

Addex präsentiert auf Konferenz neue klinische Daten zu ADX10059 als Therapie gegen gastro-ösophagealen Reflux (GERD)

Paris/Frankreich, 29. Oktober 2007. Die auf allosterische Modulation spezialisierte Firma Addex Pharmaceuticals (SWX: ADXN) mit Sitz in Genf/Schweiz präsentierte auf der Konferenz United European Gastroenterology Week in Paris neue Daten aus einer klinischen Studie der Phase II a zur Behandlung von gastro-ösophagealem Reflux (GERD). GERD ist eine weit verbreitete gesundheitliche Beeinträchtigung, die ungefähr 15 Prozent der Bevölkerung betrifft. Die heute veröffentlichten Studienergebnisse zeigen erstmals auf, dass ADX10059 den Rückfluss von Magensäure während der kritischen Periode unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme kontrollierte. In dieser Phase verursacht GERD die meisten Beschwerden. Die im April veröffentlichten Daten zeigten, dass das Produkt den Magensäurereflux über einen Zeitraum von 24 Stunden beeinflusst.

„Ungeachtet der Vorteile, welche die aktuell führenden verschreibungspflichtigen Therapien für GERD bieten, bleibt der Rückfluss von Magensäure nach dem Essen und während der Nacht ein bislang unbehandelter klinischer Bedarf für jene, die an GERD leiden. Die Ergebnisse dieser frühklinischen Studie mit ADX10059 sind ermutigend, denn der Wirkstoff entfaltet in diesen Zeiträumen offenbar eine beträchtliche Wirkung“, sagte Charlotte Keywood, Chief Medical Officer bei Addex. „Einige Studien weisen darauf hin, dass bislang rund 50 Prozent aller Patienten mit Sodbrennen mit herkömmlichen Therapien keine adäquate Behandlung dieses Leidens erfahren.“

Studienkonzept

Die einzel-verblindete, placebo-kontrollierte und auf zwei Tage angelegte Studie wurde an 24 männlichen und weiblichen Patienten durchgeführt, die an GERD leiden. Die Zielsetzungen waren, die Auswirkung von ADX10059 auf physiologische Messdaten des Refluxes sowie das Auftreten der durch die Patienten beschriebenen GERD-Symptome zu bewerten. An Tag 1 erhielten die Patienten Placebo, an Tag 2 dagegen ADX10059 im Zeitraum von einer halben Stunde vor insgesamt drei Mahlzeiten. Diese Mahlzeiten waren standardisiert. Sie enthielten fett- und säurereiche Nahrung, um Reflux-Phasen hervorzurufen. Die Patienten waren nicht über die Reihenfolge der Behandlung informiert. Die unmittelbare Registrierung der ph-Werte über 24 Stunden wurde durch einen ph-Sensor erzielt, der im unteren Speiseröhrentrakt angebracht wurde. Der ph-Wert ist eine Maßeinheit für die Bestimmung des Säuregehalts. Ein abnehmender ph-Wert bedeutet höhere Säurewerte. Dabei wurden bei jedem Patienten die Messungen von Tag 1 mit denen von Tag 2 verglichen. Es wurde die Wirkung der zwei verschiedenen Dosen 50 mg und 250 mg von ADX10059 getestet, davon eine Gruppe von zwölf Patienten mit der höheren Dosierung und weitere zwölf mit der niedrigen Dosis.

Klinische Daten

Die neu veröffentlichten Daten zeigen, dass sich im postprandialen Zeitraum (d. h. im Zeitraum nach dem Essen) sowohl die Anzahl der Episoden mit Sodbrennen verringerte wie auch die Dauer der Phasen mit einem um mehr als einer Maßeinheit verringerten pH-Wert (also höherem Säuregehalt). Die Messungen lassen den Schluss zu, dass ADX10059 den pH-Wert auch dann kontrolliert, wenn die von GERD betroffenen Patienten Nahrung zu sich nehmen, welche den Reflux von Magensäure auslöst.

