

PRESSEMITTEILUNG

Addex-ADX10059-Monotherapie wirkt in klinischer Phase-IIb-Studie gegen GERD-Symptome

**Primäre und sekundäre Endpunkte erreicht
Webcast und Telefonkonferenz heute um 16:00 Uhr MEZ**

Genf, Schweiz, 16. November 2009 – Addex Pharmaceuticals (SWX:ADXN), ein auf allosterische Modulation spezialisiertes Unternehmen, gab die Erreichung einer statistisch signifikanten Wirkung am primären Endpunkt bekannt, die in der Phase-IIb-Studie mit dem Wirkstoff ADX10059 zu einem Anstieg der Zahl der symptomfreien Tage geführt hat. In dieser Studie wird der Wirkstoff als Monotherapie zur Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung (GERD) untersucht, die Sodbrennen und andere Symptome verursacht. ADX10059 ist ein First-in-Class-Refluxhemmer, der die Aktivierung des metabotropen Glutamatrezeptors 5 (mGluR5) anhand einer allosterischen Hemmung reduziert. Dieser Ansatz könnte zu einer neuartigen Medikamentenklasse führen, welche auf die Ursachen der GERD anstatt auf deren Symptome abzielt.

Chief Medical Officer Charlotte Keyword kommentierte diese Entwicklung mit folgenden Worten: „Wir beobachteten einen Anstieg der Zahl der symptomfreien Tage um das Fünffache. Somit hat ADX10059 als Monotherapeutikum eine klinisch bedeutsame Wirkung und könnte eine effiziente Behandlung von GERD ermöglichen, zumal auch sein Verträglichkeitsprofil gut ist.“

„Aufgrund seiner grossen Wirksamkeit in Bezug auf die Linderung der Refluxbeschwerden und die Kontrolle der Symptome, die diese Studie unter Beweis gestellt hat, wäre ich erfreut, wenn ADX10059 in Folgestudien als Monotherapeutikum für GERD-Patienten getestet würde“, so Professor Frank Zerbib, Leiter der Abteilung für Gastroenterologie am Universitätskrankenhaus von Bordeaux und ein führender GERD-Experte. „Auch die gute Verträglichkeit dieser modifizierten Rezeptur von ADX10059 war wesentlicher Teil dieser Ergebnisse, da GERD eine chronische Erkrankung ist, die bei den meisten Patienten eine langfristige Therapie erfordert.“

Vincent Mutel, CEO von Addex, fügte hinzu: „Diese Daten bestätigen unsere Überzeugung, diesen Wirkmechanismus der mGluR5-Hemmung bei der Behandlung der GERD zu nutzen. „Ausserdem schätzen wir das Marktpotenzial eines Produkts mit dem Profil von ADX10059 als äusserst hoch ein.“ Wir freuen uns auf die Weiterentwicklung dieses Moleküls für die GERD-Therapie.“

Die **Studie ADX10059-204** war eine in mehreren europäischen Zentren durchgeführte plazebokontrollierte Doppelblindstudie der Phase IIb an 103 GERD-Patienten, die gut auf eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) ansprechen. Nach einer zweiwöchigen Phase zur Beurteilung der Ausgangssymptome (Baseline-Periode) erfolgte eine zweiwöchige Verabreichung von ADX10059 zweimal täglich mit einer Dosis von 120 mg. ADX10059 wurde als Monotherapeutikum angewendet, d.h. die Patienten in dieser Studie nahmen weder während der Baseline-Periode noch während des Behandlungszeitraums PPIs oder andere säurehemmende Medikamente ein. Der primäre klinische Endpunkt umfasst die von den Patienten berichtete Zahl der Tage ohne GERD-Symptome in der zweiten Behandlungswoche im Vergleich zu den letzten sieben Tagen vor Studienbeginn. Objektive Messwerte zur Wirkung von ADX10059 auf die Ösophagusfunktion und Refluxereignisse wurden in einer Subgruppe von 24 Patienten einen Tag vor Behandlungsbeginn sowie am letzten Behandlungstag erhoben, wobei eine Impedanz/pH-Metrie-Messung und eine Ösophagus-Manometrie durchgeführt wurden. Als mechanistische Primärvariablen wurden die Refluxereignisse bei der Impedanz/pH-Metrie-Messung herangezogen.

