

<https://www.tevapharm.com/news-and-media/latest-news/teva-and-modag-announce-licensing-collaboration-for-neurodegenerative-disease-drug-candidate/>

Teva et MODAG annoncent une collaboration sous licence pour un candidat-médicament contre les maladies neurodégénératives

2021-10-26

La petite molécule candidate Anle138b cible la modification de la maladie pour l'atrophie multi-systématisée et d'autres troubles neurologiques

TEL AVIV & WENDELSHEIM, Allemagne--(BUSINESS WIRE)--Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE et TASE : TEVA) et MODAG GmbH ont annoncé aujourd'hui une collaboration stratégique sur l'octroi de licence et le développement exclusifs au niveau mondial du composé principal de MODAG anle138b et d'un composé apparenté, série433.

Anle138b cible les oligomères pathologiques d'alpha-synucléine et est en cours d'évaluation chez des patients atteints de maladies neurodégénératives pour une modification potentielle de la maladie. Selon les termes de l'accord et en attendant l'autorisation réglementaire, Teva recevra une licence mondiale exclusive pour développer, fabriquer et commercialiser anle138b et sery433. Les sociétés développeront conjointement les composés pour les indications de l'atrophie multi-systématisée (AMS) et de la maladie de Parkinson (PD) sur la base d'études cliniques à un stade précoce, et envisageront d'explorer d'autres indications basées sur les résultats cliniques.

Une étude de phase 1 (NCT04208152) examinant anle138b chez des volontaires sains achevée en juillet 2020 a démontré un profil bénéfice-risque favorable à tous les niveaux de dose tout en atteignant des niveaux plasmatiques plus élevés que ceux requis pour une efficacité thérapeutique totale dans les modèles animaux. Anle138b a été initialement développé pour des patients atteints d'AMS et de MP et a le potentiel d'être appliqué à d'autres troubles neurodégénératifs, tels que la maladie d'Alzheimer. Un essai clinique de phase 1b (NCT04685265) évaluant l'innocuité du composé, ainsi que les mesures d'efficacité chez les patients vivant avec la MP, est actuellement en cours.

« Avec la solide base de Teva en neurosciences et notre expertise interne en neurologie et en psychiatrie, cet accord de licence et de collaboration ajoute un nouveau composé prometteur à notre pipeline à un stade précoce en tant que traitement possible des maladies orphelines pour la population croissante de patients vivant avec une atrophie multi-systématisée, ainsi qu'une option potentielle pour les patients vivant avec la maladie de Parkinson », a déclaré Hafrun Fridriksdottir, vice-président exécutif, R&D mondial. « Chez Teva, nous sommes ravis de collaborer avec l'équipe MODAG et attendons avec impatience les développements futurs alors que nous continuons à suivre la science et à explorer des indications supplémentaires pour les deux composés partenaires. »

Le Dr Matthias, PDG de MODAG, a ajouté : « *Nous sommes ravis de nous associer et de travailler aux côtés de Teva, une organisation qui possède une vaste expertise de longue date dans le développement de produits thérapeutiques. En plus du soutien précédent que nous avons reçu de Michael J. Fox-Foundation et du Cure Parkinson's Trust, ce partenariat souligne davantage le potentiel accru de nos principaux candidats à faire ce qu'aucun médicament n'est actuellement capable de faire : bloquer la progression des synucléinopathies. Sur la base de nos résultats préliminaires notables, nous attendons avec impatience la poursuite du développement de l'anle138b aux côtés de Teva pour aider les patients atteints de maladies neurodégénératives actuellement incurables, notamment l'AMS, la MP et la maladie d'Alzheimer. Avec l'introduction des médicaments à petites molécules, nous ouvrons un nouveau chapitre dans la lutte contre les maladies neurodégénératives et avons l'opportunité d'améliorer la vie de millions de patients de manière déterminante.* »

