

Genmab offentliggør yderligere data fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

Selskabsmeddelelse

- **Forbedring i median progressionsfri overlevelse på 13,4 måneder hos patienter der fik ofatumumab vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL**
- **Data præsenteres på mundtlig session på årsmødet i ASH i december**

København, Danmark; 6. november 2014 – Genmab A/S (OMX: GEN) har i dag offentliggjort yderligere data fra interimanalysen af fase III studiet PROLONG (OMB112517) med ofatumumab (Arzerra™). Studiet evaluerede ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling over for ingen yderligere behandling (observation) af patienter med et komplet respons (CR) eller partielt respons (PR) efter anden- eller tredjelinjebehandling af kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Forbedringen i studiets primære endpoint, progressionsfri overlevelse, opfyldte det forud specificerede statistiske signifikansniveau for interimanalysen.

Der var inkluderet i alt 474 patienter i interimanalysen. De patienter, der fik ofatumumab vedligeholdelsesbehandling, levede 13,4 måneder længere uden forværring af deres sygdom (median progressionsfri overlevelse) end de patienter, som ikke fik yderligere behandling. Den mediane progressionsfri overlevelse var 28,6 måneder for ofatumumab-behandlingsgruppen, og 15,2 måneder for observationsgruppen (Hazard Ratio 0,48; $p < 0,0001$).

Perioden, indtil patienterne begyndte den næste behandling, var signifikant længere i ofatumumab-behandlingsgruppen end i observationsgruppen (median 38,0 måneder mod 27,4 måneder, Hazard Ratio 0,63; $p = 0,0076$).

Der forekom ikke uventede bivirkninger. Der optrådte bivirkninger hos 87% af patienterne i ofatumumab-behandlingsgruppen mod 75% i observationsgruppen. I ofatumumab-gruppen oplevede 25% af patienterne grad 3-4 bivirkninger mod 17% i observationsgruppen. Grad 3-4 infektioner forekom hos 18% i ofatumumab-gruppen og hos 13% i observationsgruppen. De to hyppigst forekommende grad 3-4 bivirkninger var neutropeni (22% i ofatumumab-gruppen mod 9% i observationsgruppen) og lungebetændelse (7% i ofatumumab-gruppen mod 4% i observationsgruppen). Antallet af dødsfald var identisk i begge grupper (14%).

“Interimresultaterne fra dette studie viser, at ofatumumab vedligeholdelsesbehandling signifikant forlængede perioden, hvor patienterne i studiet levede uden en forværring af deres CLL-symptomer,” udtaler Jan van de Winkel, ph.d., Chief Executive Officer hos Genmab.

Disse data vil blive præsenteret på en mundtlig session på det 56. årsmøde i American Society of Hematology (ASH) i San Francisco, Californien, den 6. december fra kl. 12.00 til 13.30 lokal tid (kl. 21.00 til 22.30 dansk tid).

Om PROLONG

Fase III studiet var designet til at randomisere op til 532 patienter med recidiverende CLL, som har responderet på behandling ved tilbagefald, til at få enten ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling eller ingen yderligere behandling (observation). Der rekrutteres ikke længere patienter i studiet. Patienterne i ofatumumab-gruppen fik en indledende dosis på 300 mg ofatumumab og en uge efter en yderligere dosis på 1.000 mg, hvorefter de fik doser på 1.000 mg hver 8. uge i op til to år, mens patienterne i observationsgruppen ikke fik yderligere behandling.

Det primære endpoint i studiet er progressionsfri overlevelse. Som sekundære mål evalueres klinisk effekt, samlet overlevelse, sikkerhed, tolerabilitet, den sundhedsrelaterede livskvalitet hos de forsøgspersoner, der behandles med ofatumumab over for ingen yderligere behandling, samt

Genmab offentliggør yderligere data fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

farmakokinetikken hos recidiverende CLL-patienter, der får vedligeholdelsesbehandling med ofatumumab.

Om CLL

CLL, den mest almindelige diagnosticerede leukæmi hos voksne i den vestlige verden, udgør ca. en tredjedel af alle tilfælde af leukæmi.^{1,2,3} I USA anslås det, at mere end 105.000 mennesker i dag har eller tidligere er blevet behandlet for CLL, og det anslås, at 15.680 nye tilfælde af CLL blev diagnosticeret sidste år.^{3,4} Gennemsnitsalderen på diagnosetidspunktet er 72 år, og ca. 90% af CLL-patienterne anslås at være ældre end 55 år.^{3,5}

Om ofatumumab (Arzerra)

Ofatumumab – et monoklonalt antistof, som er udviklet til at rette sig mod CD20-molekylet, som findes på overfladen af CLL-celler og normale B-lymfocytter – er ikke godkendt eller registreret noget sted i verden som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL.

I USA er ofatumumab godkendt til anvendelse i kombination med chlorambucil til behandling af tidligere ubehandlede patienter med CLL, for hvilke fludarabin-baseret behandling ikke anses for egnet. I EU er ofatumumab godkendt til brug i kombination med chlorambucil eller bendamustin til behandling af patienter med CLL, som ikke tidligere har fået behandling, og som ikke er egnede til fludarabin-baseret behandling.