ADX10059 führte zu einem deutlichen Anstieg der durchschnittlichen Zahl der Tage ohne GERD-Symptome in der zweiten Behandlungswoche. Die Zahl der symptomfreien Tage bei Studienbeginn betrug 0,46 in der ADX10059-Gruppe und 0,72 in der Plazebogruppe. Während der zweiten Behandlungswoche stieg dieser Wert in der ADX10059-Gruppe auf 2,5 Tage und in der Plazebogruppe auf 1,71 Tage ($p = 0,0452$)

In der Subgruppe von 24 Patienten, die mechanistisch überwacht wurden, erzielte ADX10059 ausserdem eine statistische Signifikanz in zwei mechanistischen primären Endpunkten. ADX10059 führte zu einer deutlichen Reduzierung der gesamten Impedanzwerte der gemessenen Refluxereignisse sowie der sauren Refluxereignisse über den 24-stündigen Beobachtungszeitraum. In der mit ADX10059 behandelten Gruppe sank die Gesamtzahl der

Refluxereignisse von 64,9 bei Studienbeginn auf 47,9 nach der Behandlung; dies entspricht einem Rückgang um 26%. Im Vergleich dazu kam es in der Placebogruppe zu keiner nennenswerten Veränderung der Zahl der Refluxereignisse, die von 77,0 auf 78,4 anstieg ($p = 0,0342$). In der ADX10059-Gruppe sank die durchschnittliche Zahl der sauren Refluxereignisse in 24 Stunden von 52,1 bei Studienbeginn auf 37,0 bei Behandlungsende; dies entspricht einem Rückgang um 29%. Demgegenüber war in der Placebogruppe eine geringe Zunahme von 55,7 auf 59,7 zu verzeichnen ($p = 0,0032$).

Zusätzlich zu den primären Wirksamkeitsendpunkten zeigte ADX10059 eine statistische Überlegenheit gegenüber dem Placebo für eine Vielzahl sekundärer Variablen, darunter eine Zunahme der Tage ohne Sodbrennen; ein Rückgang der Schlafstörungen; ein geringerer Bedarf an Magensäuremitteln; und eine Linderung der GERD-Symptome aus Patientensicht, wie eine Umfrage ergab ($p < 0,05$ für alle Messzahlen). Ausserdem äusserten Patienten eine klare Präferenz für die ADX10059-Behandlung im Vergleich zu einem Placebo ($p < 0,05$).

Die Einnahme von ADX10059 mit einer Dosis von 120 mg zweimal täglich über einen zweiwöchigen Zeitraum zeigte eine gute Verträglichkeit, und das Verträglichkeitsprofil entspricht jenem bei der Behandlung der GERD. Nebenwirkungen wurden häufiger bei einer Behandlung mit ADX10059 als mit dem Placebo gemeldet, waren jedoch in beiden Behandlungsgruppen überwiegend gering und in keinem der Fälle schwerwiegend. Es gab keine signifikanten Veränderungen bei den Parametern zur Sicherheitsüberwachung.

Addex gab ausserdem heute bekannt, dass die Rekrutierung für die zweite Studie von ADX10059 an GERD-Patienten abgeschlossen wurde. In der Studie ADX10059-205 wird das Produkt als Zusatztherapie in Patienten verwendet, die partiell auf Protonenpumpeninhibitoren (PPI) ansprechen, welche die Standardtherapie für GERD darstellen. Die Ergebnisse werden für Januar 2010 erwartet. Eine dritte Studie, in der die Wirkung von ADX10059 zur Migräneprophylaxe bei Patienten mit häufigen Migräneanfällen untersucht wird, liegt gut im Zeitplan, wobei Daten für das zweite Quartal 2010 erwartet werden.

GERD ist eine chronische Erkrankung, die durch den regelmässigen Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre verursacht wird. Die zugrunde liegende Ursache ist eine Funktionsstörung des unteren ösophagealen Sphinkters. GERD führt zu schmerzhaften Symptomen wie Sodbrennen und kann ausserdem die ösophageale Schleimhaut schädigen. Es handelt sich um eine weit verbreitete Funktionsstörung, die in den USA etwa 15% und in der EU ungefähr 10-25% der Bevölkerung betrifft. Die bisher auf dem Markt befindlichen Medikamente gegen GERD reduzieren den Säuregehalt des Magens, ohne jedoch die Refluxereignisse zu verhindern. Dies führt dazu, dass bei vielen Patienten die Symptome der GERD anhalten.

Die mGluR5-Hemmung bei GERD zielt darauf ab, die normale Funktion und den normalen Tonus des unteren Schliessmuskels der Speiseröhre wiederherzustellen und somit die Krankheitsursache zu beseitigen. Tatsächlich hat Addex in drei separaten klinischen Studien gezeigt, dass ADX10059 den Reflux und die ösophageale Säureexposition reduziert (1,2). Ausserdem haben Forschungsergebnisse ergeben, dass die mGluR5-Hemmung die Funktion des unteren Schliessmuskels der Speiseröhre im Tierversuch verbessert. Refluxinhibitoren werden als die mögliche nächste Generation von Medikamenten zur Behandlung der GERD angesehen, da sie auf die Ursache der Krankheit abzielen und die Therapie mit den zugelassenen säurehemmenden Medikamenten ergänzen.