L'atrophie multi-systématisée

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative rare classée cliniquement comme « parkinsonisme atypique » et appartient au groupe des synucléinopathies. L'AMS est caractérisée histopathologiquement par des dépôts anormaux de la protéine α -synucléine, principalement dans les cellules oligodendrogiales (inclusions cytoplasmiques gliales) et également dans certaines cellules nerveuses. Typiquement, il existe un dysfonctionnement du système nerveux autonome, c'est-à-dire des troubles de la fonction vésicale, de la fonction érectile, de la mobilité intestinale ou de la régulation de la pression artérielle en combinaison avec un trouble du mouvement. Le trouble du mouvement se manifeste souvent soit par des symptômes de type parkinsonien, soit par une perturbation de la fonction cérébelleuse, telle qu'une ataxie, des problèmes de démarche et d'élocution. Aux États-Unis, dans l'UE et au Japon, l'AMS affecte environ 40 000 personnes (prévalence de 4 pour 100 000), avec environ 6 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (incidence de 0,6 pour 100 000). L'espérance de vie après le diagnostic est d'environ 7 à 10 ans. En raison du nombre relativement faible de patients affectés et du manque de traitement efficace, l'AMS se qualifie pour le statut de médicament orphelin, permettant un chemin de développement plus court. Ce besoin médical non satisfait de modification de la maladie est le moteur du développement de nouvelles thérapies qui pourraient potentiellement avoir un impact sur la vie des patients.

À propos de Teva

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE et TASE : TEVA) développe et produit des médicaments pour améliorer la vie des gens depuis plus d'un siècle. Nous sommes un leader mondial des médicaments génériques et de spécialité avec un portefeuille composé de plus de 3 500 produits dans presque tous les domaines thérapeutiques. Environ 200 millions de personnes dans le monde prennent un médicament Teva chaque jour et sont desservies par l'une des chaînes d'approvisionnement les plus importantes et les plus complexes de l'industrie pharmaceutique. En plus de notre présence établie dans les génériques, nous avons des activités de recherche et d'exploitation innovantes importantes soutenant notre portefeuille croissant de produits de spécialité et biopharmaceutiques. En savoir plus sur www.tevapharm.com .

À propos de MODAG

MODAG, une société de biotechnologie allemande privée, se concentre sur la recherche et le développement de thérapies et de diagnostics pour les maladies neurodégénératives. L'approche innovante de MODAG offre une combinaison unique de diagnostic précoce et de thérapies modificatrices ciblées de la maladie pour les troubles neurologiques graves. Les collaborations de MODAG avec les institutions de recherche américaines et européennes de premier plan, combinées à l'expertise interdisciplinaire de recherche et développement de ses fondateurs et de son équipe de direction, offrent des conditions idéales pour une mise en œuvre accélérée des applications cliniques. S'appuyant sur un vaste portefeuille de composés actifs brevetés, MODAG développe un nouveau modulateur d'oligomères pour le MSA, la MP et d'autres synucléinopathies telles que la maladie d'Alzheimer, dans le but de fournir de nouveaux médicaments de première classe ayant le potentiel d'arrêter la progression de la maladie. Pour plus d'informations, voir www.modag.net.

Teva and MODAG Announce Licensing Collaboration for Neurodegenerative Disease Drug Candidate

- October 26, 2021

Small molecule candidate Anle138b targets disease modification for multiple system atrophy and other neurological disorders

TEL AVIV & WENDELSHEIM, Germany--(BUSINESS WIRE)-- Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE and TASE: TEVA) and MODAG GmbH today announced a strategic collaboration on the exclusive worldwide licensing and development of MODAG's lead compound anle138b and a related compound, sery433.

[Anle138b](#) targets pathological alpha-synuclein oligomers and is being evaluated in patients with neurodegenerative diseases for potential disease modification. Under the terms of the agreement and pending regulatory clearance, Teva will receive an exclusive global license to develop, manufacture and commercialize anle138b and sery433. The companies will jointly develop the compounds for the multiple system atrophy (MSA) and Parkinson's disease (PD) indications based on early-stage clinical studies, and consider exploring additional indications based on clinical outcomes.

