

5. September 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 Details ihrer positiven Phase-II-Wirksamkeitsstudie mit EVT 201 gegen Schlafstörungen

- Sehr robuste Ergebnisse hinsichtlich der Hauptprobleme von Patienten mit Schlafstörungen, d.h. Einschlaf- und Durchschlafzeit
- Evotec wird die Details in einer Telefonkonferenz heute um 11.00 Uhr deutscher Zeit direkt vom worldsleep07 Kongress in Australien vorstellen

Hamburg, Deutschland | Oxford, England – Evotec AG (Deutsche Börse: EVT) gab heute auf dem worldsleep07 Kongress in Cairns, Australien, die Details zu den Ergebnissen ihrer ersten klinischen Phase-II-Studie mit EVT 201 an Patienten, die unter primären Schlafstörungen leiden, bekannt. EVT 201 ist ein partiell-positiver allosterischer Modulator (pPAM) von GABA_A-Rezeptoren. Die Doppelblind-Studie im Cross-Over-Design wurde mittels polysomnographischer Untersuchungen mit zwei Dosierungen von EVT 201 (1,5 mg und 2,5 mg) und Placebo an 67 Patienten in Schlafzentren in den USA durchgeführt. Nach Veröffentlichung der Ergebnisse zu den wesentlichen Endpunkten der Studie in einer Pressemitteilung am 4. Juni 2007 gibt Evotec hiermit die detaillierten Ergebnisse der Studie bekannt.

Die detaillierte Analyse hat gezeigt, dass die Studie hinsichtlich aller Endpunkte sogar ein noch höheres statistisches Signifikanzniveau erreichte als zunächst angedeutet. Die zuvor spezifizierte „Intention-to-treat-Analyse“ hat gezeigt, dass die beiden co-primären Endpunkte Gesamtschlafdauer („Total Sleep Time“, TST) und Wachzeit nach dem ersten Einschlafen („Wake After Sleep Onset“, WASO) in beiden Dosierungsstufen mit einer statistischen Signifikanz von $p < 0,0001$ gegenüber Placebo erreicht wurden.

Statistisch hoch signifikante und klinisch bedeutsame Effekte wurden auch hinsichtlich der Dauer bis zum Einsetzen eines anhaltenden Schlafs („Latency to Persistent Sleep“, LPS) und der Gesamtschlafdauer (TST) in der zweiten Nachthälfte erzielt. Dies deutet darauf hin, dass EVT 201 eine starke Wirkung sowohl auf das Einschlaf- als auch auf das Durchschlafverhalten hat. Zusätzlich zu diesen objektiven Messdaten aus polysomnographischen Untersuchungen fanden sich bei beiden Dosierungsstufen hoch signifikante Verbesserungen der subjektiv empfundenen Schlafqualität.

Am folgenden Morgen ist kein subjektives Empfinden von dämpfenden Nachwirkungen berichtet worden. Der so genannte Digital Symbol Substitution Test (DSST) zeigte eine kleine, aber klinisch nicht bedeutsame Veränderung am Folgetag (9 Stunden nach Einnahme).

Die Polysomnographie-Analyse zeigte darüber hinaus, dass EVT 201 anders als viele Benzodiazepin-Vollagonisten keinen negativen Einfluss auf die Schlafarchitektur hatte.

Wie in allen vorigen klinischen Studien erwies sich EVT 201 in beiden Dosierungsstufen als sicher und gut verträglich. Es gab keine Berichte über schwer wiegende oder unerwartete Nebenwirkungen.

Die unten stehende Tabelle zeigt die erzielten Ergebnisse für die jeweiligen primären und für wesentliche sekundäre Endpunkte:

Parameter N=67	Placebo	EVT 201 1,5 mg	EVT 201 2,5 mg
Errechnete mittlere WASO (min)	63,9	47,2 (26%) p<0,0001	38,2 (40%) p<0,0001
Errechnete mittlere TST (min)	379	412 (9%) p<0,0001	424 (12%) p<0,0001
Errechnete mittlere LPS (min)	42,3	25,2 (40%) p<0,0001	21,6 (49%) p<0,0001
Errechnete mittlere Gesamtwachzeit, 2. Nachthälfte (min)	42,9	32,1 (25%) p=0,0008	26,7 (38%) p<0,0001
Errechneter mittlerer "Slow Wave Sleep" (min)	29,7	30,4 (2,4%) NS	29,9 (0,7%) NS
Subjektive Schlafqualität (sehr gut/gut)	41,2 %	75,2% p<0,0001	78,7% p<0,0001
Errechneter mittlerer DSST (Anzahl korrekt)	58,5	56,2 p= 0,0028	54,3 p<0,0001
Subjektive Nachwirkungen (sehr wach/weitgehend wach in %)	52,6 %	57,6% NS	48,0% NS

Der große Effekt auf die Gesamtwachzeit („Total Wake Time“, TWT) in der zweiten Nachthälfte zeigt, dass EVT 201 sehr wirksam darin ist, den Schlaf über die gesamte Nacht aufrecht zu erhalten. Diese Beobachtung wird gestützt durch die stündliche Analyse der Gesamtwachzeit. Obwohl die Studie für eine solche Analyse nicht ausgelegt war, zeigt die durch EVT 201 hervorgerufene Reduktion der Gesamtwachzeit für alle Stunden der Nacht statistische Signifikanz mit Ausnahme für die 7. Stunde, die jedoch statistischer Signifikanz sehr nahe kam (p= 0,058).