Ofatumumab er indikeret som monoterapi til behandling af patienter med CLL, som er refraktært over for fludarabin og alemtuzumab, i mere end 50 lande verden over.

Ofatumumab udvikles under en fælles udviklings- og samarbejdsaftale mellem Genmab og GSK.

Vigtige sikkerhedsoplysninger vedrørende ofatumumab (Arzerra)

Den overordnede sikkerhedsprofil for ofatumumab til behandling af CLL (tidligere ubehandlet og recidiverende eller refraktært) er baseret på data fra mere end 800 patienter, som har fået behandling alene eller i kombination med andre terapier i kliniske studier.

De hyppigst forekommende uønskede virkninger for ofatumumab omfatter bivirkninger forbundet med infusionsreaktioner, cytopenier (neutropeni, anæmi, febril neutropeni, trombocytopeni, leukopeni) og infektioner (nedre luftvejsinfektion, herunder lungebetændelse, øvre luftvejsinfektion, sepsis, herunder neutropenisk sepsis og septisk chok, herpes virusinfektion, urinvejsinfektion).

Kontraindikationer:

Overfølsomhed over for ofatumumab eller for nogle af hjælpestofferne.

Særlige advarsler og forholdsregler for brugen af ofatumumab er sammenfattet i det følgende:

Infusionsreaktioner

Ofatumumab er blevet forbundet med infusionsreaktioner. Disse reaktioner kan føre til midlertidig afbrydelse eller ophør med behandlingen eller dødsfald. Præmedicinering dæmper infusionsreaktionerne, men de kan fortsat forekomme – hovedsageligt under den første infusion. Infusionsreaktioner kan omfatte men er ikke begrænset til anafylaktiske reaktioner, bronkospasmer, hjerte-karproblemer (f.eks. myokardieiskæmi/infarkt, bradykardi), kulderystelser, hoste, cytokinfrigivelsessyndrom, diarré, dyspnø, træthed, rødmen, hypertension, hypotension, kvalme, smerte, ødem i lungerne, kløe, feber, udslæt og nældefeber. Selv med præmedicinering er der rapporteret alvorlige reaktioner, herunder cytokinfrigivelsessyndrom, efter brug af ofatumumab. I tilfælde af alvorlige infusionsreaktioner skal infusionen af ofatumumab afbrydes med det samme, og der skal indledes symptomatisk behandling (jf. Dosering og Administration for ændringer i infusionsraterne ved infusionsreaktioner).

Genmab offentliggør yderligere data fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

Infusionsreaktionerne optræder hyppigere på den første infusionsdag og aftager normalt ved de efterfølgende infusioner. Patienter med en forhistorie af nedsat lungefunktion kan have større risiko for lungekomplikationer som følge af alvorlige reaktioner og bør overvåges nøje under infusionen af ofatumumab.

Tumorlysesyndrom

Hos patienter med CLL kan der forekomme tumorlysesyndrom (TLS) ved brug af ofatumumab. Risikofaktorer for TLS omfatter en høj tumorbyrde, høje koncentrationer af cirkulerende celler ($\geq 25.000/\text{mm}^3$), hypovolæmi, nedsat nyrefunktion, forhøjet urinsyreniveau forud for behandlingen og forhøjet laktatdehydrogenase. Regulering af TLS omfatter korrektion af elektrolytabnormaliteter, monitorering af nyrefunktionen, vedligeholdelse af væskebalancen og understøttende behandling.

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og dødsfald er observeret hos CLL-patienter, som fik cytotoxisk farmakoterapi, herunder ofatumumab. Hvis der er mistanke om en PML-diagnose, bør ofatumumab seponeres, og det skal overvejes at henvise til en neurolog.

Immuniseringer

Sikkerheden ved og evnen til at generere et primært eller anamnestic respons på immunisering med levende, svækkede eller inaktiverede vacciner under behandling med ofatumumab er ikke blevet undersøgt.

Hepatitis B

Hepatitis B virus (HBV) infektion og reaktivering, som i nogle tilfælde kan udvikles til fulminant hepatitis, leversvigt og død, er opstået hos patienter, der blev behandlet med lægemidler klassificeret som cytolytiske antistoffer rettet mod CD20, herunder ofatumumab. Alle patienter bør screenes for HBV-infektion før igangsættelse af ofatumumab-behandling, og patienter, som tidligere har været eksponeret for HBV, bør følges nøje i samråd med en ekspert i denne sygdom. Patienter med evidens på tidligere HBV-infektion bør monitoreres for kliniske tegn og tegn fra laboratorietests på hepatitis eller HBV-reaktivering.

Kardiovaskulær

Patienter med en forhistorie af hjerte-karsygdomme bør monitoreres nøje. Ofatumumab bør seponeres hos patienter, som oplever alvorlig eller livstruende hjertearytmi. Effekten af flere doser ofatumumab på QTc-intervallet er blevet evalueret i en samlet analyse af tre ikke-blindede studier med patienter med CLL (N=85). Der blev observeret stigninger på over 5 msek i de mediane/gennemsnitlige QT/QTc-intervaller i den samlede analyse. Der blev ikke observeret nogen større ændringer i det gennemsnitlige QTc-interval (dvs. >20 millisekunder).