A Phase 1 ([NCT04208152](#)) study examining anle138b in healthy volunteers [completed in July 2020](#) demonstrated favorable benefit-risk profile at all dose levels while achieving higher plasma levels than those required for full therapeutic efficacy in animal models. Anle138b was initially developed in patients with MSA and PD and has the potential to be applied to other neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease. A Phase 1b (NCT04685265) clinical trial evaluating the safety of the compound, as well as efficacy measures in patients living with PD, is currently being conducted.

“With Teva’s strong foundation in neuroscience and our in-house expertise in neurology and psychiatry, this licensing and collaboration agreement adds a promising new compound to our early-stage pipeline as a possible orphan disease treatment for the growing patient population living with multiple system atrophy, as well as a potential option for patients living with Parkinson’s disease,” said Hafrun Fridriksdottir, Executive Vice President, Global R&D. “We at Teva are excited about collaborating with the MODAG team and look forward to future developments as we continue to follow the science and explore additional indications for both partnered compounds.”

Dr. Matthias, CEO of MODAG added, “We are pleased to partner and work alongside Teva, an organization that has longstanding, extensive expertise in the development of therapeutics. In addition to the previous support we have received from the Michael J. Fox-Foundation and the Cure Parkinson’s Trust, this partnership further underscores the heightened potential of our lead candidates to do what no drug is currently capable of: blocking the progression of synucleinopathies. Building upon our notable preliminary results, we look forward to the continued development of anle138b alongside Teva to help patients living with currently untreatable neurodegenerative diseases, including MSA, PD and Alzheimer’s disease. With the introduction of small-molecule medication, we open a new chapter in the fight against neurodegenerative diseases and have the chance to improve the lives of millions of patients drastically.”

Multiple System Atrophy

Multiple system atrophy (MSA) is a rare neurodegenerative disorder classified clinically as “atypical parkinsonism” and belongs to the group of synucleinopathies. MSA is characterized histopathologically by abnormal deposits of the α -synuclein protein, mainly in oligodendroglial cells (glial cytoplasmic inclusions) and also in certain nerve cells. Typically, there is a dysfunction of the autonomic nervous system, i.e., disturbances of bladder function, erectile function, intestinal mobility, or the regulation of blood pressure in combination with a movement disorder. The movement disorder often presents with either Parkinson-like symptoms or a disturbance of cerebellar function, such as ataxia, gait and speech problems. In the US, EU, and Japan, MSA affects about 40,000 people (prevalence of 4 per 100,000), with about 6,000 new cases diagnosed each year (incidence of 0.6 per 100,000). Post-diagnosis life expectancy is about 7-10 years. Due to the relatively small number of affected patients and lack of effective therapy, MSA qualifies for orphan status, allowing a shorter development path. This unmet medical need for MSA disease modification is the driver to develop new therapies that could potentially impact the lives of patients.

About Teva

Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NYSE and TASE: TEVA) has been developing and producing medicines to improve people’s lives for more than a century. We are a global leader in generic and specialty medicines with a portfolio consisting of over 3,500 products in nearly every therapeutic area. Around 200 million people around the world take a Teva medicine every day, and are served by one of the largest and most complex supply chains in the pharmaceutical industry. Along with our established presence in generics, we have significant innovative research and operations supporting our growing portfolio of specialty and biopharmaceutical products. Learn more at www.tevapharm.com.

About MODAG

MODAG, a privately held German biotech company, is focused on the research and development of therapeutics and diagnostics for neurodegenerative diseases. MODAG's innovative approach offers a unique combination of early diagnosis and targeted disease-modifying therapies for severe neurological disorders. MODAG's collaborations with the top-tier US and European research institutions, combined with its founders and management team's interdisciplinary research and development expertise, provide ideal conditions for accelerated implementation of clinical applications. Built upon an extensive portfolio of patented active compounds, MODAG is developing a new oligomer modulator for MSA, PD and other synucleinopathies such as Alzheimer's disease, intending to deliver novel, first-in-class drugs with the potential to halt disease progression. For more information, see www.modag.net.

