

COMMUNIQUE DE PRESSE

Addex : Une Formulation de l'ADX10059 mieux Tolérée Diminue les Reflux Acides

- **Un deuxième essai positif montrant que l'inhibition du mGluR5 diminue les reflux acides chez l'homme**
- **Effets secondaires diminués de façon spectaculaire avec cette formulation**
- **Possibilité d'un dosage deux fois par jour par voie orale**
- **Doses sélectionnées pour les essais de Phase IIb**
- **Essais de Phase IIb pour le RGO et la migraine commençant au T4 2008**

Genève, Suisse, le 10 septembre 2008 – Addex Pharmaceuticals (SWX:ADXN) annonce des résultats cliniques montrant que la formulation à libération retardée de l'ADX10059 a amélioré son potentiel commercial. La tolérance a été améliorée de manière spectaculaire tout en obtenant une diminution statistiquement significative des reflux gastro-œsophagiens pour la seconde fois chez l'homme. La nouvelle formulation, qui sera utilisée pour des études de phase IIb, a une durée d'action plus longue et autorise l'administration d'une dose seulement deux fois par jour. Les tests cliniques de phase IIb portant sur le RGO et la prophylaxie de la migraine commenceront au cours du quatrième trimestre 2008. L'ADX10059 est parmi les premiers d'une nouvelle classe de modulateurs allostériques négatifs (NAM) agissant sur le récepteur métabotropique du glutamate de type 5 (mGluR5).

Vincent Mutel, Directeur Général, déclare : « Ces résultats montrent que la forme galénique de l'ADX10059 a fortement amélioré son potentiel commercial. Le fait que l'ADX10059 soit prometteur dans plusieurs indications, dont le RGO, la migraine et peut être la maladie de Parkinson, augmente ses chances d'atteindre le marché, accroissant ainsi son intérêt tout en atténuant les risques liés à son développement. »

Le Directeur des Affaires Médicales, Dr Charlotte Keywood, précise : « Nous sommes ravis d'avoir développé une nouvelle formulation qui nous donne une très bonne tolérance, ainsi que la possibilité d'une prise seulement deux fois par jour. L'impact sur le reflux observé dans cette étude, associé aux précédentes données cliniques obtenues chez les patients souffrant de RGO en phase IIa, est encourageant quant à la probabilité de pouvoir démontrer un effet clinique en phase IIb. »

Le Professeur Frank Zerbib, chef du service d'hépatogastro-entérologie au CHU de Bordeaux ajoute : « En utilisant un repas « refluxogène » pour augmenter le nombre de reflux chez des sujets sains, il a été montré que l'administration répétée ADX10059 était capable de réduire tous les types de reflux. Ces résultats confirment que les récepteurs mGluR5 représentent une cible pertinente pour le traitement du RGO. »

En 2007, bien que l'ingrédient pharmaceutique actif (IPA) ADX10059 en capsules, sans formulation galénique, ait démontré des effets cliniques statistiquement significatifs au cours d'essais préalables séparés de Phase IIa pour traiter le reflux gastro-œsophagien (RGO) et la migraine, la tolérance observée était sous-optimale, même si les paramètres d'évaluation de l'innocuité n'ont pas été affectés.

L'Etude ADX10059-104 était un essai de Phase I en deux parties réalisé sur 36 sujets sains.

La première partie était un essai croisé à trois permutations d'une dose unique chez 12 sujets, au cours duquel la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérance de deux formulations à libération modifiée de 250 mg d'ADX10059 étaient comparées à l'IPA original en capsules de 250mg utilisé en Phase IIa.

La deuxième partie était une étude comparative contre placebo, en double aveugle, à doses multiples croissantes portant sur la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérance de trois doses différentes (50mg, 125mg et 250mg) de la formulation à libération modifiée administrée deux fois par jour pendant 6 jours. Afin de déterminer précisément la gamme de dosage optimal pour les études de Phase IIb, l'effet pharmacodynamique de chaque dose a été évalué à l'aide d'un modèle clinique du RGO, un test de provocation de reflux, qui implique la mesure d'épisodes de reflux en utilisant une sonde d'impédance pour le pH gastro-œsophagien chez des sujets sains après un repas copieux riche en graisses.

Les critères principaux de l'Etude 104 ont été atteints.

Au cours de la première phase, la formulation à libération modifiée a été absorbée à une vitesse réduite tout en maintenant l'exposition totale obtenue avec l'IPA original en capsules. Aucun effet indésirable n'a été observé avec la formulation sélectionnée en Phase IIb. En revanche, 7 des 12 sujets recevant l'IPA original en capsules de 250mg ont présenté des effets secondaires comme des vertiges, des sensations d'ivresse ou des rougeurs.

