



Selskabsmeddelelse nr. 419

4. december 2010

Lundbeck offentliggør positive fase III resultater for clobazam til supplerende behandling af anfald forbundet med Lennox-Gastaut syndrom

- På en konference afholdt af American Epilepsy Society i San Antonio, Texas, blev der præsenteret data fra pivotalstudiet
- De to højeste doser clobazam som supplerende behandling opnåede det primære endemål med en statistisk signifikant reduktion i den gennemsnitlige ugentlige forekomst af atoniske anfald i sammenligning med placebo¹
- 77,6% af de patienter, der fik den højeste dosis clobazam, opnåede en reduktion på mindst 50% i den gennemsnitlige ugentlige forekomst af astatiske anfald¹
- Lundbeck forventer at indsende en registreringsansøgning til de amerikanske sundhedsmyndigheder inden årets udgang efter hvilket myndighedernes bekræftelse af modtagelsen afventes.

H. Lundbeck A/S (Lundbeck) har i dag præsenteret positive resultater fra dets fase III pivotalstudie til at fastlægge effekt- og sikkerhedsprofilerne for clobazam som supplerende behandling af anfald i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS). I studiet opfyldte clobazam det primære effektmål og blev yderligere understøttet af flere væsentlige sekundære effektmål.¹ LGS er en sjælden og alvorlig form for epilepsi, som typisk diagnosticeres i barndommen og fortsætter i voksenalderen.^{2,3} Resultater fra dette til dato største kliniske studie med LGS-patienter blev præsenteret på det 64. årsmøde i American Epilepsy Society i San Antonio, Texas, USA (Poster nr. 1.283).^{1,4}

Dette prospektive, dobbeltblindede, placebokontrollerede studie randomiserede 238 patienter diagnosticeret med LGS til én ud af tre forskellige doser clobazam eller placebo. Der blev foretaget analyser af behandlingseffekt for den modificerede intent-to-treat population (mITT), som omfattede alle randomiserede patienter, som havde data ved baseline, fået mindst én dosis af forsøgslægemidlet og mindst ét dagligt anfald i vedligeholdelsesperioden (N=217).¹

Data fra studiets primære effektmål viste, at den højeste dosis (1,0 mg/kg/dag; N=49) og mellemste dosis (0,5 mg/kg/dag; N=58) clobazam, evaluerede i forhold til placebo (N=57), viste en solid og statistisk signifikant ($p \leq 0,01$) reduktion i den gennemsnitlige ugentlige forekomst af astatiske anfald i den 4-ugers baseline-periode sammenlignet med den 12 uger lange vedligeholdelsesperiode. Patienterne i gruppen, der fik den højeste dosis clobazam, opnåede en middel reduktion i den gennemsnitlige ugentlige forekomst af astatiske anfald på 68,3% ($p < 0,0001$ overfor til placebo) mens patienterne i den mellemste dosisgruppe opnåede en gennemsnitlig reduktion på 49,4% ($p = 0,0015$).¹

Et sekundært effektmål i studiet var responsrater. For hver gruppe, der blev behandlet med en af de tre forskellige doser clobazam, blev procentdelen af patienter med en reduktion i den

gennemsnitlige ugentlige forekomst af atoniske anfald på $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ eller 100% fra baseline-perioden til vedligeholdelsesperioden sammenlignet med placebo. Blandt patienterne i gruppen, der fik den højeste dosis, havde $77,6\%$ en reduktion på 50% eller derover ($p < 0,01$); $63,3\%$ havde en reduktion på 75% eller derover ($p < 0,01$); og $24,5\%$ opnåede en reduktion på 100% . Blandt patienterne i gruppen, der fik den mellemste dosis, havde $58,6\%$ en reduktion på 50% eller derover ($p < 0,05$); $37,9\%$ havde en reduktion på 75% eller derover ($p < 0,01$); og $12,1\%$ opnåede en reduktion på 100% . Den logistiske regressionsmodel, som blev benyttet i studiet, var ikke i stand til at give valide p-værdiestimer for 100% -responsgrænsen som følge af det lave antal patienter, der deltog i denne gruppe.¹

"LGS er en alvorlig form for epilepsi, som er forbundet med flere typer anfald – herunder farlige astatiske anfald, som kan medføre fald, som ofte resulterer i skader. Dette kan have stor indvirkning på selv den stærkeste familie," udtaler Joan A. Conry, MD, professor i neurologi på Children's National Medical Center i Washington, D.C., og en af de primære investigatore i studiet. "Selvom en række lægemidler er godkendt i USA til behandling af LGS, har mange patienter fortsat anfald, fordi sygdommens karakter gør den svær at behandle. Fokusområdet for denne lille patientgruppe og resultaterne af studiet giver håb for LGS-patienterne, deres familier og den medicinske verden."