Cautionary Note Regarding Forward-Looking Statements

This press release contains forward-looking statements within the meaning of the Private Securities Litigation Reform Act of 1995, which are based on management's current beliefs and expectations and are subject to substantial risks and uncertainties, both known and unknown, that could cause our future results, performance or achievements to differ significantly from that expressed or implied by such forward-looking statements. You can identify these forward-looking statements by the use of words such as "should," "expect," "anticipate," "estimate," "target," "may," "project," "guidance," "intend," "plan," "believe" and other words and terms of similar meaning and expression in connection with any discussion of future operating or financial performance. Important factors that could cause or contribute to such differences include risks relating to; our ability to successfully compete in the marketplace, including our ability to develop and commercialize biopharmaceutical products, competition for our specialty products, including AUSTEDO®, AJOVY and COPAXONE®; our ability to achieve expected results from investments in our product pipeline, our ability to develop and commercialize additional pharmaceutical products, and the effectiveness of our patents and other measures to protect our intellectual property rights; our substantial indebtedness; our business and operations in general, including uncertainty regarding the COVID-19 pandemic and its impact on our business, financial condition, operations, cash flows, and liquidity and on the economy in general, our ability to successfully execute and maintain the activities and efforts related to the measures we have taken or may take in response to the COVID-19 pandemic and associated costs therewith, costs and delays resulting from the extensive pharmaceutical regulation to which we are subject or delays in governmental processing time due to travel and work restrictions caused by the COVID-19 pandemic; compliance, regulatory and litigation matters, including failure to comply with complex legal and regulatory environments; other financial and economic risks; and other factors discussed in our Annual Report on Form 10-K for the year ended December 31, 2020, including in the section captioned "Risk Factors." Forward-looking statements speak only as of the date on which they are made, and we assume no obligation to update or revise any forward-looking statements or other information contained herein, whether as a result of new information, future events or otherwise. You are cautioned not to put undue reliance on these forward-looking statements.

View source version on [businesswire.com](https://www.businesswire.com):

