

Addex lance l'essai clinique de Phase IIa du Dipraglurant-IR pour le traitement de la dyskinésie induite par la L-dopa dans la maladie de Parkinson (MP-DIL)

- Mécanisme d'action validé cliniquement pour la MP-DIL
- Deuxième modulateur allostérique d'Addex débutant un essai de Phase IIa ce trimestre
- Etude financée en partie par la Fondation Michael J. Fox pour la Recherche contre la maladie de Parkinson

Genève, Suisse, 31 Mars – Addex Pharmaceuticals (SIX:ADXN), le laboratoire spécialisé en modulation allostérique, a annoncé aujourd'hui le lancement de l'essai clinique de Phase IIa pour le dipraglurant chez des patients souffrant de dyskinésie induite par la L-dopa dans la maladie de Parkinson ; la dyskinésie induite par la L-dopa est un trouble moteur débilisant engendré par l'administration à long terme de traitements contenant de la L-dopa, thérapie standard de référence pour la maladie de Parkinson. L'étude conduite en parallèle aux Etats-Unis et en Europe est financée en partie par une subvention de la Fondation Michael J. Fox pour la Recherche contre la maladie de Parkinson. Les résultats sont attendus au cours du premier semestre 2012.

Le dipraglurant (l'ADX48621) est un modulateur allostérique négatif (MAN) du récepteur métabotropique 5 du glutamate (mGluR5). Une formulation à libération immédiate du dipraglurant (appelée dipraglurant-IR), qui a un profil pharmacocinétique similaire à celui de la L-Dopa à libération immédiate, a passé de façon satisfaisante les tests de Phase I en terme d'innocuité, de tolérabilité et pharmacocinétique.

"Cette étude de Phase IIa du dipraglurant dans la MP-DIL est le second essai clinique impliquant un modulateur allostérique d'Addex à commencer en 2011. Nous avons annoncé récemment que notre partenaire Ortho-McNeil-Janssen a déjà débuté les tests de Phase IIa de l'ADX71149, un MAP du mGluR2, pour le traitement de la schizophrénie. Ces progrès significatifs renforcent la validation de l'approche allostérique," a déclaré Vincent Mutel, PDG d'Addex.

"Nous pensons que l'inhibition du mGluR5 représente une approche prometteuse pour soulager les effets secondaires handicapants de la L-Dopa, qui sont ressentis par la majorité des Parkinsoniens au fur et à mesure que la maladie progresse", a déclaré Todd Sherer, chef de programme à la Fondation Michael J. Fox pour la Recherche contre la maladie de Parkinson. "Nous suivons le développement thérapeutique du mGluR5 depuis 2005 et sommes ravis que ce domaine ait fait une telle avancée, au point que l'inhibiteur dipraglurant-IR soit maintenant prêt pour les tests cliniques. "

L'ADX48621-201 est une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée avec placebo, pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité du dipraglurant-IR chez 72 patients Parkinsoniens souffrant de dyskinésie induite par la L-dopa (DIL). Le placebo ou le dipraglurant (de 50 mg q.d. à 100 mg t.d.s.) sera administré en complément de 3 des doses journalières de L-dopa sur 4 semaines. L'objectif principal de l'étude est l'innocuité et la tolérabilité, le second objectif l'analyse de l'efficacité, impliquant des observateurs d'indices d'intensité de DIL, l'échelle des mouvements involontaires anormaux (AIMS) et des échelles d'évaluation de la maladie de Parkinson pour patient et médecin, dont l'Échelle d'évaluation unifiée pour la maladie de Parkinson (UPDRS).

Le dipraglurant-IR est une formulation à libération immédiate avec un profil pharmacocinétique similaire à celui de la L-Dopa à libération immédiate. Le dipraglurant est le premier candidat médicament, dont les essais pré cliniques ont rapporté la réduction des deux symptômes majeurs de la MP-DIL, la chorée (mouvements rapides et incontrôlés) et la dystonie (contractions et contorsions).