Au cours de la deuxième phase de l'étude, des effets globalement liés au traitement, statistiquement significatifs et proportionnels à la dose ont été observés au cours du test de provocation de reflux en ce qui concerne le taux d'exposition acide totale ($p = 0,0483$) ainsi que le nombre d'épisodes de reflux acides légers après le repas ($p = 0,0411$) par rapport au placebo.

De plus, des effets statistiquement significatifs ($p < 0,05$) ont été constatés avec la dose de 125 mg d'ADX10059 par rapport au placebo concernant le reflux mesuré par impédance, le reflux légèrement acide, le taux d'exposition acide et le taux d'exposition au bol alimentaire. Des résultats statistiquement significatifs ($p < 0,05$) ont été aussi obtenus pour diverses mesures pharmacodynamiques avec la dose de 250 mg par rapport au placebo. Enfin, des diminutions de certains paramètres mesurant le reflux étaient apparentes pour le groupe ayant pris la dose de 50mg par rapport au groupe placebo mais elles n'étaient pas statistiquement significatives.

L'étude ADX10059-105 était une étude de Phase I croisée à trois permutations réalisée sur 15 sujets sains portant sur l'interaction d'une seule administration de 250mg de la formulation à libération modifiée de l'ADX10059 avec des aliments et un inhibiteur de la pompe à protons, l'ésoméprazole. Les données de l'étude 105 montrent que ni les aliments, ni l'ésoméprazole n'ont modifié de façon significative l'absorption de l'ADX10059.

Les caractéristiques pharmacocinétiques observées dans les Etudes 104 et 105 confirment une exposition satisfaisante au médicament avec une administration deux fois par jour. Comme dans les études précédentes, aucun des paramètres d'innocuité n'ont été affectés par l'ADX10059.

Conférence téléphonique & webcast

Titre : Résultats cliniques des études 104 et 105 portant sur ADX10059

Date : 10 septembre 2008
Heure : 16h00 CET
Numéros : +41 91 610 56 00 (Europe)
d'accès : +44 207 107 0611 (UK)
+1 866 291 4166 (USA)

Le webcast en direct avec les diapositives, ainsi que l'enregistrement de la conférence et sa transcription, seront disponibles sur www.addexpharma.com.

A propos d'Addex

Addex Pharmaceuticals découvre et développe des modulateurs allostériques pour la santé humaine. Les modulateurs allostériques représentent une classe émergente de petite molécules thérapeutiques à administrer par voie orale qui, nous l'espérons, apporteront aux patients de meilleurs résultats que les médicaments conventionnels. La plupart des médicaments commercialisés se fixent sur les récepteurs à l'endroit où se fixent les activateurs naturels de l'organisme (c'est-à-dire les ligands endogènes), de façon spécifique sur une partie clé de la structure de chaque récepteur appelée le « site active ». En bref, la plupart des médicaments doivent entrer en concurrence et déplacer les ligands endogènes pour occuper le site actif. Par contre, les modulateurs allostériques agissent de manière non-compétitive car ils se fixent sur les récepteurs et modifient leur fonction même si le ligand endogène est déjà fixé au récepteur. De plus, par conséquent, les modulateurs allostériques ne sont pas limités à simplement activer ou désactiver un récepteur, comme le sont la plupart des médicaments. Au contraire, ils agissent plutôt comme un variateur, permettant de maîtriser le degré d'activation ou de désactivation, tout en donnant à l'organisme la possibilité de conserver le contrôle sur le déclenchement de l'activation du récepteur. De plus, l'approche allostérique laisse généralement une certaine liberté d'action – même sur des cibles bien connues, validées cliniquement – parce que la propriété intellectuelle autour de la chimie allostérique et des sites allostériques des récepteurs est le plus souvent non exploitée.

La plateforme de découverte et de développement de modulation allostérique d'Addex a en outre été validée par trois accords séparés de collaboration ou de licence sur des produits conclus avec Merck & Co., Inc. et Johnson & Johnson ainsi que par des investissements de Roche Ventures et de SR One, la branche d'investissement de capital risque de GlaxoSmithKline.

Contacts

Chris Maggos
Responsable des Relations Investisseurs & Communications
+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 or mGluR5 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 or mGluR5 will achieve any particular levels of revenue (if any) in the future. In particular, management's expectations regarding allosteric modulators of mGluR4, mGluR2 or mGluR5 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.