

**PRESS RELEASE**

## L'ADX10059 d'Addex en monothérapie démontre une efficacité sur les symptômes de reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO) lors d'un essai clinique de phase IIB

Critères principal et secondaire atteints  
Diffusion Web aujourd'hui à 4 pm CET (10 am ET)

**Genève, Suisse, le 16 novembre 2009** - La société Addex Pharmaceuticals (SWX : ADXN), spécialisée dans la modulation allostérique, a annoncé avoir observé une efficacité statistiquement significative sur le critère principal, montrant une augmentation du nombre de jours sans symptôme, lors de l'essai en phase IIB de l'ADX10059 en tant que monothérapie chez des patients présentant un reflux gastro-œsophagien pathologique (RGO), à l'origine de brûlures d'estomac et d'autres symptômes. L'ADX10059 est le premier inhibiteur de reflux qui agit à travers la réduction de l'activité du récepteur métabotropique 5 au glutamate (mGluR5) par une modulation allostérique négative (MAN). Cette approche peut conduire à l'émergence d'une nouvelle famille de médicaments qui ciblent les causes du RGO plutôt que ses symptômes.

La directrice médical d'Addex, la doctoresse Charlotte Keywood a déclaré : « Nous avons observé que le nombre de jours sans symptômes a été multiplié par cinq, un effet sensationnel et cliniquement significatif de la monothérapie avec l'ADX10059. L'importance de cet effet, en parallèle avec le profil de tolérabilité, suggère que l'ADX10059 a le potentiel de devenir une thérapie très importante pour le traitement du RGO. »

« Sur base de cette efficacité marquée à la fois dans la réduction du reflux et dans le contrôle des symptômes au cours de cette étude, je serai heureux de voir l'ADX10059 testé au cours des dernières étapes des essais clinique en tant que monothérapie pour le RGO. » a commenté le professeur Frank Zerbib, Chef du Service de Gastroenterologie à l'Hôpital Universitaire de Bordeaux et un expert reconnu sur le RGO. « De plus la bonne tolérabilité observée avec la forme retard de l'ADX10059 est un résultat crucial car le RGO est une pathologie chronique nécessitant une thérapie à long terme chez une majorité de patients. »

Vincent Mutel, le CEO d'Addex a déclaré, « Ces données confirment notre confiance en l'utilisation de ce mécanisme d'action que représente l'inhibition du mGluR5, pour traiter le RGO. De plus, nous croyons que le potentiel du marché pour un produit avec un profil tel que celui de l'ADX10059 est très significatif et nous entendons continuer le développement de cette molécule pour le traitement du RGO. »

**L'étude ADX10059-204** était un essai européen de phase IIB mené en double aveugle, comparé au placebo dans plusieurs centres et sur 103 patients présentant un RGO connus pour répondre positivement aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Une période initiale d'évaluation des symptômes de deux semaines a été suivie par l'administration pendant deux semaines de 120 mg d'ADX10059 deux fois par jour. L'ADX10059 a été utilisé comme monothérapie et par conséquent les patients n'ont pas reçus de thérapie aux IPP ou à d'autres inhibiteurs d'acidité au cours de l'étude. Le critère clinique principal était le nombre de jours sans symptôme de RGO rapporté par le patient au cours de la seconde semaine du traitement par comparaison avec les sept derniers jours de la période initiale précédant l'administration. Des mesures objectives des effets de l'ADX10059 sur la fonction œsophagienne et la présence de reflux ont été faites dans un sous-ensemble de 24 patients le jour précédent le début du traitement ainsi que le dernier jour du traitement en utilisant une mesure par impédance et une manométrie œsophagienne. Les occurrences de reflux mesurées sur le monitoring à impédance ont constitué les variables mécanistiques principales.

L'ADX10059 a significativement augmenté le nombre moyen de jours sans symptômes de RGO au cours de la deuxième semaine de traitement. Au départ, le nombre moyen de jours sans symptômes de RGO était de 0,46 dans le groupe recevant l'ADX10059 et de 0,72 dans le groupe recevant le placebo. Durant la deuxième semaine de traitement, ces chiffres sont passés à 2,5 jours dans le groupe recevant l'ADX10059 et à 1,71 jours dans le groupe recevant le placebo ( $p = 0,0452$ ).

Dans le sous-ensemble de 24 patients sous monitoring mécanistique, l'ADX10059 a aussi induit un effet statistiquement significatifs sur deux critères mécanistiques principaux. L'ADX10059 a significativement réduit les

occurrences de reflux mesuré par impédance ainsi que les occurrences de reflux acide sur la période de monitoring de 24 heures. Dans le groupe traité à l'ADX10059, le nombre moyen d'occurrences de reflux total a diminué de 26% passant de 64,9 au départ à 47,9 sous traitement par rapport à l'absence d'effet dans le groupe du placebo qui présentait une moyenne de 77,0 épisodes de reflux au départ et de 78,4 pendant le traitement ( $p = 0,0342$ ). Dans le groupe traité par l'ADX10059, le nombre moyen d'occurrences de reflux en 24 heures a diminué de 29% en passant de 52,1 au départ à 37,0 à la fin du traitement alors qu'une légère augmentation était observée dans le groupe recevant le placebo qui présentait 55,7 épisodes au départ et 59,7 à la fin du traitement ( $p = 0,0032$ ).