Dr. John Kemp, Chief Research & Development Officer, Evotec AG, kommentierte die Ergebnisse: „Ich bin von den Ergebnissen dieser Phase-II-Wirksamkeitsstudie sehr begeistert. Die Größe des Effekts auf die Durchschlafzeit erscheint robuster als mit anderen Wirkstoffen in ähnlichen Cross-Over-Studien. Insbesondere sind uns keine ähnlichen Studien bekannt, die mit einer derartigen statistischen Signifikanz Effekte auf die Gesamtwachzeit in der zweiten Nachthälfte und die Gesamtwachzeit bezogen auf jede Nachtstunde erzielt haben.“

Jörn Aldag, Vorstandsvorsitzender der Evotec AG, sagte: „Obwohl vorhandene Schlafmittel bestimmte Aspekte der Schlaflosigkeit behandeln, gibt es noch kein Medikament, das alle Bedürfnisse von Patienten mit

Schlafstörungen befriedigt. In unserer Studie hat sich EVT 201 hinsichtlich aller Hauptprobleme von schlaflosen Menschen mit extrem beeindruckenden Ergebnissen bewährt. Dazu zählen insbesondere die Einschlaf- und Durchschlafdauer. Bemerkenswert ist auch, dass die Patienten gleichzeitig am nächsten Morgen subjektiv keine Nachwirkungen, so genannte Hang-over-Effekte, empfinden. Wir glauben, dass EVT 201 damit ein sehr vorteilhaftes Wirkungsprofil gegenüber derzeit verfügbaren Schlafmitteln besitzt, einschließlich solcher, die sich zurzeit in der Spätphase der klinischen Entwicklung befinden.“

Hauptprüfartz Dr. James Walsh, Executive Director des Sleep Medicine and Research Center, St. John's Mercy Medical Center, Chesterfield, Missouri, USA, sagte: „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. Dies in Kombination mit den robusten Ergebnissen dieser Studie, besonders im Hinblick auf das Durchschlafverhalten, lässt das Medikament als sehr viel versprechend für Patienten mit Schlafstörungen erscheinen.

Evotec führt derzeit eine zweite klinische Phase-II-Studie zur weiteren Differenzierung von EVT 201 in älteren Patienten durch, die unter primären Schlafstörungen leiden. Die Eckdaten zu den wesentlichen Endpunkten dieser Studie werden voraussichtlich im Oktober 2007 bekannt gegeben.

Webcast-Präsentation und Telefonkonferenz

Evotec wird heute um 11.00 Uhr deutscher Zeit eine Telefonkonferenz in englischer Sprache durchführen. Dr. John Kemp, Chief Research & Development Officer, und Dr. Tim Tasker, Executive Vice President, Clinical Development, werden Ihnen die Details der positiven Phase-II-Studie präsentieren.

Einwahlnummern:

Australien	+61 (2) 8223 9234
Deutschland	+49 (69) 9897 2631
Großbritannien	+44 (20) 7138 0814
Schweiz	+41 (44) 800 9659
USA	+1 (718) 354 1157
Webcast	www.evotec.com

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

Weitere Informationen

Studiendesign

Diese in mehreren Forschungszentren in den USA durchgeführte Doppelblind-Studie im Cross-Over-Design sollte die Wirksamkeit von EVT 201 an 67 Patienten bestimmen, die primär an Schlafstörungen leiden. Zu den Auswahlkriterien für eine mögliche Teilnahme von Patienten an der Studie gehörten: Den Patienten wurden primäre Schlafstörungen gemäß DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) IV diagnostiziert; mittlere LPS > 20 Minuten, mittlere WASO \geq 40 Minuten, mittlere TST 240-420 Minuten. Diese Daten wurden während zwei aufeinander folgenden Nächten mittels polysomnographischer Untersuchungen bestimmt. Jeder der Teilnehmer erhielt dann während der Studie in zufälliger Reihenfolge zwei Dosierungen von EVT 201 sowie Placebo für jeweils zwei aufeinander folgende Nächte. Zwischen den Verabreichungen der jeweiligen Dosierungen lagen immer jeweils 5 bis 12 Tage.

Die primären Endpunkte dieser Studie waren die Bestimmung der Wachzeit nach dem ersten Einschlafen („Wake After Sleep Onset“, WASO) und der Gesamtschlafdauer („Total Sleep Time“, TST) mittels polysomnographischer Untersuchungen. Die sekundären Endpunkte umfassten zusätzliche Messparameter wie die Dauer bis zum Einsetzen eines anhaltenden Schlafs, die Häufigkeit des Erwachens sowie Effekte auf die Architektur des Schlafs. Darüber hinaus wurden die Einschätzungen der Patienten hinsichtlich Schlafqualität und -quantität untersucht. Nachwirkungen wurden anhand des so genannten Digit Symbol Substitution Test (DSST) und einer Patientenbewertung bestimmt. Analysen zur Arzneimittelsicherheit beinhalteten die Bestimmung der Nebenwirkungen sowie Labordaten.

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 zu den wesentlichen Endpunkten der ersten Phase-II-Studie mit EVT 201 waren hinsichtlich aller Aspekte, die bei der Behandlung von Schlafstörungen eine entscheidende Rolle spielen, d.h. der Verbesserung des Einschlaf- und Durchschlafverhaltens, sehr positiv, und die Patienten haben nach dem Erwachen am nächsten Morgen keinerlei Hang-over-Effekte 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 sind 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 einige Nächte 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 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.

www.evotec.com