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

PRESSEMITTEILUNG **17. April 2007**

Addex erreicht ein statistisch bedeutsames Resultat in einer klinischen Phase IIa-Studie mit ADX10059 im Bereich der gastrooesophagealen Refluxerkrankung

Genf, 17. April 2007 – Addex Pharmaceuticals informierte heute über den erfolgreichen Abschluss der klinischen Phase IIa-Studie mit dem führenden Wirkstoff ADX10059 an Patienten mit gastrooesophagealer Refluxerkrankung (GERD). Bei der vorliegenden Erkrankung handelt es sich um einen weitverbreiteten Zustand mit einem signifikant unbefriedigten medizinischen Nachholbedarf. Die Studie erreichte ihre hauptsächliche Zielsetzung, die Kontrolle des pH-Wertes in der Speiseröhre über 24-Stunden, mit statistischer Bedeutsamkeit und zeigte ebenfalls massgebliche Verbesserungen bezüglich vieler sekundärer Parameter, einschliesslich klinischer Symptome von GERD. ADX10059 befindet sich ebenfalls hinsichtlich zweier weiterer Indikationen, nämlich Migräne und Angststörungen, in der klinischen Entwicklung.

Patienten mit GERD haben eine Deregulierung der unteren Speiseröhreschliessmuskelfunktion, welche zu einer unangebrachten Entspannung dieses Schliessmuskels führt und den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre, insbesondere nach Mahlzeiten und in der Nacht verursacht. Vorklinische pharmakologische Studien haben gezeigt, dass die Hemmung durch den metabotrophischen Glutamatrezeptor 5 (mGluR5) die vorübergehenden Episoden der Schliessmuskelentspannung reduziert, den Tonus des unteren Speiseröhrenschliessmuskels erhöht und so verhindert, dass Mageninhalt in die Speiseröhre zurückfliesst. Da ADX10059 ein ausgewählter mGluR5 negativ allosterischer Regler ist, besteht die Möglichkeit, dass dieser eine unangebrachte Entspannung des Speiseröhreschliessmuskels vermindern und den Rückfluss verhindern kann. Folglich wurde eine Studie zur Erbringung des Machbarkeitsbeweises über die Wirkung dieses Wirkstoffes auf den gastrooesophagealen Rückfluss bei Patienten mit GERD durchgeführt.

Die plazebokontrollierte, zweitägige Einfachblindstudie wurde an 24 männlichen und weiblichen Patienten durchgeführt. Die Zielsetzung war es, die Wirkung von ADX10059 auf die physiologischen Parameter des Rückflusses und auf das Auftreten von klinischen Symptomen von GERD, welche der Patient wahrnimmt, auszuwerten, indem während 24-Stunden laufend der pH-Wert in der unteren Speiseröhre erfasst wurde. Am Tag 1 erhielten die Patienten ein Plazebo, am Tag 2 ADX10059, jeweils eine halbe Stunde vor jeder der drei Mahlzeiten. Die Patienten wussten nicht in welcher Behandlungsphase sie sich befanden. Die Messungen von Tag 1 wurden mit jenen von Tag 2 für jeden einzelnen Patienten verglichen, welche somit zur eigenen Kontrolle dienten. Die Wirkung zweier verschiedener Dosierungen, 50mg oder 250mg von ADX10059, wurde in dieser Studie getestet.

ADX10059 bewies bei einer Dosierung von 250mg dreimal täglich statistisch und klinisch massgebliche Wirkungen sowohl auf die physiologischen Parameter als auch

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

auf die klinischen Symptome von GERD (vgl. untenstehendeTabelle). Der Hauptendpunkt, die prozentuale Zeitspanne in welcher der oesophageale pH-Wert während einer 24-Stundendauer grösser als 4 war, wurde statistisch betrachtet während der Behandlung mit ADX10059 (p = 0.014) erheblich gesteigert. Darüber hinaus wurde die Dauer von Säurerückflussepisoden, bestimmt durch Messungen des oesophagealen pH-Wertes, während der gesamten 24-Stundendauer (p = 0.013) bedeutsam vermindert. Wesentlich ist hierbei, dass der nächtliche Rückfluss, der oft durch konventionelle Therapien, welche die Säure niederhalten, nur schlecht kontrolliert wird und daher zu Schlafstörungen führt und das Risiko von Speiseröhreschäden erhöht, ebenso massgeblich durch ADX10059 vermindert werden konnte (p = 0.0021).

Die vorteilhaften Auswirkungen auf die physiologischen Parameter des Rückflusses wurden ebenfalls klinisch sichtbar, als Patienten während eines aktuellen Behandlungstages von selteneren und kürzeren Episoden der GERD-Symptome berichteten. Am Tag mit Plazebobehandlung erlitten Patienten im Durchschnitt 7 symptomatische Episoden, wobei jede im Durchschnitt 14 Minuten dauerte. Diese wurden während der Behandlung mit 250mg ADX10059 auf durchschnittlich 2 Episoden mit einer jeweiligen Dauer von 5 Minuten vermindert. Der Wirkstoff zeigte ebenfalls Tendenzen zur Wirksamkeit bei einer niedrigeren Dosis von 50mg dreimal täglich an einigen Patienten auf; allerdings waren die Resultate für diese Gruppe schwankender und statistisch nicht bedeutsam. Eine Phase IIb-Studie betreffend GERD ist als nächster Schritt geplant.

