



TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.



[www.tevapharm.com](http://www.tevapharm.com)

[www.activebiotech.com](http://www.activebiotech.com)

## NYA DATA SOM UTVÄRDERAR LAQUINIMOD FÖR BEHANDLING AV MULTIPEL SKLEROS UPPVISAR NERSKYDDANDE EFFEKTER

*Data presenteras på konferensen 26th European Committee for  
Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS)*

**Lund, Sverige och Jerusalem, Israel den 15 oktober, 2010** – Active Biotech (NASDAQ OMX NORDIC: ACTI) och Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (NASDAQ: TEVA) presenterar idag data, vilka ytterligare bekräftar laquinimods nervskyddande egenskaper i experimentella studier, på konferensen "26th European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis" (ECTRIMS) i Göteborg. Laquinimod är en substans under utveckling som tas en gång om dagen i tablettform för behandling av relapserande remitterande multipel skleros (RRMS).

Resultaten från ett flertal prekliniska studier som utvärderat laquinimods verkningsmekanism visar att:

- laquinimod återställer den rubbning av neurogena processer som kan uppstå i samband med kronisk inflammation i centrala nervsystemet (CNS) och är förenad med en signifikant minskning av demyelinisering och skador på nervfibrer
- laquinimod på olika sätt påverkar aktiviteten hos specifika immunceller genom att minska dess pro-inflammatoriska egenskaper och samtidigt öka produktionen av neurotrofa faktorer, kända för att vara involverade i skydd och reparation av nervtrådar
- behandling med laquinimod är förenad med en ökning av "Brain Derived Neurotrophic Factor" (BDNF), ett protein som har en nyckelroll i utveckling och underhåll av CNS.

"Resultaten adderar till den växande mängd data som redan finns kring laquinimods unika verkningsmekanism. Dessa studier av verkningsmekanismen talar för att laquinimod har potential att förebygga den demyelinisering som är förknippad med multipel skleros, och därför kan vara nervskyddande vid behandling av RRMS.", säger professor Ralf Gold, Department of Neurology, University of Bochum, St. Josef-Spital, Ruhr, Tyskland. "Forskning pågår för att vidare utvärdera laquinimod och vi ser fram emot ytterligare data, inkluderat de kommande resultaten från det kliniska utvecklingsprogrammet i fas III."

Laquinimod erhöll så kallad "Fast Track"-status (särskild läkemedelsstatus) från det amerikanska läkemedelsverket FDA i februari 2009. Två pågående globala kliniska fas III-studier, ALLEGRO och BRAVO, är fullt rekryterade och resultat väntas 2011.

## OM STUDIERNA

De studier som undersöker laquinimods verkningsmekanism, och som presenteras på ECTRIMS, innefattar:

- **[P885] Laquinimod prevents the inflammation-induced derangement of neurogenic niches in experimental autoimmune encephalomyelitis mice.**

Poster Session: Neuroprotection 2, October 15, 3:30pm-5:00pm CET (*F. Ruffini, A. Bergamaschi, C. Marinaro, R. De Ceglia, L. Muzio, R. Furlan, L. Hayardeny, G. Comi, G. Martino*)

○ To determine if laquinimod is capable of reverting non-cell autonomous dysfunction of endogenous neural stem cells following chronic inflammation within the central nervous system (CNS), C57Bl/6 mice were immunized with myelin oligodendrocytes glycoprotein (MOG) peptide 35-55 and treated subcutaneously (s.c.) with increasing doses of laquinimod (1, 5, 10 or 25 mg/kg laquinimod). At the end of the study (day 25 p.i.), CNS of EAE mice was collected for pathological and molecular studies. Pathological and molecular study results in mice with EAE suggest that treatment with 25 mg/kg of laquinimod administered after EAE onset resulted in a significant reduction in the percentage of demyelination and axonal damage as well in the number of inflammatory responses. An *in vivo* increase in cell proliferation was also observed.

