 269 millions d'euros. La Société a la possibilité, dans certaines circonstances, de promouvoir des produits résultant de cet accord auprès de cardiologues, d'autres spécialistes médicaux ou professionnels de la santé, aux Etats-Unis et dans certains des principaux pays européens. Merck paiera des redevances d'un montant conforme aux pratiques de l'industrie sur les ventes des produits résultant de sa collaboration avec la Société. Merck financera et gèrera les activités potentielles de développement préclinique et clinique dans le cadre de l'accord. Merck a le droit de mettre fin à l'accord discrétionnairement, sous réserve d'un préavis écrit de 90 jours.

### ***Ferrer Grupo Internacional SA***

En avril 2004, NicOx a signé avec Ferrer Grupo Internacional S.A. un accord de licence et de développement, portant sur la recherche, le développement et la commercialisation de nouveaux agents anti-inflammatoires donneurs d'oxyde nitrique pour le traitement d'une série de pathologies cutanées. NicOx recevra des paiements d'étape basés sur la réalisation d'objectifs commerciaux et recevra également des redevances sur les ventes de produits couverts par l'accord. Ferrer est responsable des futures activités de développement, ainsi que de leur financement. En septembre 2005, NicOx et Ferrer ont conclu un amendement à leur accord, en vertu duquel NicOx accorde à Ferrer une option pour obtenir les droits exclusifs pour le développement et la commercialisation de tout produit issu de leur collaboration aux Etats-Unis. Ferrer peut exercer cette option au début des études de phase 2. En contrepartie, NicOx pourrait recevoir des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des redevances en plus des paiements stipulés dans le contrat initial. Si Ferrer décide de sous-licencier ses droits de commercialisation pour les Etats-Unis, NicOx recevra 50% de tous les paiements perçus par Ferrer du sous-licencié, y compris des paiements d'étape, des paiements liés à des objectifs commerciaux et des redevances. Selon l'accord amendé, Ferrer possède les droits de commercialisation co-exclusifs pour l'UE (y compris l'Association Européenne de Libre-Echange, AELE) et les droits de commercialisation exclusifs pour l'Amérique Latine, certains pays d'Afrique (y compris le Maroc, l'Algérie et l'Egypte), ainsi que l'option pour obtenir les droits de commercialisation exclusifs pour les Etats-Unis. NicOx conserve tous les droits de commercialisation pour l'Asie, ainsi que les droits de co-commercialisation directe pour l'UE et l'AELE. Cet accord n'a généré aucun revenu à ce jour.

NicOx était responsable de la synthèse des composés et coordonne conjointement avec Ferrer le développement préclinique. Dans le cadre de cette collaboration, NicOx et Ferrer ont sélectionné en mai 2006 un candidat au développement, le NCX 1047 (voir § 6.1.5.7). Ferrer conduira et financera l'ensemble du développement. Toutes les activités de recherche et de développement seront sous la responsabilité d'un Comité de développement paritaire.

### ***Bausch + Lomb***

En mars 2010, NicOx a signé un accord de licence avec Bausch + Lomb, une société leader de la santé oculaire, lui allouant les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 (précédemment PF-03187207), un analogue de la prostaglandine F2-alpha donneur d'oxyde nitrique.

Selon les termes de l'accord, Bausch + Lomb effectuera un paiement initial de licence de \$10 millions à NicOx, suivi de paiements potentiels pouvant atteindre, au cours de la collaboration, un total de \$169,5 millions, conditionnés par le franchissement d'étapes liées au développement, au processus réglementaire, à la mise sur le marché et aux ventes. NicOx recevra également des redevances échelonnées à deux chiffres sur les ventes du NCX 116. NicOx dispose d'une option de co-promotion des produits comprenant le NCX 116 aux Etats-Unis.

NicOx a alloué à Bausch + Lomb les droits exclusifs mondiaux de développement et de commercialisation du NCX 116 et d'autres produits comprenant le NCX 116, tels que des combinaisons à dose fixe, pour le traitement du glaucome et l'hypertension oculaire. Bausch + Lomb financera les activités de développement et de commercialisation et les deux sociétés gèreront la collaboration via un comité de direction conjoint. L'accord prendra effet le 29 mars 2010.

