

16. Oktober 2007

Für weitere Informationen:

Jörn Aldag
Vorstandsvorsitzender

+49.(0)40.560 81-242
+49.(0)40.560 81-333 Fax
joern.aldag@evotec.com

Anne Hennecke
Senior Vice President,
Investor Relations &
Corporate Communications

+49.(0)40.560 81-286
+49.(0)40.560 81-333 Fax
anne.hennecke@evotec.com

Evotec AG
Schnackenburgallee 114
22525 Hamburg
Germany
www.evotec.com

Evotec berichtet positive Ergebnisse zu den wesentlichen Endpunkten ihrer Phase-II-Studie mit EVT 201 an älteren Patienten mit Schlafstörungen und Schläfrigkeit am Tag

- **Statistische Signifikanz für primäre und wichtige sekundäre Endpunkte in beiden Dosierungsstufen**
- **Daten bestätigen robuste Ergebnisse der ersten Phase-II-Studie an Erwachsenen hinsichtlich Einschlafzeit und Durchschlafdauer**

Hamburg, Deutschland | Oxford, England – Evotec AG (Deutsche Börse: EVT) gab heute positive Ergebnisse zu den wesentlichen Endpunkten (Top-Line-Ergebnisse) ihrer zweiten klinischen Phase-II-Studie mit EVT 201 bekannt. Die Studie wurde an älteren Patienten durchgeführt, die primär an Schlaflosigkeit sowie an Schläfrigkeit am Tag litten. Die Ergebnisse basieren auf der zuvor spezifizierten „Intention-to-treat-Analyse“ aller 149 in die Studie aufgenommenen Patienten.

Die Studie zeigte für beide Dosierungen von EVT 201 statistisch hoch signifikante Verbesserungen gegenüber Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts, der mittels polysomnographischer (PSG) Untersuchungen bestimmten Gesamtschlafdauer („*Total Sleep Time*“, TST). Im Vergleich zu Placebo stieg die Gesamtschlafdauer im Mittel um 30,9 Min. (9%) nach Gabe von 1,5 mg EVT 201 und um 56,4 Min. (17%) nach Gabe von 2,5 mg EVT 201 ($p=0,0001$ bzw. $p<0,0001$).

Signifikante Verbesserungen wurden auch für wichtige, ebenfalls mit PSG bestimmte sekundäre Endpunkte beobachtet, darunter die Wachzeit nach dem ersten Einschlafen („*Wake After Sleep Onset*“, WASO) und die Dauer bis zum Einsetzen eines anhaltenden Schlafs („*Latency to Persistent Sleep*“, LPS). Obwohl die Studie nicht dafür ausgelegt war, zeigte die 2,5 mg Dosierung darüber hinaus einen signifikanten Effekt auf die gesamte Wachzeit („*Total Wake Time*“, TWT) während der zweiten Nachthälfte. Das lässt darauf schließen, dass EVT 201 sehr wirksam darin ist, den Schlaf über die gesamte Nacht aufrecht zu erhalten. Diese Schlussfolgerung wird gestützt durch die stündliche Analyse der Gesamtwachzeit. Die Behandlung mit EVT 201 führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Gesamt-Wachzeit für alle Stunden der Nacht mit Ausnahme der Stunde 7.

Bei der Studie handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie im Parallelgruppen-Design zur Bestimmung der Wirksamkeit von EVT 201 in den Dosierungen 1,5 mg und 2,5 mg an sieben aufeinander folgenden Nächten. Die Studie wurde unter Verwendung objektiver und subjektiver Kriterien in 20 Schlaflabors in den USA durchgeführt. PSG-Daten wurden in den Nächten 1, 6 und 7 erhoben; die Ergebnisse stellen

den Mittelwert der Daten aus diesen drei Nächten dar.

Die Tabelle zeigt die Ergebnisse für den primären und für wichtige sekundäre PSG-basierte Endpunkte.