<https://www.businesswire.com/news/home/20211026006073/en/>

IR Contacts

United States

Kevin C. Mannix (215) 591-8912

Yael Ashman 972 (3) 914-8262

PR Contacts

United States

Kelley Dougherty (973) 658-0237

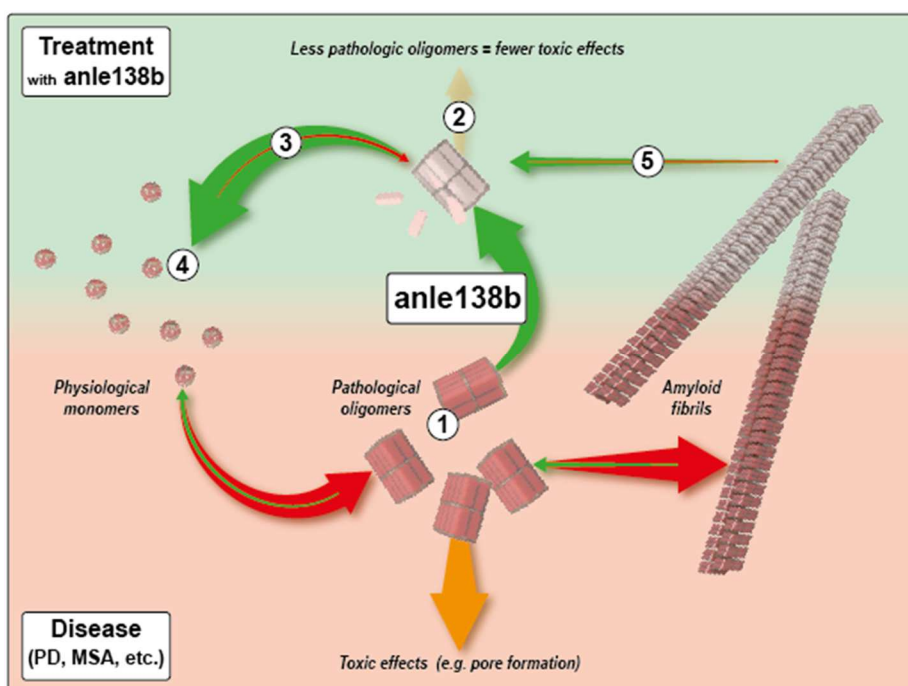
Yonatan Beker (973) 264 7378

Cibler les oligomères pathologiques spécifiques à la maladie

Certaines protéines comme l' α -synucléine peuvent former des agrégats amyloïdes fibrillaires spécifiques à la maladie. La voie de mauvais repliement/agrégation résultant en des fibrilles amyloïdes implique des espèces oligomères caractéristiques qui se sont avérées être les espèces de protéines toxiques les plus pertinentes. Ces oligomères pathologiques présentent des épitopes structuraux qui ne se trouvent pas dans les protéines physiologiquement repliées ou les assemblages de protéines physiologiques, fournissant une cible structurale spécifique pour anle138b, notre principal candidat.

Anle138b, est une petite molécule composée qui lie spécifiquement les structures oligomères toxiques de l' α -synucléine, la protéine d'agrégation centrale dans les troubles parkinsoniens. Grâce à la liaison, anle138b dissout les oligomères toxiques et empêche la formation de nouveaux oligomères, s'attaquant aux maladies fondamentales. Des études sur des modèles animaux précliniques dans la maladie de Parkinson et l'AMS ont démontré sa capacité d'arrêter la progression de la maladie et d'atténuer les symptômes in vivo, empêchant efficacement d'autres dommages en arrêtant l'accumulation d'agrégats de protéines pathologiques dans le cerveau. Contrairement aux anticorps, l'anle138b peut être administré par voie orale, passe efficacement la barrière hémato-encéphalique et cible directement les oligomères d' α -synucléine intracellulaires toxiques là où ils se forment.

Le mode d'action spécifique d'anle138b



1. Anle138b se lie à un épitope structural spécifique des oligomères spécifiques des pathologies avec une affinité nanomolaire. La liaison spécifique a été démontrée en utilisant la RMN, la fluorescence dépendante de la liaison et l'anle 138b tritié. Des calculs de dynamique moléculaire ont été utilisés pour obtenir une caractérisation structurale à résolution atomique du site de liaison.

2. La liaison d'anle138b à des oligomères pathologiques modifie la structure de ces oligomères et inhibe leurs propriétés neurotoxiques telles que la formation de pores pathologiques dans les membranes cellulaires.

3. Comme la liaison d'anle138b interfère avec la stabilité des structures oligomères pathologiques, elle provoque une

modulation des oligomères toxiques vers des oligomères et des monomères plus petits et non toxiques. Comme l'état mal replié est essentiellement stabilisé par des interactions protéine-protéine au sein de l'agrégat, le monomère reprend une conformation physiologique.

4. Il est important de noter que anle138b ne se lie pas au monomère et n'interfère donc pas avec la fonction physiologique du monomère.

