



COMMUNIQUE DE PRESSE

**Adocia annonce les résultats préliminaires positifs
de première étude clinique de ADO09,
une nouvelle coformulation de pramlintide et d'un analogue
d'insuline prandiale, chez des personnes avec un diabète de type 1**

- **ADO09 est la première coformulation de pramlintide et de l'analogue A21G d'insuline humaine à action rapide, le métabolite de l'insuline glargine**
- **ADO09 a montré une diminution significative de 85% de l'excursion glycémique dans les deux premières heures suivant un repas, comparé à Humalog®**
- **ADO09 a montré un contrôle glycémique similaire aux injections séparées de Symlin® et d'Umuline® pendant les deux premières heures suivant le repas**
- **Tous les traitements ont été bien tolérés**

Lyon, le 9 avril 2019 - 18h00 CET - Adocia (Euronext Paris : FR0011184241 - ADOC), la société biopharmaceutique au stade clinique spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines déjà approuvées pour le traitement du diabète et d'autres maladies métaboliques, annonce aujourd'hui les résultats préliminaires positifs de pharmacodynamie et de sécurité de la première étude de Phase 1 de ADO09, une coformulation à pH 4, prête à l'emploi, à ratio fixe de pramlintide, le seul analogue d'amyline approuvé par la FDA, et de l'analogue A21G d'insuline humaine (« insuline humaine A21G »), une insuline à action prandiale connue pour être le principal métabolite circulant de l'insuline glargine (Lantus®, Sanofi). L'innocuité de l'insuline humaine A21G est largement démontrée, dans la mesure où des millions de personnes utilisant l'insuline glargine y sont quotidiennement exposés¹. ADO09 est une formulation innovante qui a fait l'objet d'une demande internationale de brevet.

ADO09 a été développée pour améliorer le contrôle glycémique postprandial et les effets à long-terme pour les personnes requérant un traitement par insuline prandiale, en permettant la combinaison de deux hormones complémentaires et synergiques : le pramlintide (analogue d'amyline) et l'insuline prandiale. En effet, chez une personne sans diabète, l'insuline et l'amyline sont co-sécrétées et agissent en synergie pour contrôler l'excursion glycémique après un repas.

"Les résultats positifs de cette étude confortent notre conviction qu'une coformulation à ratio fixe de pramlintide et d'insuline prandiale a le potentiel d'améliorer significativement la vie des personnes avec un diabète en offrant un meilleur contrôle glycémique postprandial et en limitant la variabilité glycémique." commente le Dr Olivier Soula,

Directeur général délégué et Directeur R&D d'Adocia " Nos efforts intenses pour faire progresser une telle combinaison nous ont conduits à cette approche alternative, distincte de notre premier candidat utilisant BioChaperone dans une formulation à pH 7. Le fondement d'ADO09 est d'utiliser l'insuline humaine A21G qui, comme le pramlintide, est stable à pH 4, afin de mieux s'approcher du bénéfice thérapeutique des injections séparées de pramlintide et d'insuline humaine. »

En décembre 2018, Adocia avait annoncé les premiers résultats cliniques positifs de BioChaperone® Pramlintide Insuline (BC Pram Ins), une coformulation de pramlintide et d'insuline humaine à pH neutre, qui utilisait la technologie propriétaire d'Adocia BioChaperone®.

"Aujourd'hui, nous montrons que ADO09 offre les mêmes bénéfices synergiques sur le contrôle de la glycémie prandiale que la co-injection de pramlintide et d'insuline humaine, en un seul produit qui pourrait être injecté au moment du repas. A ce stade, sur la base de ces résultats cliniques positifs plus proches de la co-injection et d'un plan de développement rapide, nous avons décidé de prioriser ADO09." poursuit Olivier Soula. "Nous allons donc rapidement initier un essai clinique de Phase 2."

Adocia a l'intention d'initier ce trimestre un essai de Phase 1/2 d'ADO09, en ambulatoire et sur une durée de 3 semaines. Ainsi, le calendrier de ce projet clé reste inchangé comparé à ce qui avait été annoncé pour BC Pram Ins.

La présente étude était un essai croisé, randomisé, en double aveugle, contrôlé par un comparateur actif, à trois périodes. 24 participants avec un diabète de type 1 ont reçu de manière aléatoire une séquence de trois traitements, administrés immédiatement avant la prise d'un repas mixte standardisé. Les objectifs de cet essai clinique étaient d'étudier les profils pharmacocinétique, pharmacodynamique et la sécurité et la tolérabilité d'une administration en dose unique d'ADO09 (contenant 7,5 U d'insuline and 45 µg de pramlintide), comparés d'une part, à ceux obtenus après des injections séparées et simultanées d'insuline humaine (7,5 U, Umuline®, Eli Lilly) et de pramlintide (45 µg, Symlin®, AstraZeneca), et d'autre part à ceux obtenus après une injection de l'analogue d'insuline à action rapide lispro (7,5 U, Humalog®, Eli Lilly).