En plus des critères d'efficacité principaux, l'ADX10059 a montré une supériorité statistique sur le placebo pour un ensemble de variables secondaires comprenant une augmentation des jours sans brûlure d'estomac, une réduction des troubles du sommeil, une réduction des demandes en médicaments antiacides et une amélioration dans les questionnaires de conclusion des patients présentant des symptômes de RGO. Enfin, les patients ont également exprimé une préférence significative pour le traitement par l'ADX10059 par rapport au placebo ( $p < 0,05$ ).

L'administration de 120 mg d'ADX10059 deux fois par jour pendant deux semaines a été bien tolérée et le profil de tolérabilité constaté est compatible avec l'utilisation dans le traitement du RGO. Des effets négatifs ont été rapportés plus fréquemment pour l'ADX10059 que pour le placebo mais, dans les deux groupes de traitement, la grande majorité d'entre eux étaient légers et aucun n'a été décrit comme grave. Il n'y a pas eu de modification significative des paramètres de monitoring de la sécurité.

Addex a également annoncé aujourd'hui avoir complété le recrutement pour le second essai de l'ADX10059 chez des patients présentant un RGO. Dans l'étude ADX10059-205, le produit est utilisé en tant que thérapie additionnelle chez des patients qui répondent partiellement aux inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), la thérapie standard pour le RGO. Les résultats sont attendus pour janvier 2010. Une troisième étude, dans laquelle l'ADX10059 est testé en prophylaxie de la migraine chez des patients présentant des migraines fréquentes, progresse comme prévu et les données seront publiées au cours du second trimestre 2010.

Le **RGO** est un état chronique provoqué par la remontée du contenu de l'estomac dans l'œsophage de façon régulière. La cause sous-jacente en est un fonctionnement anormal du muscle du sphincter œsophagien inférieur qui laisse passer le contenu de l'estomac trop facilement dans l'œsophage. Le RGO entraîne des symptômes douloureux comme des brûlures d'estomac et peut également endommager la surface de l'œsophage. C'est une affection commune avec une fréquence de l'ordre de 15% aux États-Unis et entre 10 et 25% en Europe. Les produits contre le RGO commercialisés agissent en réduisant l'acidité du contenu de l'estomac mais ne font rien pour réduire les occurrences de reflux, et par conséquent, chez beaucoup de patients, les symptômes du RGO persistent.

L'**inhibition du mGluR5** dans le RGO vise à restaurer une fonction normale et à améliorer le tonus du muscle du sphincter œsophagien inférieur, évitant ainsi le reflux en agissant sur la cause de la maladie. En effet, il a été montré par Addex que l'ADX10059 réduit le reflux et diminue l'exposition de l'œsophage à l'acidité lors de trois essais cliniques séparés (1,2). La recherche a montré que l'inhibition du mGluR5 améliore la fonction du sphincter œsophagien inférieur chez les animaux. Les inhibiteurs de reflux sont reconnus comme formant potentiellement la prochaine génération thérapeutique du RGO car ils traitent la cause de la maladie et ils seront donc complémentaires des thérapies de suppression de l'acidité actuellement commercialisées.

L'inhibition du mGluR5 offre un potentiel thérapeutique pour plusieurs autres indications car, comme avec d'autres récepteurs du glutamate, le mGluR5 est impliqué dans un ensemble de fonctions au sein des systèmes nerveux central et périphérique (3). En plus du RGO, les inhibiteurs de mGluR5 ont fait cliniquement la preuve de ce concept au cours d'études séparées chez des patients migraineux (4), de dyskinésie induite par la L-Dopa dans la maladie de Parkinson et de désordre d'anxiété généralisée. L'inhibition du mGluR5 ouvre aussi des possibilités dans le syndrome de l'X fragile, la douleur neuropathique et la dépression.

(1) Keywood, C., et al., *GUT online* May 20, 2009 (téléchargement gratuit : <http://bit.ly/2Rcu0k>)

(2) Zerbib, F., et al., *Digestive Disease Week (DDW) 2009* (téléchargement gratuit : <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* (téléchargement gratuit : <http://bit.ly/13aBkw>)

**Webcast et teleconference à 16h aujourd'hui. Aller sur le site Internet d'Addex pour plus d'information.**

**Addex Pharmaceuticals** ([www.addexpharma.com](http://www.addexpharma.com)) découvre et développe des modulateurs allostériques pour la santé humaine. Les modulateurs allostériques sont une nouvelle classe de petites molécules à visée thérapeutique administrés par voie orale, qui peut, selon nous, offrir aux patients de meilleurs résultats que les médicaments classiques. Notre principal produit modulateur allostérique, l'ADX10059, a démontré une validation clinique de principe et est en essai de phase IIb pour le traitement du RGO et, séparément, pour la prophylaxie de la migraine. L'ADX10059 est un inhibiteur du mGluR5 le plus avancé de sa catégorie, une stratégie thérapeutique qui est également suivie dans de multiples indications par d'importants concurrents du secteur pharmaceutique.

Les produits et la technologie d'Addex ont déjà prouvé leur valeur à travers nos partenariats avec deux des 10 plus grandes compagnies pharmaceutiques au monde. Plus précisément, dans le cadre d'un accord avec Ortho-McNeil-Janssen Inc., une société de Johnson & Johnson, ADX71149, modulateur allostérique positif (MAP) du mGluR2, est en cours d'essai clinique de phase I et a le potentiel de traiter la schizophrénie et l'anxiété. Dans le cadre de deux accords avec Merck & Co., Inc., nous développons des MAP du mGluR4 et du mGluR5 en tant que médicaments visant à traiter la maladie de Parkinson et la schizophrénie, respectivement. De plus, GlaxoSmithKline et Roche ont pris une participation dans le capital de la société Addex.

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