Parameter n=149	Placebo	EVT 201 1,5 mg	EVT 201 2,5 mg
Errechnete mittlere TST (min) / % Veränderung gegenüber Placebo	338,6	369,5 / 9% p=0,0001	395 / 17% p=<0,0001
Errechnete mittlere WASO (min) / % Veränderung gegenüber Placebo	101,4	86,2 / 15% p=0,0140	65,3 / 36% p=<0,0001
Errechnete mittlere LPS (min) / % Veränderung gegenüber Placebo	46,5	30,5 / 34% p=0,0091	26,5 / 43% p=0,0014

Darüber hinaus ergab die PSG-Analyse, dass EVT 201 die Schlafarchitektur grundsätzlich erhalten hat.

Diese PSG-Ergebnisse wurden gestützt durch die von den Patienten berichteten subjektiven Werte für Gesamtschlafdauer („*subjective Total Sleep Time*“, *sTST*), für die Zeit bis zum Einschlafen („*subjective Sleep Onset Latency*“, *sSOL*) sowie für die Wachzeit nach dem ersten Einschlafen („*subjective Wake after Sleep Onset*“, *sWASO*).

Die Patienten berichteten in jeder Nacht über eine verbesserte Schlafqualität und 30 Minuten nach Erwachen (etwa 9 Stunden nach Dosierung) über keine Nachwirkungen.

Ein weiteres Element des Studiendesigns war die Ermittlung der Leistungsfähigkeit am Tag 8. Dazu gehörte der Multiple Schlaflatenz-Test („*Multiple Sleep Latency Test*“, *MSLT*), ein objektiver Test zur Ermittlung der Schläfrigkeit am Tag. Erste Analysen zeigten, dass EVT 201 über den gesamten Tagesverlauf in beiden Dosierungen gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Verbesserung im MSLT führte – ein Hinweis darauf, dass Patienten nach der Behandlung mit EVT 201 tagsüber weniger schläfrig waren.

Die Leistungsfähigkeit am Tag wurde darüber hinaus anhand weiterer objektiver Tests ermittelt, und zwar durch den „*Rey Auditory Verbal Learning Test*“ (*RAVLT*), einen Test zur Ermittlung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses, und den Psychomotorischen Vigilanz-Test („*Psychomotor Vigilance Task*“, *PVT*), einen Test zur Ermittlung der anhaltenden Aufmerksamkeit und Reaktionszeit. Zusätzlich wurde die Leistungsfähigkeit am Tag subjektiv mit Hilfe der Karolinska Schläfrigkeitsskala („*Karolinska Sleepiness Scale*“, *KSS*) bestimmt. Erste Analysen zeigten, dass es zwischen den mit EVT 201 und Placebo behandelten Probanden insgesamt keinen signifikanten

Unterschied gab. Diese Endpunkte werden noch detaillierter analysiert.

EVT 201 wurde gut vertragen. Es traten während der Studie keine schwer wiegenden Nebenwirkungen auf. Die berichteten Nebenwirkungen waren überwiegend leicht und selten. Am häufigsten wurde über Schwindel, Kopfschmerz und Schläfrigkeit berichtet. Eine Übersicht findet sich in der u. a. Tabelle.

Berichtete Nebenwirkungen	Placebo (n=44)	EVT 201 1,5 mg (n=53)	EVT 201 2,5 mg (n=52)
Schwindel	0	5,7%	9,6%
Kopfschmerz	0	9,4%	5,8%
Schläfrigkeit	2,3%	1,9%	11,5%

Zwischen beiden Dosierungen von EVT 201 und Placebo wurden hinsichtlich des Benzodiazepin-Entzugsfragebogens keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die Wirkung von EVT 201 auf Einschlafzeit und Durchschlafdauer, die bereits an Erwachsenen in der Studie 2004 beobachtet wurde. Sie zeigen ebenfalls, dass die gleichen Dosierungen (1,5 mg bzw. 2,5 mg EVT 201) auch bei älteren Patienten wirken und keine signifikanten Nachwirkungen am Folgetag hervorrufen.

Die weitere Analyse der verbleibenden sekundären und exploratorischen Endpunkte ist noch nicht abgeschlossen.