"Les premiers résultats cliniques obtenus avec ADO09 sont très encourageants, car ils sont très similaires à ceux obtenus avec les injections séparées d'insuline humaine et de pramlintide. Je pense que cette coformulation pourrait offrir un bénéfice médical similaire à celui du pramlintide lorsqu'il est injecté séparément de l'insuline prandiale, et qui reste aujourd'hui le seul traitement adjuvant approuvé par la FDA pour les personnes avec un diabète de type 1." déclare le Pr. Robert Ratner, Professeur de Médecine à l'École de Médecine de l'Université Georgetown, Washington DC. "Je crois que cette combinaison a le potentiel de tenir enfin les promesses du pramlintide pour un grand nombre de patients. En effet, elle permettrait de répondre au besoin médical pressant d'un contrôle glycémique postprandial resserré et d'une moindre variabilité glycémique sans rajouter un produit supplémentaire et plus d'injections."

Le traitement ADO09 a significativement réduit de 85% les excursions glycémiques pendant les deux premières heures après le repas, par rapport à Humalog® (Moyenne(±Ecart-Type) DeltaAUC_{glucose sanguin 0_2h} = 18 (40) mg*h/dL vs. 119 (56) mg*h/dL; p<0,0001) et a conduit à un contrôle glycémique postprandial similaire à celui des injections séparées de Umuline® et Symlin® (Moyenne(±Ecart-Type) DeltaAUC_{glucose sanguin 0_2h} = 26 (49) mg*h/dL, n.s).

De plus, l'absorption orale de paracétamol, utilisée comme marqueur de la vidange gastrique, a démontré que ADO09 et les injections séparées de Symlin® + Umuline® résultaient en une vidange gastrique similaire et ralentie par rapport à Humalog®. Le ralentissement de la vidange gastrique vers une vitesse physiologique est

un effet pharmacologique connu du pramlintide et joue un rôle important pour limiter les excursions glycémiques postprandiales.

Tous les traitements ont été bien tolérés. Notamment, le nombre d'évènements hypoglycémiques pendant les visites était similaire pour les trois traitements (ADO09 : n=2 ; Symlin® + Umuline® : n=2 ; Humalog® : n=0). Aucune alerte quant aux effets secondaires gastro-intestinaux connus de Symlin® n'a été rapportée, quel que soit le traitement administré.

L'effet de la formulation ADO09 sur la sécrétion endogène de glucagon et les profils pharmacocinétiques de l'insuline et de pramlintide sont des paramètres additionnels de l'essai clinique et seront publiés séparément.

Les résultats de cette étude ont été soumis pour publication à une conférence majeure sur le diabète au cours de cette année.

Adocia était le promoteur de cette étude, qui a été réalisée par Profil Neuss en Allemagne.

A propos de ADO09

Chez les personnes qui n'ont pas de diabète, l'insuline et l'amyline sont des hormones co-sécrétées par les cellules bêta du pancréas, et agissent en synergie pour contrôler la glycémie. Tandis que l'insuline contrôle la consommation du glucose, l'amyline module l'apparition du glucose dans le sang en supprimant la glyco-génolyse hépatique à travers l'inhibition du glucagon et en ralentissant la vidange gastrique. L'amyline diminue également la prise alimentaire en induisant la satiété. Lorsque le diabète progresse et que le nombre de cellules bêta diminue, la sécrétion de l'insuline et de l'amyline diminue jusqu'à finalement disparaître.

La formulation propriétaire d'Adocia ADO09 permet une combinaison à ratio fixe de pramlintide, l'analogue d'amyline approuvé par la FDA, et de l'analogue A21G d'insuline humaine (« insuline humaine A21G », à pH 4. L'insuline humaine A21G est le principal métabolite de l'insuline analogue glargine¹, approuvée par la FDA. L'insuline humaine A21G a des profils pharmacocinétique et pharmacodynamique similaires à ceux de l'insuline humaine. A travers l'usage de l'insuline glargine, des millions de personnes avec un diabète ont été exposés à l'insuline humaine A21G, qui est considérée comme sûre².

Le pramlintide est approuvé aux Etats-Unis pour le traitement des diabètes de type 1 et de type 2 en traitement complémentaire de l'insulinothérapie au moment des repas. Les études de Phase 3 ayant conduit à son approbation ont montré que le pramlintide utilisé en complément de l'insulinothérapie permettait d'améliorer fortement le contrôle postprandial en aplanissant les excursions glycémiques post-prandiales. Après 6 mois d'utilisation, l'ajout de pramlintide à une insulinothérapie améliorait l'HbA1c, réduisait la consommation d'insuline prandiale et induisait une perte de poids comparée à l'insulinothérapie seule chez des patients avec un diabète de type 1³ ou de type 2⁴. Comme l'amyline, le pramlintide retarde l'entrée et diminue la quantité de glucose dans le sang. Cependant, dans la mesure où l'insulinothérapie intensive requiert de multiples injections quotidiennes et un contrôle fréquent de la glycémie, l'addition de trois injections de pramlintide par jour s'est révélée problématique pour l'adhésion, la compliance et la persistance des patients à ce traitement.

En associant deux agents synergiques, ADO09 a été conçu pour permettre d'atteindre un contrôle glycémique postprandial supérieur pour les personnes avec un diabète, sans le poids supplémentaire de l'administration de deux produits différents.

