



Addex Pharmaceuticals
12 Chemin des Aulx
1228 Plan-les-Ouates
Genève, Suisse
T +41228841555
F +41228841556
www.addexpharma.com

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

17 avril 2007

Addex demontre un effet positif significatif dans un essai clinique de phase IIa avec l'ADX10059 dans le traitement du reflux gastro-œsophagien

Genève, le 17 avril 2007 – Addex Pharmaceuticals a annoncé aujourd'hui avoir conclu positivement un essai de phase IIa avec sa molécule la plus avancée l'ADX10059, chez les patients atteints de reflux gastro-œsophagien (RGO), une maladie fréquente et en attente de nouvelles solutions thérapeutiques. L'étude a rempli son objectif primaire, démontrant statistiquement le contrôle par l'ADX10059 du pH œsophagien sur 24 heures. Des résultats statistiquement significatifs ont également été obtenus pour de nombreux paramètres secondaires, notamment les symptômes cliniques de la maladie. ADX10059 est également en développement clinique pour deux autres indications majeures, la migraine et l'anxiété.

Les patients atteints de RGO présentent en général un dérèglement de la fonction du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO). La relaxation intempestive de ce sphincter entraîne un reflux du contenu de l'estomac vers l'œsophage, particulièrement après les repas et pendant la nuit. Les études pharmacologiques pré-cliniques ont montré que l'inhibition du récepteur métabotropique du glutamate de type 5 (mGluR5) réduisait les épisodes de relaxation transitoire du SIO, en améliorant le tonus musculaire et prévenant le reflux du contenu gastrique dans l'œsophage. ADX10059 étant un modulateur allostérique négatif sélectif du mGluR5, il était susceptible de réduire les relaxations intempestives du sphincter œsophagien et ainsi de prévenir les épisodes de reflux. Un essai clinique destiné à valider ce concept a donc été mené chez des patients atteints de RGO.

Cette étude en aveugle, contrôlée par placebo, d'une durée de deux jours, a porté sur 24 patients des deux sexes. Ses objectifs étaient d'évaluer l'effet de l'administration d'ADX10059 sur un paramètre physiologique objectif affecté par le RGO, la mesure en continu sur 24 heures du pH de l'œsophage inférieur ainsi que sur l'occurrence des symptômes cliniques rapportés par les patients. Le premier jour, les patients recevaient le placebo, tandis que le lendemain, ils recevaient ADX10059 une demi-heure avant chacun de leurs trois repas. Les patients ignoraient dans quel ordre leur étaient administrés les deux produits (placebo et principe actif). Les mesures du jour 1 ont été comparées à celles du jour 2 pour chaque patient, chacun agissant ainsi comme son propre contrôle. L'étude portait sur deux doses différentes d'ADX10059 soit 50 mg et 250 mg.

Administrée trois fois par jour, la dose de 250mg d'ADX10059 a montré un effet statistiquement significatif sur les mesures physiologiques ainsi que sur les symptômes cliniques du RGO (voir tableau ci-dessous). Le critère d'évaluation primaire (période où le pH œsophagien était supérieur à 4 sur 24 heures, exprimée en %) augmentant de façon statistiquement significative sous traitement par ADX10059 ($p=0,014$). La durée des épisodes de reflux acide, déterminée par mesure du pH



Addex Pharmaceuticals
12 Chemin des Aulx
1228 Plan-les-Ouates
Genève, Suisse
T +41228841555
F +41228841556
www.addexpharma.com

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

17 avril 2007

œsophagien, a été par ailleurs réduite de façon significative tout au long de la période de 24 heures ($p=0,013$). Il faut noter que le reflux nocturne, souvent mal contrôlé par les traitements antiacides traditionnels et qui entraîne des troubles du sommeil, ainsi qu'un risque accru de lésions œsophagiennes, a été lui aussi réduit de façon significative par le traitement par ADX10059 ($p=0,0021$).

Les effets observés sur les mesures physiologiques associées au RGO se sont traduits aussi d'un point de vue clinique : les patients ont constatés une diminution du nombre d'épisodes de symptômes de RGO ainsi que de leur durée le jour où ils recevaient le principe actif. Sous placebo, les patients subissaient en moyenne sept épisodes symptomatiques, chacun durant 14 minutes en moyenne. Sous traitement par ADX10059 à 250 mg, ce nombre tombait à deux épisodes de cinq minutes chacun. La molécule a également semblé montrer une certaine efficacité chez quelques patients à la dose la plus faible (50 mg trois fois par jour), cependant, les résultats plus variables de ce groupe n'ont pas permis de montrer d'effets statistiquement significatifs. A la suite de ces résultats de phase IIa, il est prévu de procéder maintenant à des essais de phase IIb avec l'ADX10059 dans le RGO.