Le dipraglurant-ER, formulation à libération prolongée et à action plus longue du dipraglurant, est en cours de développement pour le traitement de la dystonie chez les non Parkinsoniens. Cette indication apparaît comme une variété de conditions distinctes soit d'origine primaire (par exemple héréditaire) soit secondaire (provoquée par les médicaments ou autre). On considère que les mécanismes biologiques sous-jacents, contribuant à l'apparition de certaines de ces formes de dystonie, sont similaires aux mécanismes dans la MP-DIL. Le dipraglurant-ER aura un profil pharmacocinétique plus approprié pour les indications qui nécessitent un traitement à action plus longue avec seulement une ou deux prises par jour. Les essais de

Phase I de dipraglurant-ER commenceront au cours du deuxième semestre de 2011. Les essais de Phase IIa du dipraglurant-ER devraient commencer en 2012.

L'inhibition du mGluR5 diminue la production de signaux induits par le neurotransmetteur glutamate. La perte de cellules productrices de dopamine, observée comme conséquence de la maladie de Parkinson, entraîne une stimulation glutaminergique excessive dans la voie striato-pallidale. Les mGluR5 sont présents en abondance dans le striatum et l'inhibition du mGluR5 pourrait fournir une option de traitement novateur et complémentaire pour la maladie de Parkinson et de la dyskinesie induite par la L-dopa dans la maladie de Parkinson. La recherche a en effet montré que l'ADX48621 et autres inhibiteurs du mGluR5 ont diminué la DIL et avaient des effets antiparkinsoniens chez l'animal atteint de MP ou MP-DIL. En outre, deux petites études cliniques ont déjà montré que l'inhibiteur du mGluR5, soit l'AFQ056, avait réduit les symptômes de DIL chez des humains atteints de MP-DIL*. Le mécanisme d'inhibition du mGluR5 a également été validé pour d'autres indications, comprenant le syndrome de l'X fragile, la douleur, l'anxiété, la dépression et le reflux gastro-œsophagien (RGO), toutes ces indications ayant reçu une validation clinique utilisant des inhibiteurs mGluR5.

*<http://www.novctrd.com>

Addex Pharmaceuticals (www.addexpharma.com) découvre et développe des modulateurs allostériques utiles pour la santé humaine. La société utilise sa plateforme technologique exclusive pour cibler des récepteurs de surface cellulaire au potentiel thérapeutique reconnu dans le traitement de maladies du système nerveux central, de troubles métaboliques ou de pathologies inflammatoires. Deux essais cliniques de Phase IIa sont en cours pour deux produits phares : le dipraglurant (l'ADX48621) et l'ADX71149. Le Dipraglurant est un modulateur allostérique négatif (MAN) du mGluR5, qui est testé actuellement dans la dyskinesie induite par la L-dopa dans la maladie de Parkinson (MP-DIL). L'ADX71149, modulateur allostérique positif (MAP) du mGluR2, est testé actuellement pour le traitement de la schizophrénie par notre partenaire Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals Inc. Parallèlement, deux programmes en phase pré clinique sont sous licence avec Merck & Co. Inc. : l'un sur les MAP du mGluR4 pour le traitement de la maladie de Parkinson et un autre sur les MAP du mGluR5 pour le traitement de la schizophrénie. Parmi les autres programmes en phase pré clinique figurent : un MAN du récepteur de l'hormone folliculostimulante (FSHR), pour le traitement de l'endométriose et de l'hyperplasie bénigne de la prostate ; un MAN du mGluR2 pour le traitement de la maladie d'Alzheimer ; et un MAP du récepteur GABA-B pour le traitement de la douleur chronique, du syndrome de l'X fragile, de l'incontinence urinaire et du reflux gastro-œsophagien. Enfin les programmes de recherche et développement sur le diabète et l'inflammation comprennent les MAP du GLP-1R, MAN du IL-1R1 et MAN du TNFR1.

Chris Maggos
Business Development & Communication
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.