¹ Bolli *et al.* Diabetes Care. 2012 Dec; 35(12): 2626-2630. & Lucidi *et al.* Diabetes Care. 2012 Dec; 35(12): 2647-2649 & Lantus® label, Section 12.3.

² Lantus® label, Section 12.3.

³ Whitehouse F, *et al.* Diabetes Care. 2002;25(4):724-730 ; Ratner RE, *et al.* Diabet Med. 2004;21(11):1204-1212.

⁴ Hollander PA, *et al.* Diabetes Care. 2003;26(3):784-790.

A propos d'Adocia

Adocia est une société de biotechnologie au stade clinique spécialisée dans le développement de formulations innovantes de protéines et de peptides thérapeutiques déjà approuvés pour le traitement du diabète et d'autres maladies métaboliques. Dans le domaine du diabète, le portefeuille de produits injectables d'Adocia est l'un des plus larges et des plus différenciés de l'industrie et comprend sept produits en phase clinique. Adocia a également étendu son portefeuille au développement de traitements pour l'obésité et le syndrome du grêle court.

La plateforme technologique brevetée BioChaperone® vise à améliorer l'efficacité et/ou la sécurité des protéines thérapeutiques tout en facilitant leur utilisation par les patients. Adocia adapte BioChaperone à chaque protéine pour une application donnée. Le pipeline clinique d'Adocia comprend six formulations innovantes d'insuline pour le traitement du diabète : deux formulations ultra-rapides d'insuline analogue lispro (BioChaperone Lispro U100 et U200), une formulation à action rapide d'insuline humaine (HinsBet U100), une combinaison d'insuline lente glargine et de l'insuline à action rapide lispro (BioChaperone Combo) et deux combinaisons d'insuline prandiale avec l'analogue d'amyline pramlintide (BioChaperone Pram Insuline et ADO09). Il inclut également une formulation aqueuse de glucagon humain (BioChaperone Glucagon) pour le traitement de l'hypoglycémie. Le pipeline préclinique d'Adocia comprend des combinaisons d'insuline glargine avec des agonistes du récepteur au GLP-1 (BioChaperone® Glargine GLP-1) pour le traitement du diabète, une combinaison prête à l'emploi de glucagon et d'un agoniste du récepteur au GLP-1 (BioChaperone Glucagon GLP-1) pour le traitement de l'obésité et une formulation aqueuse prête à l'emploi de teduglutide (BioChaperone Teduglutide) pour le traitement du syndrome du grêle court.

En 2018, Adocia et le leader chinois de l'insuline Tonghua Dongbao ont conclu une alliance stratégique. En avril 2018, Adocia a accordé à Tonghua Dongbao deux licences pour le développement et la commercialisation de BioChaperone Lispro et de BioChaperone Combo en Chine et dans d'autres territoires d'Asie et du Moyen-Orient. Les licences incluaient un paiement initial de 50 millions de dollars, des paiements d'étape de développement pouvant atteindre 85 millions de dollars et des redevances à deux chiffres sur les ventes. En juin 2018, Tonghua Dongbao a convenu de produire et d'approvisionner Adocia en ingrédients pharmaceutiques insuline lispro et en insuline glargine dans le monde entier, à l'exception de la Chine, pour soutenir le développement du portefeuille d'Adocia sur ces territoires.

Adocia a pour but de délivrer "Des médicaments innovants pour tous, partout."

Pour en savoir plus sur Adocia, rendez-vous visite sur www.adocia.com



Pour plus d'informations merci de contacter :

| | |
|--|---|
| Adocia Gérard Soula Président directeur général contactinvestisseurs@adocia.com Tél. : +33 4 72 610 610 | Relations média Adocia ALIZE RP Tatiana Vieira adocia@alizerp.com Tél. : + 33 1 44 54 36 61 |
|--|---|

Avertissement

Le présent communiqué contient des déclarations prospectives relatives à Adocia et à ses activités. Adocia estime que ces déclarations prospectives reposent sur des hypothèses raisonnables. Cependant, aucune garantie ne peut être donnée quant à la réalisation des prévisions exprimées dans ces déclarations prospectives qui sont soumises à des risques dont ceux décrits dans le document de référence d'Adocia déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers le 19 avril 2018 et disponible sur le site Internet d'Adocia (www.adocia.com), et notamment aux incertitudes inhérentes à la recherche et développement, aux futures données cliniques et analyses et à l'évolution de la conjoncture économique, des marchés financiers et des marchés sur lesquels Adocia est

présente. Les déclarations prospectives figurant dans le présent communiqué sont également soumises à des risques inconnus d'Adocia ou qu'Adocia ne considère pas comme significatifs à cette date. La réalisation de tout ou partie de ces risques pourrait conduire à ce que les résultats réels, conditions financières, performances ou réalisations d'Adocia diffèrent significativement des résultats, conditions financières, performances ou réalisations exprimés dans ces déclarations.

Le présent communiqué et les informations qu'il contient ne constituent ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription des actions d'Adocia dans un quelconque pays.