„Wir freuen uns sehr, dass diese Ergebnisse bei älteren Patienten, die unter Schlafstörungen leiden, erneut das exzellente Profil von EVT 201 als potenzielles Schlafmittel bestätigen, das Patienten hilft schnell einzuschlafen, die Nacht über gut durchzuschlafen und am nächsten Morgen aufzuwachen, ohne Nachwirkungen zu verspüren und mit dem Gefühl wirklich gut geschlafen zu haben,“ **sagte Dr. John Kemp, Chief Research & Development Officer, Evotec AG.** „Mit seinem Wirkmechanismus als partiell-positiver allosterischer Modulator von GABA_A-Rezeptoren eröffnet EVT 201 einen neuen Weg zur Behandlung der Schlaflosigkeit. Da das GABA_A-System sehr gut verstanden ist, ist das Risiko unerwarteter Nebenwirkungen deutlich geringer als bei vollständig neuen Wirkmechanismen.“

Jörn Aldag, Vorstandsvorsitzender der Evotec AG, kommentierte: „Die positiven Ergebnisse dieser zweiten klinischen Phase-II-Studie mit EVT 201 sind um so erfreulicher, als es diesmal um ältere Patienten ging, die mit heute verfügbaren Schlafmitteln oft nur unzureichend behandelt werden können. Die Bestätigung der Ergebnisse unserer früheren Phase-II-Studie an Erwachsenen belegt eindeutig, dass EVT 201 sich zur Behandlung von

Schlafstörungen erwachsener und älterer Patienten eignet. Wir glauben, dass EVT 201 auf Basis dieser Daten jetzt sehr attraktiv für potenzielle Partner ist.“

„Wir verfügen jetzt über zwei Datenpakete, die sehr eindeutig zeigen, dass EVT 201 bei erwachsenen und bei älteren Patienten das gleiche Profil besitzt – deutliche Effekte auf die Einschlafzeit und Durchschlafdauer mit nur minimalen Nachwirkungen am Folgetag. Das ist für einen Arzneimittelkandidaten in diesem Entwicklungsstadium außergewöhnlich gut“, **fügte Dr. Tim Tasker, Executive Vice President Clinical Development der Evotec AG hinzu.** „Die Ergebnisse zeigen zudem, dass ältere Patienten, die unter Schlaflosigkeit während der Nacht und Schläfrigkeit am Tag leiden, gemessen mit dem objektiven MSLT-Test nach sieben Tagen Behandlung tagsüber deutlich weniger schläfrig waren. Die Größe dieses Effekts war klinisch signifikant und wurde bisher in keiner der neueren Studien mit Schlafmittelkandidaten gezeigt. Dieses viel versprechende Top-line-Ergebnis wird nun im Rahmen der weiteren Analyse der 2005-Daten im Detail untersucht.“

Hauptprüfarzt Dr. James Walsh, Executive Director des Sleep Medicine and Research Center, St. John’s Mercy Medical Center, Chesterfield, Missouri, USA sagte: „In dieser zweiten Phase II-Studie mit EVT 201 konnten wir bei älteren Patienten mit der gleichen Dosierung die gleiche deutliche Wirksamkeit erzielen wie zuvor in der ersten Phase II-Studie bei Erwachsenen. Es ist hoch interessant, dass die schlaf fördernden Effekte, die wir während der gesamten Nacht beobachten, und das nachweisbare Ausbleiben signifikanter Nachwirkungen am Folgetag dazu führen, dass die Verbesserung des Schlafs mit einer deutlich verbesserten Wachheit während des Tages einhergeht. Diese Kombination verleiht EVT 201 ein sehr attraktives Profil als Schlafmittel, das die Symptome der Schlaflosigkeit bei älteren Patienten sowohl bei Nacht als auch bei Tag reduziert.“

R+D-Update in London Webcast-Präsentation und Telefonkonferenz

Evotec wird heute um 14.00 Uhr deutscher Zeit im Rahmen eines R+D-Updates in London Details zu dieser positiven Phase-II-Studie präsentieren. Das R+D-Update wird in englischer Sprache durchgeführt und live im Internet übertragen. Sie können die Vorträge auch per *Telefon* verfolgen. Dazu wählen Sie bitte:

In Europa:	+49.(0)69.5007 1308 (Deutschland) +44.(0)20.7806 1956 (UK)
In den USA:	+1.718.354 1388
Bestätigungscode:	2793143

Der Webcast wird auf unserer Website unter: www.evotec.com - Investors – Webcasts archiviert.