Studiet evaluerede ligeledes effekten af clobazam med hensyn til at reducere det samlede antal anfald (astatiske samt ikke astatisk anfald), som et yderligere sekundært effektmål. Solid statistisk signifikans blev observeret hos patienter, der fik den højeste og mellemste dosis clobazam ($p < 0,01$ i hver enkelt arm overfor placebo).¹

I studiet var de mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger døsighed, sløvhed, savlen, feber og forstoppelse. Alvorlige bivirkninger, som sås hos ≥ 2 patienter, var lobær lungebetændelse og lungebetændelse, som forekom i både clobazam- og placeboarmen i studiet.¹

"Lundbeck har flere forskellige behandlingsmuligheder i USA til personer, som er ramt af epilepsi, og udviklingen af clobazam til patienter med LGS understreger vores fortsatte fokus på at gøre en forskel for de mennesker, der er ramt af sjældne og udfordrende former for epilepsi," udtaler Timothy Cuniff, PharmD, vice president of global regulatory affairs hos Lundbeck. "Vi er glade for disse fase III resultater og ser frem til at indsende en NDA-ansøgning for clobazam inden længe."

Om studiet

Dette fase III studie var et multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelt studie med henblik på at vurdere effekt og sikkerhed af clobazam som supplerende behandling af patienter med LGS. Patienterne var i alderen 2-54 år med en gennemsnitsalder ved baseline på 12,4 år. Patienterne blev inkluderet, hvis de fik behandling med 1-3 antiepileptika i stabile doser ≥ 30 dage før screening, og hvis de havde ≥ 2 atoniske anfald om ugen i den 4-uger lange baseline-periode.¹

Forud for randomiseringen blev patienterne opdelt efter vægt (12,5 kg til ≤ 30 kg, > 30 kg) og derefter randomiseret til placebo (N=59) eller en af de tre doser clobazam: lav (N=58 med 0,25 mg/kg/dag op til maksimalt 10 mg pr. dag), mellem (N=62 med 0,5 mg/kg/dag; maksimal daglig dosis på 20 mg pr. dag), og høj (N=59 med 1,0 mg/kg/dag; maksimal daglig dosis på 40 mg). Af de 238 randomiseret patienter, udgjorde 217 patienter den modificerede intent-to-treat (mITT) population, som omfattede alle randomiserede patienter, som havde baseline-data, ≥ 1 dosis af forsøgslægemidlet og ≥ 1 dagligt anfald målt i løbet af vedligeholdelsesperioden. I alt 177 patienter gennemførte studiet. Statistisk signifikans for det primære effektmål var specificeret på forhånd, som $p \leq 0,01$, hvilket betragtes som statistisk robust dokumentation i et enkelt multicenter studie, og $p \leq 0,05$ for sekundære endemål.¹

Om clobazam

Clobazam er et 1,5 benzodiazepin der forstærker den hæmmende virkning af gamma-aminosmørsyre (GABA) ved at binde til GABA-A receptorer.^{5,6} Endvidere er der ved forskning identificeret tre undertyper af benzodiazepin-omegareceptor (ω).⁵ Disse ω -receptorer er fordelt rundt om i centralnervesystemet og har vist en lang række farmakologiske virkninger.⁶ I ikke-kliniske studier viste clobazam sig at have højere affinitet for ω_2 i sammenligning med ω_1 -receptoren.⁵ Den præcise virkningsmekanisme med hvilken clobazam udøver sin antiepileptiske effekt er ukendt.