Tarmobstruktion

Der er rapporteret tarmobstruktion hos patienter, der fik behandling med anti-CD20 monoklonale antistoffer, herunder ofatumumab. Patienter, som oplever mavesmerter, særligt i begyndelsen af ofatumumab-behandlingen, bør evalueres, og passende behandling bør indledes.

For det fuldstændige produktresumé i USA (Full US Prescribing Information), herunder “boxed warning” henvises til <https://www.gsksource.com/gskprm/htdocs/documents/ARZERRA.PDF>. For det fuldstændige produktresumé for EU (SPC) henvises til <http://health.gsk.com/>.

Om Genmab A/S

Genmab er et børsnoteret internationalt bioteknologisk selskab, som specialiserer sig i at skabe og udvikle differentierede humane antistoflægemidler til behandling af cancer. Selskabet er stiftet i 1999 og har i dag ét antistof, Arzerra[®] (ofatumumab) på markedet til behandling af visse indikationer inden for

Genmab offentliggør yderligere data fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

kronisk lymfatisk leukæmi og daratumumab i den sene fase af klinisk udvikling til behandling af myelomatose. Genmab har yderligere en klinisk pipeline med programmer i både sen og tidlig fase samt en innovativ præklinisk pipeline. Genmabs teknologibase består af validerede og egenudviklede næstgenerations antistofteknologier – DuoBody[®] platformen til generering af bispecifikke antistoffer og HexaBody[™] platformen, som skaber antistoffer med forbedret effektorfunktion. Genmabs omfattende antistofekspertise ventes at føre til en strøm af fremtidige produktkandidater. Partnerskaber vedrørende udvalgte innovative produktkandidater og teknologier er et primært fokusområde i Genmabs strategi, og selskabet samarbejder med førende farmaceutiske og bioteknologiske selskaber. For yderligere oplysninger henvises til www.genmab.com.

Kontakt:

Rachel Curtis Gravesen, Senior Vice President, Investor Relations & Communications
T: +45 33 44 77 20; M: +45 25 12 62 60; E: r.gravesen@genmab.com

Denne selskabsmeddelelse indeholder fremadrettede udsagn. Ord som "tror", "forventer", "regner med", "agter" og "har planer om" og lignende udtryk er fremadrettede udsagn. De faktiske resultater eller præstationer kan afvige væsentligt fra de fremtidige resultater eller præstationer, der direkte eller indirekte er kommet til udtryk i sådanne udsagn. De væsentlige faktorer, som kunne påvirke at vore faktiske resultater eller præstationer afviger væsentligt, inkluderer bl.a., risici forbundet med præklinisk og klinisk udvikling af produkter, usikkerheder omkring udfald af og gennemførelse af kliniske forsøg herunder uforudsete sikkerhedsspørgsmål, usikkerheder forbundet med produktfremstilling, manglende markedssucces af vore produkter, manglende evne til at styre vækst, konkurrencesituationen vedrørende vort forretningsområde og vore markeder, manglende evne til at tiltrække og fastholde tilstrækkeligt kvalificerede medarbejdere, manglende adgang til at håndhæve eller beskytte vore patenter og immaterielle rettigheder, vort forhold til relaterede selskaber og personer, ændringer i og udvikling af teknologi, som kan overflødiggøre vore produkter samt andre faktorer. For yderligere oplysninger om disse risici henvises til afsnit vedrørende risiko i Genmabs seneste finansielle rapporter, som er tilgængelige på www.genmab.com. Genmab påtager sig ingen forpligtigelser til at opdatere eller revidere fremadrettede udsagn i denne selskabsmeddelelse og bekræfter heller ikke sådanne udsagn i forbindelse med faktiske resultater, medmindre dette kræves i medfør af lov.

Genmab A/S og dets datterselskaber ejer følgende varemærker: Genmab[®], det Y-formede Genmab logo[®], Genmab i kombination med det Y-formede Genmab logo[™], DuoBody logoet[™], HexaBody logoet[™], HuMax[®], HuMax-CD20[®], DuoBody[®], HexaBody[™] og UniBody[®]. Arzerra[®] er et registreret varemærke tilhørende GSK group of companies.

¹ Wadhwa P, Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology*. 2006;33:240-249. <http://www.cllsupport.org.uk/infections.pdf>. Pr. 12. februar 2014.

² Leukemia & Lymphoma Society. Chronic Lymphocytic Leukemia. <http://www.lls.org/#/diseaseinformation/leukemia/chroniclymphocyticleukemia/>. Pr. 3. januar 2014.

³ American Cancer Society. What are the key statistics for chronic lymphocytic leukemia? <http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-key-statistics>. Pr. 3. januar 2014.

⁴ Leukemia & Lymphoma Society. The CLL Guide. <http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeeducationmaterials/leukemia/pdf/cllguide.pdf>. Pr. 3. januar 2014.

⁵ Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 2, 50-54. http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi50.full. Pr. 3. januar 2014.