Diese Daten wurden heute auf der Konferenz United European Gastroenterology Week im Rahmen der Veranstaltung „Behandlung von GERD: Überprüfung des Alten und Vorstellung des Neuen“ präsentiert.

Die folgende Tabelle zeigt für elf Patienten in der höherdosierten Gruppe die durchschnittliche Anzahl und Dauer von Abschnitten, in denen das Absinken des pH-Wertes nach Phasen der Nahrungsaufnahme größer oder gleich 1 war.

Post Prandial Period	n	Treatment	Number of Episodes	p-value	Total Duration (mins)	p-value
Breakfast + 4 hours	11	Placebo	9.7	0.041	28.9	ns
		ADX10059 250 mg	6.8		20.2	
Lunch + 4 hours	11	Placebo	6.1	ns	15.2	0.0371
		ADX10059 250 mg	4.9		8.1	
Dinner + 4 hours	11	Placebo	7.1	ns	13.5	0.0146
		ADX10059 250 mg	3.3		5.1	

ns = not significant

In diesem Jahr meldete Addex bereits, dass ADX10059 den primären Endpunkt einer 24-stündigen Kontrollphase des pH-Wertes in der Speiseröhre erreicht hatte. Die Studie erreichte zudem eine Reihe von sekundären Endpunkten einschließlich der Reduzierung der nächtlichen Säurebeeinträchtigung der Speiseröhre. Genau in diesem Zeitabschnitt ist es besonders schwer, die Symptome von GERD zu kontrollieren. Hervorzuheben ist, dass die Patienten nach der Verabreichung von ADX10059 im Durchschnitt um mehr als ein Drittel weniger die typischen Symptome von GERD-Abschnitten wie Sodbrennen, Säurerückfluss und saures Aufstoßen berichteten. Darüber hinaus hielten diese Episoden, wenn sie auftraten, um weniger als die Hälfte der Zeit an, wenn den Patienten ADX10059 verabreicht wurde.

Die untenstehende Tabelle enthält weitergehende Daten der Studie.

Efficacy Variable	ADX10059 250mg t.i.d. (n = 11)	Placebo t.i.d. (n = 11)	p-value
% time pH<4 in 24h (primary endpoint)	3.5	7.2	0.014
% time pH<4 nocturnal	3.7	9.7	0.0028
Median pH 24h	6.6	6.4	0.0015
Reflux pH<4 in 24h (n)	20.5	32.7	ns
Total duration reflux pH<4 24h (min)	40	86	0.0132
Reflux pH<4 nocturnal (n)	6.4	13.6	ns
Total duration reflux pH<4 nocturnal	16.2	48.6	0.0021
No. episodes pH drop ≥ 1 24h	27.8	38.6	0.054
Longest duration pH drop ≥ 1 (min)	24.0	33.4	ns
Number of symptomatic episodes	1.9	7.0	0.031
Duration symptomatic episodes (min)	5.2	13.9	0.031

ns = not significant

Auch wenn bei einigen der 12 Patienten, welche die niedrige Dosierung von 50 mg erhielten, eine Tendenz zur Wirksamkeit festgestellt wurde, so erreichte der Durchschnittswert im Vergleich zu Placebo keine statistische Signifikanz. Die Daten eines Patienten in der 250-mg-Gruppe konnten bei den Wirksamkeitsstudien nicht ausgewertet werden, da beim Patienten der pH-Messungsvorgang aufgrund einer falsch gesetzten Sonde nicht durchgeführt wurde. ADX10059 wurde während der Studie im Allgemeinen gut vertragen.

Über ADX10059

ADX10059, ein Therapieansatz in der Testphase, wirkt anders als die aktuell auf dem Markt befindlichen Produkte zur Behandlung von GERD. Die meisten der erhältlichen Medikamente verringern die Säureproduktion im Magen und verringern so die von GERD hervorgerufenen Nebenwirkungen. Im Gegensatz dazu zielt ADX10059 darauf ab, den Rückfluss des Mageninhalts in die Speiseröhre zu verringern und damit an der eigentlichen Ursache von GERD anzusetzen. Addex ist davon überzeugt, dass ADX10059 die Funktionsweise des unteren Speiseröhrentrakts verbessert und so die Anfälligkeit der Speiseröhre gegenüber schädlichen Mageninhalten reduziert.