Weitere Informationen

Studiendesign

Diese in mehreren Forschungszentren in den USA durchgeführte Placebo-kontrollierte, Doppelblindstudie im Parallelgruppen-Design hatte zum Ziel, die Wirksamkeit von EVT 201 bei älteren Patienten, die unter primärer Schlaflosigkeit und Schläfrigkeit am Tage leiden, zu ermitteln. Zu den Einschlusskriterien der Studie gehörten: Alter ≥ 65 Jahre; eine vorliegende primäre Schlafstörung gemäß DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) IV; eine mittlere Gesamtschlafdauer („total sleep time“, TST) von 240 bis 410 Minuten, die während zwei aufeinander folgenden Nächten anhand polysomnographischer Untersuchungen bestimmt wurde; sowie ein mittlerer Wert von ≥ 4 und ≤ 16 im Multiplen Schlaf-Latenz-Test („Multiple Sleep Latency Test“, MSLT). Die Patienten wurden nach dem Losverfahren aufgeteilt, um während sieben aufeinander folgenden Nächten entweder 1,5 mg EVT 201, 2,5 mg EVT 201 oder Placebo zu erhalten. Polysomnographische Daten wurden an zwei Nächten während des Aufnahme-Screenings sowie während der Behandlung in den Nächten 1, 6 und 7 erhoben. Primärer Endpunkt der Studie war die Bestimmung der Gesamtschlafdauer („Total Sleep Time“, TST) anhand polysomnographischer Untersuchungen. Die sekundären Endpunkte umfassten zusätzliche, ebenfalls anhand polysomnographischer Untersuchungen bestimmte Werte wie Dauer bis zum Einsetzen eines anhaltenden Schlafs („Latency to Persistent Sleep“, LPS), die Wachzeit nach dem ersten Einschlafen („Wake After Sleep Onset“, WASO) und Auswirkungen auf die Schlafarchitektur. Zusätzlich wurden die subjektive Schlafqualität und –quantität ermittelt sowie der „Profile of Mood State“- (POMS)-Test durchgeführt. POMS beruht auf einem detaillierten Fragebogen und ist ein bewährtes Instrument zur Erfassung von Stimmungszuständen. Die Leistungsfähigkeit am Tag wurde objektiv mittels des Multiplen Schlaf-Latenz-Tests („Multiple Sleep Latency Test“, MSLT), mittels des Psychomotorischen Vigilanz-Tests („Psychomotor Vigilance Task“, PVT), einem Test zur Ermittlung der anhaltenden Aufmerksamkeit und Reaktionszeit, mittels des „Rey Auditory Verbal Learning Test“ (RAVLT), einem Test zur Ermittlung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses, sowie subjektiv mittels der Karolinska Schläfrigkeitsskala („Karolinska Sleepiness Scale“, KSS) bestimmt. Nachwirkungen am Folgetag wurden subjektiv 30 Minuten nach Erwachen anhand einer kategorischen Beurteilungsskala bestimmt. Zur Beurteilung der Unbedenklichkeit wurden Nebenwirkungen und Labordaten erhoben sowie der Benzodiazepin-Entzugsfragebogen eingesetzt.

Über EVT 201

EVT 201 ist ein partiell-positiver allosterischer Modulator (pPAM) von GABA_A-Rezeptoren. Mit Wirkung auf den GABA_A-Rezeptor adressiert er den Goldstandard-Mechanismus für die Behandlung von Schlafstörungen, über den mehr als 90% der gegenwärtig vermarkteten Schlafmittel wirken. EVT 201 hat jedoch aufgrund seiner nahezu idealen Halbwertszeit von 3 bis 4 Stunden und seiner Aktivität als partiell-positiver Modulator ein differenziertes präklinisches Profil und einen differenzierten Wirkmechanismus.

Die Ergebnisse der ersten Phase-II-Studie mit EVT 201 an erwachsenen Patienten, die unter primären Schlafstörungen leiden, waren hinsichtlich aller Aspekte, die bei der Behandlung von Schlafstörungen eine entscheidende Rolle spielen,

sehr positiv, d.h. bei der Verbesserung des Einschlaf- und Durchschlafverhaltens. Die Patienten haben nach dem Erwachen am nächsten Morgen keinerlei negative Nachwirkungen gespürt.