Auswertung der Wirksamkeit: ADX10059 250mg dreimal täglich im Vergleich zu Plazebo dreimal täglich.

Wirksamkeitsparameter	**ADX10059 250mg dreimal täglich N = 11**	**Plazebo dreimal täglich N = 11**	**P Wert**
Prozentuale Zeitspanne pH>4 in 24h (Hauptendpunkt)	96.5	92.8	0.014
Prozentuale Zeitspanne pH>4 nächtlich	96.3	90.3	0.0028
Total Rückflussdauer pH<4 24h (Min.)	40	86	0.0132
Total Rückflussdauer pH<4 nächtlich (Min.)	16.2	48.6	0.0021
Anzahl der symptomatischen Episoden	1.9	7.0	0.031
Dauer der symptomatischen Episoden (Min.)	5.2	13.9	0.031

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

PRESSEMITTEILUNG **17. April 2007**

Professor J. Tack, Professor der Medizin am Institut für Pathophysiologie, Sektion Gastroenterologie der Universität Leuven, Belgien, bemerkte: „Trotz der klinischen Erfolge der säureunterdrückenden Therapie besteht dennoch ein signifikant unbefriedigter Nachholbedarf in der Behandlungsfähigkeit der GERD-Symptome. Um die Grenzen von säureunterdrückenden Medikamenten, welche nur die Säurekomponente der Refluxerkrankung beseitigen, zu überwinden, bedarf es rückflusshemmender Medikamente. Diese Ergebnisse, übereinstimmend mit früheren Tierstudien, liefern eine erste Bestätigung, dass die Hemmung durch mGluR5 den Säurerückfluss und die Symptome bei GERD-Patienten erheblich verringern kann. Das Ausmass der Wirkung auf die Rückflusszeitspanne und die Symptome lassen bei ADX10059 auf ein grosses Potential schliessen, ein bedeutender Zusatz zu unseren Therapiemöglichkeiten bei GERD zu werden."

„ADX10059 ist der erste Wirkstoff mit dieser Wirkungsweise, welcher bedeutsames therapeutisches Potential betreffend GERD beim Menschen aufgezeigt hat," sagt Dr. Vincent Mutel, CEO von Addex. „Genau zwei Jahre nach dessen Entdeckung in klinische Versuche aufgenommen, hat er das Potential eine bahnbrechende Therapieform in der Handhabung dieses weitverbreiteten Leidens zu werden, für welches ein signifikant unbefriedigter medizinischer Nachholbedarf besteht."

Über GERD

GERD betrifft schätzungsweise 15% der erwachsenen Bevölkerung in den USA. Die Protonpumpeninhibitoren (PPIs) sind mit jährlich weltweiten Verkäufen von ungefähr 16 Milliarden Dollar Marktführer. Deren Wirkungsmechanismus bei GERD ist indirekt, indem sie die gastrische Säureproduktion unterdrücken und eben nicht die Entspannung des unteren Schliessmuskels der Speiseröhre verhindern. Schätzungsweise 20 % der GERD-Patienten reagieren nicht auf PPIs oder die Symptome werden durch diese unzureichend kontrolliert. Infolgedessen besteht auf dem Arzneimittelmarkt ein signifikant unbefriedigter Nachholbedarf nach einer alternativen Wirkungsweise, welche nicht die Säure unterdrückt. Zurzeit bestehen keine lizenzierten Medikationen, welche besonders darauf abzielen die deregulierte Funktion des unteren Schliessmuskels der Speiseröhre zu normalisieren. Addex is der Meinung, dass ADX10059 das Potential hat, eine first-in-class-Therapie für GERD zu werden.

Über Addex Pharmaceuticals

Addex Pharmaceuticals, eine innovative Pharmaunternehmung, entdeckt und entwickelt neue Behandlungsmethoden, welche die Wirkung natürlicher Aktivatoren auf ihr spezifisches Ziel in nicht-kompetitiver Art steuern, mit besonderem Schwergewicht auf G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs). Diese Wirkstoffe

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

PRESSEMITTEILUNG **17. April 2007**

werden allosterische Regler genannt und verschaffen möglicherweise Vorteile gegenüber konventionellen kompetitiven Agonist- und Antagonist-Wirkstoffen, insbesondere hinsichtlich der Sicherheit und Patientenverträglichkeit. Dieses Reglerprinzip ist anwendbar auf jegliche GPCR und eröffnet eine sehr umfangreiche Auswahl an therapeutischen Möglichkeiten. Addex konzentriert seine Forschung und Entwicklung auf bedeutende Indikationen, bei denen noch substantieller medizinischer Nachholbedarf und bedeutende kommerzielle Möglichkeiten bestehen.

Addex verfügt über eine ganze Reihe firmeneigener Wirkstoffe, welche gegen GERD, Migräne, Angststörungen, Rauchen, Depressionen, Schmerzen, kognitive Störungen, Schizophrenie, Parkinsonkrankheit, Diabetes Typ 2 und zur Empfängnisverhütung entdeckt wurden und sich in Entwicklung befinden. Die Kompetenz von Addex in der Medikamentenentwicklung und das Fachwissen der Unternehmung im Bereich allosterischer Regelung fanden ihre Anerkennung in einer im Jahre 2004 begonnenen Partnerschaft mit Johnson & Johnson für Co-Entwicklung von mGluR2 positiven allosterischen Regler für Angststörungen und Schizophrenie.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte:

Christophe Lamps oder Jonathan Leighton
Rochat & Partners
Tel: +41 22 786 54 55

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