

## Pressemitteilung

# Addex: Eine besser verträgliche Formulierung von ADX10059 vermindert Reflux-Krankheit

- **Zweite Studie, die eine Verminderung der Reflux-Krankheit beim Menschen durch Hemmung von mGluR5 zeigt**
- **Drastische Verringerung von Nebenwirkungen durch Formulierung**
- **Oral verabreichte Dosierung zweimal pro Tag ist erreicht**
- **Dosierungen für Phase IIb Studien bestimmt**
- **Beginn mit Phase IIb Studien in GERD und Migräne Studien sind für 4Q08 vorgesehen**

**Genf, Schweiz, 10 September 2008** – Addex Pharmaceuticals (SWX:ADXN) gab klinische Resultate bekannt, die zeigen, dass die veränderte Verabreichungsform von ADX10059 dessen Marktpotential erhöht hat. Die Verträglichkeit wurde drastisch verbessert, während gleichzeitig zum zweiten Mal für dieses Produkt in klinischen Studien eine statistisch signifikante Verminderung der gastroösophagealen Reflux Erkrankung (GERD) erreicht wurde. Die neue Formulierung ist geeignet für länger dauernde Phase IIb GERD und Migräne Prophylaxe Studien, deren Beginn fürs vierte Quartal 2008 geplant ist. ADX10059 ist der erste Wirkstoff seiner Art von negativ allosterischen Modulatoren (NAM) des metabotropischen Glutamat-Rezeptors 5 (mGluR5).

Vincent Mutel, CEO, sagte: „Diese Daten zeigen, dass die Formulierung von ADX10059 sein Marktpotential in hohem Masse erhöht hat. Die Tatsache, dass ADX10059 Potential zur therapeutischen Verwendung für mehrere Indikationen hat, einschliesslich GERD, Migräne und möglicherweise Parkinson, erhöhen seine Chancen zur erfolgreichen Markteinführung und dadurch seine Attraktivität und reduzieren die Risiken in der Entwicklung.

Dr. Charlotte Keywood, Chief Medical Officer, sagte: „Wir sind erfreut, eine neuartige Formulierung entwickelt zu haben, die bei zweimaliger oraler Verabreichung pro Tag sehr gut verträglich ist. Zusammen mit früheren klinischen Studien, die in GERD Patienten durchgeführt wurden, ist die Wirkung auf die Reflux-Krankheit mit Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit, auch eine klinische Wirkung in der Phase IIb erzielen zu können, ermutigend.

Professor Frank Zerib, Leiter der Gastroenterologie-Abteilung am Universitätsspital Bordeaux und führender GERD Experte, fügte hinzu: „Bei Verabreichung einer Rückfluss induzierenden Mahlzeit wurde in asymptomatischen Probanden gezeigt, dass ADX10059 das Auftreten von allen Typen – sowohl sauren als auch schwach sauren – gastroösophagealen Rückflusses verringert. Diese Resultate bestätigen, dass mGluR5 ein geeignetes therapeutisches Ziel für die Behandlung von GERD darstellt“

Obwohl der nicht formulierte aktive pharmazeutische Wirkstoff (API) ADX10059 in Kapseln klinische und statistisch signifikante Wirkung in getrennten Phase IIa Studien für GERD and Migräne erzielte, war die Verträglichkeit suboptimal, dies obwohl die Parameter im Monitoring der Sicherheitsaspekte unbeeinträchtigt waren.

**Studie ADX10059-104** war eine zweiteilige Phase I Studie mit 36 gesunden Probanden.

Der erste Teil war eine dreiarmlige cross-over Studie mit einer Einzelapplikation in 12 Probanden. In dieser Studie wurden Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von zwei neuen Abgabeformulierungen des Wirkstoffs ADX10059 250 mg mit den ursprünglichen mit 250 mg API gefüllten Kapseln, die in Phase IIa verwendet wurden, verglichen.

Der zweite Teil war eine Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit multiplen, steigenden Dosen um die Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Sicherheit von drei unterschiedlichen Dosierungen (50mg, 125mg, 250mg) der veränderten Verabreichungsformulierung zweimal pro Tag verabreicht während 6 Tagen zu testen. Um die Wahl des optimalen Dosierungsbereichs für die Phase IIb Studien zu erleichtern, wurde die pharmakodynamische Wirksamkeit jeder Dosis mit Hilfe eines klinischen Modells der Refluxösophagitis (GERD) bestimmt. Das klinische GERD Modell, ein Reflux-Provokationstest, beinhaltet die Messung von Refluxepisoden durch pH Impedanz nach Verzehr einer grossen, hochfetthaltigen Mahlzeit.