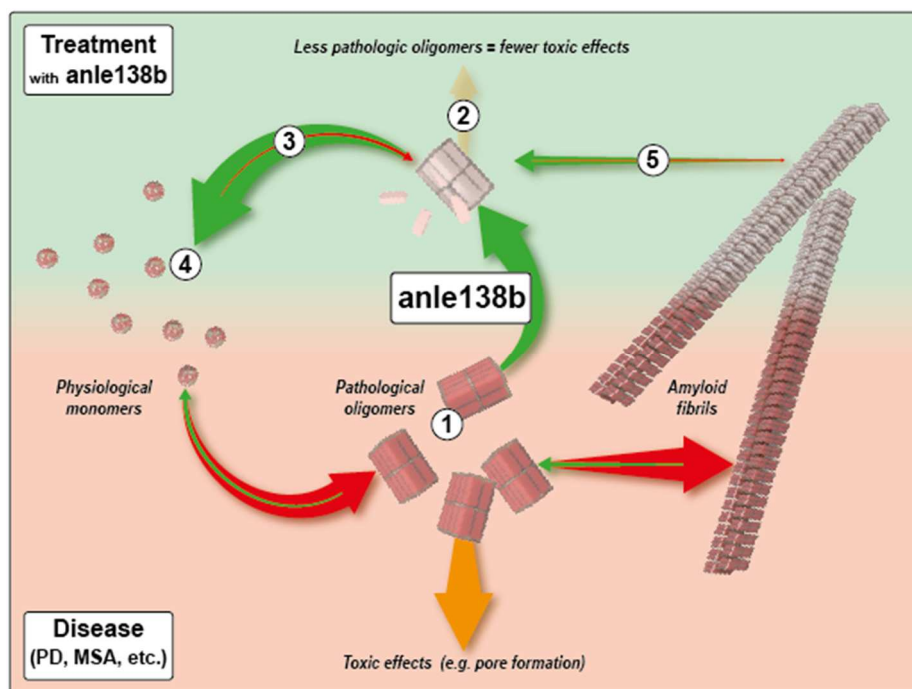
5. Comme anle138b épuise les oligomères pré-amyloïdes et altère la croissance des fibrilles, cela entraîne - en combinaison avec des mécanismes de clairance cellulaire - une réduction de la quantité de fibrilles amyloïdes déposées. Il est important de noter que anle138b n'est pas un « briseur de fibrilles ». Ceci est essentiel, car la fragmentation des fibrilles pourrait améliorer la propagation de type prion et la progression de la maladie en générant plus de particules capables de recruter des monomères par un mauvais repliement des modèles.

Targeting disease-specific pathological oligomers

Certain proteins including α -synuclein can form disease-specific fibrillar amyloid aggregates. The misfolding/aggregation pathway resulting in amyloid fibrils involves characteristic oligomer species which have been shown to be the most relevant toxic protein species. These pathological oligomers exhibit structural epitopes that are not found in physiologically folded proteins or physiological protein assemblies, providing a specific structural target for anle138b, our lead candidate.

Anle138b, is a small molecule compound that specifically binds toxic oligomeric structures of alpha-synuclein, the core aggregating protein in Parkinsonian disorders. Through the binding, anle138b dissolves toxic oligomers and prevents new oligomers from forming, addressing the diseases at the core. Pre-clinical animal model studies in Parkinson's disease and MSA have demonstrated the ability to halt disease progression and alleviate symptoms in vivo, effectively preventing further damage by stopping the accumulation of pathological protein aggregates in the brain. In contrast to antibodies, anle138b can be administered orally, efficiently passes the blood-brain-barrier, and directly targets toxic intracellular α -synuclein oligomers where they are formed.

Anle138b's distinct Mode of Action



1. Anle138b binds to a structural epitope specific for pathological disease-related oligomers with nanomolar affinity. The specific binding has been shown using NMR, binding-dependent fluorescence, and tritiated anle138b. Molecular dynamic calculations were used to obtain an atomic resolution structural characterization of the binding site.

2. Binding of anle138b to pathological oligomers alters the structure of these oligomers and inhibits their neurotoxic properties such as pathological pore formation in cellular membranes.
3. As binding of anle138b interferes with the stability of pathological oligomer structures, it causes a modulation of toxic oligomers towards smaller, non-toxic oligomers and monomers. As the misfolded state is essentially stabilized by protein-protein interactions within the aggregate, the monomer resumes a physiological conformation.
4. Importantly, anle138b does not bind to the monomer and therefore does not interfere with the physiological function of the monomer.
5. As anle138b depletes pre-amyloid oligomers and impairs fibril growth, this results - in combination with cellular clearance mechanisms - in a reduction of the amount of deposited amyloid fibrils. Importantly, anle138b is not a "fibril breaker". This is essential, as fibril fragmentation could enhance prion-like propagation and disease progression by generating more particles capable of recruiting monomers by templated misfolding.