Étude d'efficacité : ADX10059 250 mg *tid* vs placebo *tid*

Paramètre d'efficacité	ADX10059 250 mg <i>tid</i> n = 11	placebo <i>tid</i> n = 11	valeur p
% du temps avec pH>4 sur 24 h (critère primaire)	96,5	92,8	0,014
% du temps nocturne avec pH>4	96,3	90,3	0,0028
durée totale du reflux avec pH<4 24 h (en minutes)	40	86	0,0132
durée totale du reflux nocturne avec pH<4 (mn)	16,2	48,6	0,0021
nombre d'épisodes symptomatiques	1,9	7,0	0,031
durée totale des épisodes symptomatiques (mn)	5,2	13,9	0,031

Jan Tack, Professeur de Médecine au Département de Pathophysiologie, Section de Gastroentérologie à l'Université de Louvain, Belgique, a commenté: « En dépit des succès cliniques des thérapies qui permettent de supprimer la production d'acide, la gestion des symptômes liés au reflux gastro-œsophagien (RGO) représente encore un besoin thérapeutique majeur en attente de réponse. Afin de résoudre les limitations des thérapies suppressives de la production d'acide gastrique, qui éliminent uniquement la composante acide du reflux gastro-œsophagien, de nouvelles thérapies qui inhibent le processus du reflux sont nécessaires. Ces résultats, en ligne



Addex Pharmaceuticals
12 Chemin des Aulx
1228 Plan-les-Ouates
Genève, Suisse
T +41228841555
F +41228841556
www.addexpharma.com

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

17 avril 2007

avec les résultats précédents chez l'animal, représentent la première confirmation que l'inhibition du récepteur métabotropique du glutamate de type 5 (mGluR5) est capable de réduire de manière significative le reflux et les symptômes de patient atteints de RGO. La magnitude de l'effet sur le temps du reflux et sur les symptômes suggère que ADX10059 puisse devenir un complément majeur dans la gamme des options thérapeutiques pour le RGO. »

« ADX10059 est le premier composé présentant ce mode d'action à faire la preuve d'un potentiel thérapeutique significatif dans le traitement du RGO chez l'homme », a déclaré le Dr Vincent Mutel, CEO d'Addex. « Entré en phase d'essais cliniques deux ans exactement après sa découverte, il pourrait devenir un traitement révolutionnaire de cette maladie très courante et en attente d'options thérapeutiques nouvelles. »

À propos du RGO

Aux États-Unis, le RGO touche environ 15 % de la population adulte. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont leaders sur ce marché, avec des ventes mondiales d'environ 16 milliards de dollars par an. Mais dans la prise en charge du RGO, leur mécanisme d'action est indirect : au lieu d'empêcher la relaxation du sphincter inférieur de l'œsophage, ils suppriment la production d'acide gastrique. Les IPP sont en outre inopérants ou ont une efficacité insuffisante chez environ 20 % des patients. Il subsiste donc un besoin thérapeutique majeur sur le marché pour des médicaments dotés d'un mécanisme alternatif (non supprimeurs de la production d'acide). Il n'existe actuellement aucun produit ayant reçu une AMM agissant de façon spécifique pour réguler la fonction du SIO : Addex estime que l'ADX10059 pourrait donc devenir un traitement pionnier dans la thérapie du RGO.

À propos d'Addex Pharmaceuticals

Addex Pharmaceuticals est un laboratoire pharmaceutique innovant spécialisé dans la découverte et le développement de traitements destinés à réguler l'effet de certains activateurs naturels sur leurs cibles spécifiques, notamment les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), de façon non compétitive. Ces molécules, appelées modulateurs allostériques, pourraient présenter des avantages sur les agonistes et antagonistes traditionnels, qui agissent de façon compétitive. Ce principe du modulateur peut s'appliquer à n'importe quelle RCPG, ce qui ouvre un champ très étendu de possibilités thérapeutiques. Addex concentre ses efforts de recherche et développement sur de grandes indications présentant des besoins thérapeutiques substantiels et un important potentiel commercial.

Addex possède un portfolio de molécules brevetées en cours de découverte et développement dans le traitement des affections suivantes : RGO, migraine, anxiété, tabagisme, dépression, douleur, trouble cognitif, schizophrénie, maladie de Parkinson et diabète de type 2, mais aussi pour la contraception. En 2004, la compétence



Addex Pharmaceuticals
12 Chemin des Aulx
1228 Plan-les-Ouates
Genève, Suisse
T +41228841555
F +41228841556
www.addexpharma.com

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

17 avril 2007

d'Addex en développement pharmaceutique et son expertise en modulation allostérique lui ont permis d'établir avec Johnson & Johnson un partenariat de recherche et de développement de modulateurs allostériques positifs du mGluR2 pour le traitement de l'anxiété et de la schizophrénie.

Pour tout complément d'information, veuillez contacter :

Christophe Lamps / Jonathan Leighton
Rochat & Partners
Tél: +41 22 786 54 55

Katia Spartalli
Addex Pharmaceuticals
Tél: +41 22 884 15 55