Die Primärzielsetzungen der Studie 104 wurden erreicht.

Im ersten Teil wurde die veränderte Verabreichungsformulierung zu einer tieferen Rate absorbiert, während die Gesamtexposition, die von den ursprünglichen mit 250 mg API gefüllten Kapseln erreicht wurde, beibehalten wurde. Es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet mit den Formulierungen, die für die Phase IIb Tests ausgewählt wurden. Im Gegensatz dazu erlitten sieben der 12 Probanden, welche die ursprüngliche ADX10059 250mg API in Kapseln nahmen, unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel, ein Gefühl von Trunkenheit oder Gesichtsrötung.

Im zweiten Teil wurden statistisch signifikante dosierungs-abhängige Behandlungseffekte während des Reflux- Provokationstests für den Prozentanteil der Säure-Exposition ( $p=0.0483$ ) und für die post-prandiale Zahl der schwachen Refluxepisoden ( $p=0.0411$ ) im Vergleich zu Placebo beobachtet.

Zusätzlich wurden statistisch signifikante Effekte ( $p<0.05$ ) für die ADX10059 125mg Dosis verglichen mit Placebo beobachtet für Impedanz gemessenen Reflux, schwachen Reflux, prozentuale Säure-Exposition, und prozentuale Bolus-Exposition. Statistisch signifikante Ergebnisse ( $p<0.05$ ) wurden für verschiedene pharmakodynamische Werte mit der 250 mg Dosis verglichen mit Placebo beobachtet. Ein Rückgang in einigen Reflux Parametern wurde ersichtlich für die 50mg Gruppe verglichen mit Placebo. Diese erreichten jedoch keine Signifikanz.

**Studie ADX10059-105** war eine Phase I dreiarmlige cross-over Studie der Interaktion einer einmaligen Dosis 250mg der veränderten Verabreichungsformulierung ADX10059 mit Nahrung und mit dem Protonenpumpe-Inhibitor Esomeprazole in 15 gesunden Probanden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass weder Nahrung noch Esomeprazole die Absorption von ADX10059 signifikant veränderten.

Die Pharmakokinetik, welche in Studien 104 and 105 beobachtet wurde, bestätigt die zufriedenstellende Exposition des Wirkstoffs mit einer zweimal täglich oral verabreichten Dosierung. Wie in allen vorausgegangenen Studien waren die Parameter des Sicherheitsmonitorings durch ADX10059 nicht tangiert.

#### **Conference Call & Webcast**

Title: ADX10059 Studies 104 & 105 Clinical Results  
Date: 10 September 2008  
Time: 16:00 CET  
Dial-in numbers: +41 91 610 56 00 (Switzerland)  
+44 207 107 0611 (UK)  
+1 866 291 4166 (USA)

#### **Über Addex**

Addex Pharmaceuticals erforscht und entwickelt allosterische Modulatoren, eine aufkommende Klasse von niedrigmolekularen Wirkstoffen. Die allosterische Modulation könnte im Vergleich zu den klassischen orthosterischen Agonisten oder Antagonisten verfeinerte Möglichkeiten bieten, um die biologische Signaltransduktion zu normalisieren. Allosterisch bedeutet von seinem griechischen Ursprung wörtlich übersetzt „auf der anderen Seite befindlich“. Damit kommt zum Ausdruck, dass allosterische Modulatoren Rezeptoren an Stellen binden, welche sich von den Bindungsstellen der klassischen niedrigmolekularen orthosterischen Agonisten und Antagonisten unterscheiden.

Das Addex Forschungs- und Entwicklungsprogramm für allosterische Modulatoren hat durch die Zusammenarbeit mit Merck & Co., Inc. sowie Johnson & Johnson zusätzliche Anerkennung erhalten.

#### **Contacts**

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

#### **Disclaimer**

The foregoing release may contain 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, future economic performance or prospects, and, by their very nature, involve inherent risks and uncertainties, both general and specific, whether known or unknown, and/or any other factor that may

materially differ from the plans, objectives, expectations, estimates and intentions expressed or implied in such forward-looking statements. Such may in particular cause actual results with allosteric modulators of mGluR2, mGluR4, mGluR5, mGluR7 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 mGluR2, mGluR4, mGluR5, mGluR7 will be approved for sale in any market or by any regulatory authority. Nor can there be any guarantee that allosteric modulators of mGluR2, mGluR4, mGluR5, mGluR7 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 mGluR2, mGluR4, mGluR5, mGluR7 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 Ltd 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, except as may be required by applicable laws.