- **[P881] Laquinimod ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis via BDNF-dependent mechanisms.**

Poster Session: Neuroprotection 2, October 15, 3:30pm-5:00pm CET (*J. Thöne, D. Lee, S. Seubert, L. Hayardeny, R. Linker, R. Gold*)

○ To further elucidate the mechanism of action of laquinimod and to examine its potential neuroprotective capacity via modulation of BDNF secretion, laquinimod was tested in myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) induced EAE experiments using mice at 6-8 weeks of age on C57Bl/6J background, and with a conditional deficiency for BDNF in T cells and monocytes (LLF mice). Histological analyses reveal that mice with BDNF deficiency, treated with laquinimod, had more severe experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), or animal model of MS progression, than mice not BDNF deficient, and actually experience an increase in BDNF levels. This suggests that the mechanism of action of laquinimod is BDNF dependent and may contribute to neuroprotection.

- **[P882] Differential activity of laquinimod on production of inflammatory molecules and neurotrophic factors by human microglia and macrophages.**

Poster Session: Neuroprotection 2, October 15<sup>th</sup>, 3:30pm-5:00pm CET (*C. Silva, J. Wang, M. Mishra, V.W. Yong*)

○ To determine whether laquinimod modulates the production of inflammatory molecules and growth factors by microglia and macrophages, the cells were isolated from the peripheral blood of healthy adult human volunteers and cultured from the brains of human fetal samples or from adult human surgical brain resections. Cytokines and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were measured by ELISA of cell-conditioned media and growth factor transcripts were determined using PCR of cellular extracts. Treatment with laquinimod reduces the expression of inflammatory responses by autoimmune microglia and in healthy human cells and increases production of the neuroprotective BDNF by threefold.

- **[P251] Laquinimod rescue therapy in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis.**

Poster Session: Experimental Models 1, October 14<sup>th</sup>, 2010, 3:30pm-5:00pm CET (*C. Wegner, R. Pfortner, W. Brück*)

○ To test whether laquinimod could improve EAE symptoms as a late-stage rescue therapy. The next goal was to assess if this late-stage treatment alters the extent of demyelination and inflammation in MOG induced EAE. Laquinimod rescue therapy given from days 30 to 60 improved clinical disease scores in the majority of animals in comparison to the control group. Findings indicate that late stage

therapy with laquinimod is effective in ameliorating the disease severity. Results indicate that laquinimod may have a role in future treatment of MS.

## **OM MULTIPLE SKLEROS**

Multipel skleros (MS) är den vanligaste orsaken till neurologiskt handikapp hos unga vuxna. Det uppskattas att över 400 000 personer lider av sjukdomen i USA och två miljoner personer världen över. MS är en gradvis tilltagande, demyeliniserande sjukdom i det centrala nervsystemet som drabbar hjärna, ryggmärg och synnerv. Demyeliniseringen innebär att den fettvävnad som skyddar nervändarna bryts ner.

## **OM LAQUINIMOD**

Laquinimod är en ny immunmodulerande substans, utvecklad som en oral behandling (1 tablett om dagen) av RRMS. Active Biotech utvecklade laquinimod och utlicensierade det till Teva Pharmaceutical Industries Ltd i juni 2004. Resultat från en klinisk fas IIb-studie i 306 patienter publicerades i den vetenskapliga tidskriften *The Lancet* i juni 2008. Studien visade att daglig oral behandling med 0,6 mg laquinimod signifikant minskade sjukdomsaktiviteten - mätt med magnetkamera (MRI) - med 51 procent uttryckt som medelvärde ( $p < 0.0001$ ) och 60 procent uttryckt som medianvärde ( $p = 0.01$ ) jämfört med placebo, i patienter med RRMS. Några enstaka övergående och dosberoende ökning av leverenzym, utan några påvisbara leverskador, noterades.