Det aktuelle studie er en del af et klinisk udviklingsprogram rettet mod at opnå FDA-godkendelse af clobazam som supplerende behandlinger af patienter med LGS. Clobazam markedsføres uden for USA i over 100 lande under forskellige varemærker, herunder Frisium® eller Urbanyl®. Varemærkenavnene tilhører deres ejere.

Om Lennox-Gastaut syndrom

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er en sjælden² og alvorlig form for epilepsi,⁷ som er kendetegnet ved flere forskellige typer anfald, mental retardering eller regression, samt unormal elektroencefalogram (EEG).⁸ LGS udgør 1-4% af alle børneepilepsier, og sygdommen starter typisk i 2-8 års alderen (størstedelen starter i alderen 3-5 år).^{2,8} 80% af alle patienter med LGS vil fortsat opleve anfald igennem hele barndommen og ind i voksenalderen.² LGS er forbundet med forskellige typer anfald,⁸ herunder atoniske, toniske og myokloniske anfald, som alle kan forårsage fald eller pludselige astatiske anfald, som ofte medfører skader.⁹ Prognosen for patienter med LGS varierer, og fuldkommen helbredelse fri for anfald og en normal udvikling er usædvanlig.⁷



Lundbeck kontakt

Investorer:

Palle Holm Olesen
Chief Specialist, Investor Relations
Tlf. 36 43 24 26

Magnus Thorstholm Jensen
Investor Relations Officer
Tlf. 36 43 38 16

Jacob Tolstrup
Vice President

Tlf. +1 847 282 5713

Presse:

Mads Kronborg
Media Relations Manager
Tlf. 36 43 28 51

Stine Hove Marsling
External Communication Specialist
Tlf. 36 43 28 33

Matt Flesch
Senior Communications Manager,
Lundbeck Inc.
Tlf. +1 847 922 2871

Om H. Lundbeck A/S

H. Lundbeck A/S (LUN.CO, LUN DC, HLUKY) er en international farmaceutisk virksomhed, der er dybt engageret i at forbedre livskvaliteten for mennesker, der lider af sygdomme i centralnervesystemet (CNS). Lundbeck arbejder med forskning, udvikling, produktion, markedsføring og salg af lægemidler i hele verden målrettet lidelser som depression, angst, skizofreni, søvnløshed, epilepsi samt Huntingtons, Alzheimers og Parkinsons sygdomme.

Lundbeck blev grundlagt i 1915 af Hans Lundbeck i København, og har i dag ca. 5.900 ansatte over hele verden. Lundbeck er en af verdens førende virksomheder inden for CNS-området. Lundbeck omsatte i 2009 for DKK 13,7 mia. (ca. EUR 1,8 mia. eller USD 2,6 mia.). For mere information, se www.lundbeck.com.

Referencer

- 1 Conry, Joan A. et. Al "Efficacy and Safety of Clobazam in the Treatment of Seizures Associated with Lennox-Gastaut Syndrome: Results of a Phase III Trial." Lundbeck Poster 1.283 December 2010.
- 2 Van Rijckevorsel, Kenou et al. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2008: 4(6) 1001-1019
- 3 Arzimanoglou, Alexis et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. The Lancet. 2009: 8(1) 82-93
- 4 Hancock, Eleanor and Helen Cross. "Treatment of Lennox-Gastaut syndrome." Cochrane Collaboration 2009
- 5 Nakajima H. A pharmacological profile of clobazam (Mystan), a new antiepileptic drug. Nippon Yakurigaku Zasshi 2001;118(2):117-122.
- 6 Sanger DJ, Benavides J, Perrault G, et al. Recent developments in the behavioral pharmacology of benzodiazepine (omega) receptors: evidence for the functional significance of receptor subtypes. Neuroscience and Biobehavioral Review 1994;18:355-372.
- 7 NINDS. Lennox-Gastaut Syndrome Information Page.
<http://www.ninds.nih.gov/disorders/lennoxgastautsyndrome/lennoxgastautsyndrome.htm>. Last accessed 9/28/10
- 8 Medscape. Lennox-Gastaut Syndrome. <http://emedicine.medscape.com/article/1176735-overview>. Last accessed 10/11/10
- 9 Dulac, Olivier and Jerome Engel. Lennox-Gastaut Syndrome. International League Against Epilepsy.
http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/lennox_gastaut.cfm. Last accessed 10/11/10