Zudem hat EVT 201 zuvor in zwei Phase-I/II-Wirksamkeitsstudien an gesunden Probanden mit induzierten Schlafstörungen die Wachzeit nach dem ersten Einschlafen signifikant reduziert und zugleich die Gesamtschlafdauer sowie die Erholungsqualität des Schlafes signifikant verbessert, ohne dass die Probanden am Folgetag Nachwirkungen spürten. Diese Studien wurden in einem Schlaflabor durchgeführt, in dem gesunde männliche Probanden die ganze Nacht hindurch mit aufgezeichnetem Straßenlärm von durchschnittlich 52 Dezibel beschallt und so Schlafstörungen induziert wurden. Dieses Studiendesign ist bereits zur Beurteilung mehrerer Schlafmittel, die gegenwärtig entwickelt oder schon vermarktet werden, zum Einsatz gekommen.

In präklinischen Studien hat EVT 201 keine Auffälligkeiten hinsichtlich Toleranzentwicklung und Abhängigkeit sowie keine Wechselwirkung mit Alkohol gezeigt.

Über Schlafstörungen

Guter und erholsamer Schlaf ist eine Grundvoraussetzung für Gesundheit und Leistungsfähigkeit. Patienten mit Schlafstörungen leiden an a) Einschlafstörungen; b) Durchschlafstörungen, d.h. häufigem Aufwachen in der Nacht mit Schwierigkeiten wieder einzuschlafen oder Aufwachen in den frühen Morgenstunden und c) nicht erholsamem Schlaf. Nach der Studie *Sleep in America Poll* aus dem Jahr 2005 waren bei 54% der erwachsenen Bevölkerung mindestens in einigen Nächten pro Woche Symptome von Schlafstörungen zu beobachten. Allerdings wird nur ein Bruchteil der Patienten diagnostiziert und ein noch kleinerer Teil verwendet Schlafhilfen. Der Markt für Schlafmittel wird in den wesentlichen geographischen Regionen im Jahr 2007 auf insgesamt 6,1 Mrd. US-Dollar geschätzt (Datamonitor, Pipeline Insight: Insomnia, April 2007). Ärzte betonen, dass ein ideales Schlafmittel die Fähigkeit haben sollte, das Einschlafen und Durchschlafen zu fördern **und** die Schlafqualität zu verbessern, ohne Nachwirkungen am Folgetag und ohne eine potenzielle Abhängigkeit hervorzurufen. Zu den wesentlichen Erfolgsfaktoren in dieser Indikation gehören eine Verbesserung des Durchschlafverhaltens und wirksamere Behandlungsmöglichkeiten für die ältere Bevölkerung. Es wird erwartet, dass der Markteintritt neuer Medikamente mit differenzierten Profilen hinsichtlich Dosierung, Wirkungsweise und klinischen Eigenschaften das Wachstum des Marktes beschleunigen wird.

Über Evotec AG

Evotec ist ein führendes Unternehmen der Wirkstoffforschung und -entwicklung. In eigenen Forschungsprogrammen und in Forschungskooperationen generiert das Unternehmen hochwertige Forschungsergebnisse für seine Partner aus der Pharma- und Biotechnologieindustrie.

In den eigenen Forschungsprogrammen hat sich Evotec auf die Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems spezialisiert. Evotec verfügt über drei Programme in der klinischen Entwicklung: EVT 201, ein partiell-positiver allosterischer Modulator (pPAM) des GABA_A-Rezeptors zur Behandlung von Schlafstörungen; EVT 101, ein Subtyp spezifischer NMDA-Rezeptor-Antagonist zur potenziellen Behandlung der Alzheimer'schen Erkrankung und/oder Schmerzen; und EVT 302, ein MAO-B-Inhibitor für die Unterstützung der Raucherentwöhnung.