Två registreringsgrundande, globala fas III-studier av laquinimod för behandling av RRMS; ALLEGRO och BRAVO, är nära att slutföras. ALLEGRO, en 24-månaders multinationell, dubbelblind, placebokontrollerad studie, utformad för att utvärdera effekten, säkerheten och tolerabiliteten av laquinimod jämfört med placebo vid behandling av RRMS, inkluderar 1106 patienter. Data från denna studie förväntas under första kvartalet 2011. BRAVO, en multinationell, multicenter, randomiserad studie med parallella grupper är utformad för att utvärdera laquinimod jämfört med placebo, samt ge data kring nytta/riskprofilen för laquinimod jämfört med ett tillgängligt injicerbart läkemedel på marknaden idag, Avonex<sup>®</sup>. Denna studie omfattar 1332 patienter och kommer att avslutas tredje kvartalet 2011.

Utöver de pågående kliniska studierna i RRMS, är laquinimod för närvarande i kliniska fas II-studier för behandling av Crohns sjukdom och Lupus, samt studeras i andra autoimmuna sjukdomar.

## **OM TEVA**

Teva Pharmaceutical Industries Ltd (NASDAQ: TEVA) är ett ledande, globalt läkemedelsföretag engagerat i att öka tillgängligheten av högkvalitativ sjukvård genom att utveckla, producera och marknadsföra såväl generikaläkemedel som innovativa specialläkemedel och aktiva läkemedelsingredienser. Teva har huvudkontor i Israel och är världens största tillverkare av generikaläkemedel. Teva har en global produktportfölj med fler än 1250 molekyler och en direkt närvaro i cirka 60 länder. Tevas affärsområde för märkesprodukter fokuserar på neurologi, respiratoriska produkter och kvinnors hälsa samt biologiska läkemedel. Tevas ledande innovativa produkt, Copaxone<sup>®</sup>, är den mest förskrivna behandlingen för multipel skleros. Teva har fler än 40 000 anställda runt om i världen och uppnådde 2009 en försäljning om 13.9 miljarder dollar.

## **OM ACTIVE BIOTECH**

Active Biotech AB (NASDAQ OMX NORDIC: ACTI) är ett bioteknikföretag fokuserat på utveckling av läkemedel mot autoimmuna/inflammatoriska sjukdomar och cancer. De projekt som är i eller på väg in i registreringsgrundande fas är laquinimod, en substans i tablettform med unika immunmodulerande egenskaper, för behandling av multipel skleros, TASQ för prostatacancer samt ANYARA för målsökande terapi av i första hand njurcancer. Laquinimod är även i fas II klinisk utveckling för Crohns sjukdom och Lupus. Företaget har därutöver ytterligare två projekt i klinisk utveckling; 57-57 för SLE & Systemisk Skleros och RhuDex<sup>™</sup> för RA, båda i tablettform.

**Kontakt:****Teva**

<b>Investor Relations:</b> Elana Holzman <i>Teva Pharmaceutical Industries Ltd.</i> +972 (3) 926-7554	<b>Media:</b> Yossi Koren <i>Teva Pharmaceutical Industries Ltd.</i> +972 (3) 926-7590
Kevin Mannix <i>Teva North America</i> +1 (215) 591-8912	Denise Bradley <i>Teva North America</i> +1 (215) 591-8974

**Active Biotech:**

Tomas Leanderson, President & CEO <i>Active Biotech AB</i> 046-19 20 95
Göran Forsberg, VP Investor Relations & Business Development <i>Active Biotech AB</i> 046-19 11 54

*Active Biotech är skyldigt att offentliggöra informationen i detta pressmeddelande enligt lagen om värdepappersmarknaden. Informationen lämnades för offentliggörande den 15 oktober 2010, kl. 15.30.*

**Active Biotech AB**

Box 724, 220 07 Lund  
Tfn 046-19 20 00  
Fax 046-19 11 00