ADX10059 ist ein oral verfügbarer, klein-molekularer Wirkstoff, der als negativer allosterischer Modulator (ein Inhibitor) des metabotropischen Glutamat-Rezeptors 5 (mGluR5) agiert. Von diesem Rezeptor wird angenommen, dass er bei der Kontrolle des unteren Speiseröhren-Schließmuskels eine wichtige Rolle spielt. In Tiermodellen von GERD hat das Blockieren von mGluR5 gezeigt, dass sich damit das unverhältnismäßige Öffnen des unteren Speiseröhren-Schließmuskels verringert und sich gleichzeitig dessen Spannkraft verbessert. Die Folge ist eine Normalisierung seiner Funktionsfähigkeit.



Über GERD

Gastro-ösophagealer Reflux (GERD) ist ein weitverbreitetes Leiden, von dem 15 Prozent der Weltbevölkerung betroffen ist. In der überwiegenden Zahl der Fälle wird GERD nicht durch die übermäßige Produktion von Magensäure hervorgerufen, sondern durch den Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre aufgrund einer eingeschränkten Funktionsfähigkeit des unteren Speiseröhren-Schließmuskels. GERD kann Symptome wie Sodbrennen, Säurerückfluss und saures Aufstoßen hervorrufen. In einigen chronischen Fällen kann GERD zu einem Zustand namens Barrett's Speiseröhre führen, welcher sich wiederum zu Krebs weiterentwickeln kann. Studien lassen erkennen, dass 50 Prozent aller von GERD betroffenen Personen nicht adäquat durch herkömmliche Therapien versorgt werden.

Über Addex

Addex Pharmaceuticals Ltd. entdeckt und entwickelt allosterische Modulatoren, eine in der Entwicklung begriffene Klasse von klein-molekularen Wirkstoffen. Die allosterische Modulation soll im Vergleich zu den klassischen „orthosterischen“ Agonisten oder Antagonisten unter den Medikamenten stattdessen feiner entwickelte Möglichkeiten anbieten, um die biologische Signalgebung zu normalisieren. Allosterisch bedeutet von seinem griechischen Ursprung wörtlich übersetzt „auf der anderen Seite befindlich“. Damit kommt zum Ausdruck, dass allosterische Modulatoren die Rezeptoren an Stellen binden, welche sich von den Anbindungspunkten der klassischen klein-molekularen Medikamente auf der Basis von „orthosterischen“ Agonisten und Antagonisten unterscheiden.

Der am meisten fortgeschrittene Kandidat ist ADX10059, ein negativer allosterischer Modulator (NAM) des Glutamat-Rezeptors 5 (mGluR5). Er demonstrierte vor Kurzem vom klinischen wie vom statistischen Gesichtspunkt eine signifikante Wirksamkeit in separaten Phase-IIa-Studien bei Patienten mit gastro-ösophagealer Reflux-Krankheit (GERD) und bei Patienten mit Migräne. Die Ergebnisse einer weiteren klinischen Studie von ADX10059 in Phase II a zur Behandlung von akuten Angstzuständen werden zum Jahresende 2007 erwartet.

Die Forschungskapazitäten von Addex erfuhren ihre Wertschätzung durch eine wissenschaftliche Kooperation mit Ortho-McNeill, einem Unternehmen von Johnson & Johnson. Das Abkommen umfasst die Entdeckung und die Entwicklung von allosterischen Modulatoren des metabotropischen Glutamat-Rezeptors 2 (mGluR2).

Im Mai 2007 führte Addex den Börsengang an der Schweizer Börse SWX durch. Die Einnahmen aus dem IPO beliefen sich auf 137 Mio. Schweizer Franken (US \$ 11 Mio. / € 83 Mio.). Der Börsengang war das größte IPO eines europäischen Biotech-Unternehmens innerhalb der vergangenen drei Jahre.

Kontakt

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