Bausch + Lomb dispose d'une option de développement de composés donneurs d'oxyde nitrique additionnels pour le traitement du glaucome et de l'hypertension oculaire, dont les autres analogues de la prostaglandine F2-alpha issus de la recherche de NicOx. Les termes de l'accord de licence pour ces composés seraient négociés dans le cadre d'un accord distinct lors de l'exercice de l'option.

### ***Autres Partenariats***

En août 2009, NicOx et Pfizer ont conclu un nouveau contrat, mettant fin à leurs précédents accords de collaboration d'août 2004 et mars 2006. Selon les termes du nouveau contrat et compte tenu du processus de réévaluation stratégique annoncé par Pfizer, NicOx a recouvré l'ensemble des droits de développement et de commercialisation du NCX 116 (PF-03187207) (dont le droit de sous-licencier), ainsi que la totalité des données actuelles et des informations de développement. Dans le cadre de cet accord, NicOx peut également accéder à certaines informations de développement du Xalatan® appartenant à Pfizer et les utiliser, et peut faire référence aux dossiers réglementaires du Xalatan®, ce qui pourrait s'avérer important pour le développement potentiel et le dépôt réglementaire du NCX 116. Pfizer fournira également un support technique temporaire pour soutenir la transition vers tout programme clinique futur lié à ce candidat-médicament. En contrepartie, NicOx a accepté de verser à Pfizer deux paiements d'étapes non divulgués (le premier étant lié à l'approbation aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, et le second à l'atteinte de niveaux de ventes prédéfinis), de même que des redevances sur les ventes futures. NicOx a également recouvré les droits d'un certain nombre de nouveaux composés donneurs d'oxyde nitrique, au stade de recherche, pour le traitement de la rétinopathie diabétique et du glaucome.

En janvier 2010, NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. ont mutuellement mis fin à leur collaboration pour le NCX 1020 (précédemment TPI 1020) suite à l'acquisition de TOPIGEN par Pharmaxis. L'accord de licence et de développement entre NicOx et TOPIGEN Pharmaceuticals Inc. pour le NCX 1020, un nouvel anti-inflammatoire donneur d'oxyde

nitrique pour les pathologies respiratoires, avait été signé en octobre 2005. La Société évalue actuellement les opportunités stratégiques possibles pour ce composé.

En novembre 2007, au travers de sa fusion avec Biolipox AB<sup>45</sup>, Orexo AB a acquis les droits relatifs au NCX 1510, un candidat-médicament donneur d'oxyde nitrique développé pour le traitement des rhinites allergiques. La phase 2a de développement clinique d'une formulation sous forme de spray nasal de ce composé utilisant la technologie du NLA d'Orexo AB a été finalisée. Ce partenariat n'ayant pas produit de développements significatifs, NicOx et Orexo AB évaluent les alternatives pour y mettre fin.

Le lecteur est invité à se référer à la section 4.1 traitant des facteurs de risque liés à la dépendance à l'égard des partenaires, des accords de collaboration et des consultants externes.

### **6.2.2 Propriété Intellectuelle**

Les informations relatives à la propriété intellectuelle de la Société figurent à la section 11.2 du présent document.

### **6.2.3 Accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod**

NicOx a établi deux accords industriels pour la production commerciale du naproxcinod. En novembre 2008, un accord a été signé avec la société de chimie fine DSM pour la production commerciale et l'approvisionnement du principe actif du naproxcinod (active pharmaceutical ingredient, API). Selon les termes de cet accord, DSM fournit le principe actif du naproxcinod à des fins commerciales depuis son site de production de chimie fine à Linz, en Autriche, et les premières livraisons de lots commerciaux ont démarré au quatrième trimestre 2009. En 2009, NicOx a décidé d'investir dans l'infrastructure de DSM afin d'augmenter la capacité de production et la flexibilité. Le traitement comptable de l'accord avec DSM figure à la note 3 des comptes consolidés.

En septembre 2008, NicOx a signé un accord exclusif avec Capsugel pour la production commerciale et l'approvisionnement mondial de gélules de naproxcinod. Selon les termes de cet accord, Capsugel est responsable de la formulation et de l'encapsulation du principe actif du naproxcinod, en utilisant sa technologie brevetée LEMS™ (Liquid Encapsulation Microspray Sealing). La fabrication est effectuée dans l'une des usines de Capsugel en France.

---

<sup>45</sup> Orexo, communiqué de presse du 23 novembre 2007