Die Hemmung von mGluR5 besitzt auch bei mehreren anderen Indikationen therapeutisches Potential, da mGluR5 – wie andere Glutamatrezeptoren – an verschiedenen Funktionen des peripheren Nervensystems beteiligt ist.(3) Zusätzlich zu GERD haben mGluR5-Inhibitoren in separaten klinischen Machbarkeitsstudien Wirkung bei Patienten mit Migräne, Levodopa-induzierte Dyskinesie bei Parkinson (PD-LID) und generalisierter Angststörung (GAS) gezeigt. Die Hemmung von mGluR5 bietet ausserdem Potenzial zur Behandlung von Fragilem-X-Syndrom, neuropathischen Schmerzen und Depression.

(1) Keywood, C., et al., *GUT online* 20. Mai 2009 (kostenloser Download: <http://bit.ly/2Rcu0k>)

(2) Zerbib, F., et al., *Digestive Disease Week (DDW) 2009* (kostenloser Download: <http://bit.ly/HjehE>)

(3) Gasparini, F. et al., *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 2008 11(5):655-665

(4) Goadsby, P. et al., *American Academy of Neurology (AAN)* 2009 (kostenloser Download: <http://bit.ly/13aBkw>)

Webcast und Telefonkonferenz heute um 16:00 Uhr MEZ. Weitere Informationen finden Sie auf der Website von Addex.

Addex Pharmaceuticals (www.addexpharma.com) discovers and develops allosteric modulators for human health. Allosteric modulators are a different kind of orally available small molecule therapeutic agent, which we believe will offer a competitive advantage over classical drugs. Our lead allosteric modulator product, ADX10059, has achieved clinical proof of concept and is in Phase IIb testing for the treatment of GERD and, separately, migraine headache. ADX10059 is a first-in-class mGluR5 inhibitor, a therapeutic strategy that also is being pursued in multiple indications by large pharma competitors.

Addex products and technology already have proven their value through our relationships with four of the top 10 pharmaceutical companies in the world. Specifically, under an agreement with Ortho-McNeil-Janssen Inc., a Johnson & Johnson company, ADX71149, a positive allosteric modulator (PAM) of mGluR2, is undergoing Phase I clinical testing and has potential for treatment of schizophrenia and anxiety. Under two separate agreements with Merck & Co., Inc., we are developing PAMs of mGluR4 and mGluR5 as drugs to treat Parkinson's disease and schizophrenia, respectively. In addition, GlaxoSmithKline and Roche have made equity investments in Addex.

Chris Maggos
Head of IR & Communications
Addex Pharmaceuticals
+41 22 884 15 11
chris.maggos@addexpharma.com

Disclaimer

The foregoing release contains forward-looking statements that can be identified by terminology such as "not approvable", "continue", "believes", "believe", "will", "remained open to exploring", "would", "could", or similar expressions, or by express or implied discussions regarding Addex Pharmaceuticals Ltd, its business, the potential approval of its products by regulatory authorities, or regarding potential future revenues from such products. Such forward-looking statements reflect the current views of Addex Pharmaceuticals Ltd regarding future events, and involve known and unknown risks, uncertainties and other factors that may cause actual results with allosteric modulators of mGluR4, mGluR2, mGluR5 or other therapeutic targets to be materially different from any future results, performance or achievements expressed or implied by such statements. There can be no guarantee that allosteric modulators of mGluR4, mGluR2 or mGluR5 will be approved for sale in any market or by any regulatory authority. Nor can there be any guarantee that allosteric modulators of mGluR4, mGluR2, mGluR5 or other therapeutic targets will achieve any particular levels of revenue (if any) in the future. In particular, management's expectations regarding allosteric modulators of mGluR4, mGluR2, mGluR5 or other therapeutic targets could be affected by, among other things, unexpected actions by our partners, unexpected regulatory actions or delays or government regulation generally; unexpected clinical trial results, including unexpected new clinical data and unexpected additional analysis of existing clinical data; competition in general; government, industry and general public pricing pressures; the company's ability to obtain or maintain patent or other proprietary intellectual property protection. Should one or more of these risks or uncertainties materialize, or should underlying assumptions prove incorrect, actual results may vary materially from those anticipated, believed, estimated or expected. Addex Pharmaceuticals is providing the information in this press release as of this date and does not undertake any obligation to update any forward-looking statements contained in this press release as a result of new information, future events or otherwise.