Am 19. September 2007 hat Evotec die Unterzeichnung eines Vertrages bekannt gegeben, in deren Rahmen Evotec Renovis, ein biopharmazeutisches Unternehmen mit Sitz in San Francisco, Kalifornien, übernehmen wird. Renovis ist speziali-

siert auf die Erforschung und Entwicklung von Medikamenten, die sich gegen Indikationen mit großem medizinischem Bedarf in den Bereichen Schmerz und Entzündungskrankheiten richten. www.evotec.com

Vorausschauende Aussagen

Diese Mitteilung enthält bestimmte vorausschauende Angaben, die Risiken und Unsicherheiten beinhalten. Derartige vorausschauende Aussagen beinhalten u. a., aber nicht ausschließlich, Aussagen über den erwarteten Nutzen von Evotecs Produkten; die erwarteten Zeitpläne und Ergebnisse von Evotecs klinischen und präklinischen Programmen sowie andere Aussagen, die keine historischen Fakten darstellen. Evotec warnt die Leser, dass jede Information, die sich auf die Zukunft bezieht, keine Garantie zukünftig eintretender Erfüllung darstellt und dass tatsächliche Ergebnisse erheblich von denen abweichen können, die in dieser vorausschauenden Information enthalten sind. Dies ist das Ergebnis aus Risiken und Unsicherheiten in Bezug auf: die Notwendigkeit, sich an wichtige technologische Veränderungen anzupassen; Nutzung und Sicherung geistigen Eigentums sowie anderen ökonomischen, geschäftlichen und/oder Wettbewerbsfaktoren; und dem Einfluss von Wechselkursschwankungen auf internationale Geschäftsbeziehungen.

Die vorstehend aufgeführte Liste von Risiken erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Evotec übernimmt ausdrücklich keine Verpflichtung, vorausschauende Aussagen hinsichtlich geänderter Erwartungen der Parteien oder hinsichtlich neuer Ereignisse, Bedingungen oder Umstände, auf denen diese Aussagen beruhen, öffentlich zu aktualisieren oder zu revidieren.

Zusätzliche Informationen

Renovis hat am 24. September 2007 einen aktuellen Form 8-K-Bericht bei der Securities and Exchange Commission eingereicht, der in der Anlage die Vereinbarung und den Plan des Zusammenschlusses von Evotec und Renovis enthält. Evotec beabsichtigt, einen Antrag auf Registrierung von Wertpapieren gem. Form F-4 bei der Securities and Exchange Commission im Zusammenhang mit der Transaktion einzureichen. Evotec und Renovis beabsichtigen, in diesem Zusammenhang auch einen gemeinsamen Emissionsprospekt als Teil des Antrags auf Registrierung von Wertpapieren gem. Form F-4 an die Aktionäre von Renovis zu versenden. Dieses Dokument enthält wichtige Informationen über die Transaktion und sollte sorgfältig gelesen werden, bevor eine Entscheidung in Bezug auf das Umtauschangebot getroffen wird. Investoren und Aktieninhaber werden kostenlose Kopien dieses Dokuments sowie eventuell weitere durch Evotec oder Renovis eingereichte oder bereit gestellte Dokumente über die Website der Securities and Exchange Commission unter www.sec.gov erhalten können. Kostenlose Kopien dieser Dokumente sind auch erhältlich von Evotec, bei Senden einer Anfrage an Evotec Investor Relations, Schnackenburgallee 114, 22525 Hamburg oder von Renovis, bei Senden einer Anfrage an Renovis, Two Corporate Drive, South San Francisco, California 94080.

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Dokumenten reicht Renovis jährliche, vierteljährliche und laufende Finanzberichte, sog. proxy statements und andere Informationen bei der Securities and Exchange Commission ein bzw. stellt diese bereit. Sie können alle Berichte, Statements oder andere Informationen, die von Renovis eingereicht oder bereit gestellt wurden, im Public Reference Room der SEC, Station Place, 100 F Street, N.E., Washington, D.C 20549, einsehen und kopieren. Sie können Kopien dieser Dokumente anfordern, indem Sie an die SEC schreiben und eine Gebühr für die Kosten der Kopien entrichten. Weitere Informationen zum Be-



Pressemitteilung

trieb des Public Reference Room erhalten Sie bei der SEC unter der Nummer 1-800-SEC-0330. Die SEC-Akten von Renovis sind auch öffentlich verfügbar auf der Website der SEC unter www.sec.gov, oder auf ihrer Website unter www.renovis.com.