

GSK og Genmab offentliggør positivt interimresultat fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

Selskabsmeddelelse

- Interimanalysen af PROLONG-studiet nåede det primære endpoint
- Yderligere analyse af sikkerheds- og effektdata er undervejs
- Interimanalysen vil blive forelagt de regulatoriske myndigheder med henblik på at evaluere muligheden for fremtidige registreringsansøgninger

København, Danmark, 31. juli 2014 – GlaxoSmithKline plc (LSE/NYSE: GSK) og Genmab A/S (OMX: GEN) har i dag meddelt, at en interimanalyse af fase III studiet, PROLONG (OMB 112517), foretaget af den uafhængige dataovervågningskomité (IDMC), nåede det forud definerede signifikansniveau for effekt ($p \leq 0,001$). Interimanalysen viste, at behandling med ofatumumab (Arzerra™) nåede det primære endpoint, som er forbedring af progressionsfri overlevelse. Studiet evaluerede ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling over for ingen yderligere behandling (observation) hos patienter med recidiverende kronisk lymfatisk leukæmi (CLL), som responderede på behandling ved tilbagefald.

IDMC identificerede ingen nye bivirkninger og vil fortsat monitorere patienter i forhold til sikkerhed, indtil alle patienter i studiet har fuldført deres behandling. Yderligere analyse af sikkerheds- og effektdata er undervejs, og resultaterne heraf vil blive forelagt myndighederne og forskningsverdenen i de kommende måneder.

“Dette interimresultat fra PROLONG-studiet viste, at vedligeholdelsesbehandling med ofatumumab nedsatte risikoen for sygdomsprogression hos patienter, som responderede på behandling ved tilbagefald. Vi ser frem til at dele resultaterne fra interimanalysen med de regulatoriske myndigheder med henblik på at evaluere muligheden for fremtidige registreringsansøgninger,” udtaler Dr. Rafael Amado, Head of Oncology R&D, GSK.

“Vi er meget glade for, at dette studie med ofatumumab, det første fase III studie hvor man evaluerer vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL, nåede det primære endpoint ved interimanalysen. Dette resultat viser ofatumumabs potentiale inden for denne behandlingsramme, hvor der på nuværende tidspunkt ikke er nogen godkendte behandlinger. Vi ser frem til at præsentere mere detaljerede data fra dette studie på en fremtidig medicinsk konference,” udtaler Jan van de Winkel, ph.d., Chief Executive Officer hos Genmab.

Om PROLONG

Dette pivotale fase III studie 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). Patienterne i ofatumumab-gruppen får en indledende dosis på 300 mg ofatumumab og en uge efter en yderligere dosis på 1.000 mg, hvorefter de får doser på 1.000 mg hver 8. uge i op til to år, mens patienterne i observationsgruppen ikke får yderligere behandling.

Det primære endpoint i studiet er progressionsfri overlevelse. Som sekundære mål evalueres klinisk effekt, sikkerhed, tolerabilitet, den sundhedsrelaterede livskvalitet hos de forsøgspersoner, der blev behandlet med ofatumumab over for ingen yderligere behandling, samt farmakokinetikken hos recidiverende CLL-patienter, der fik 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

GSK og Genmab offentliggør positivt interimresultat fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

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} Størstedelen af CLL-patienterne har mindst én komorbiditet som f.eks. hypertension, diabetes, hjerte-karsygdom eller KOL.⁶

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 også godkendt til førstelinjebehandling i Rusland.

Ofatumumab er godkendt 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.

Arzerra er et varemærke tilhørende GSK group of companies.

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 500 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).

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.

GSK og Genmab offentliggør positivt interimresultat fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

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 CD20 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 msec 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/>.

GSK – en af verdens førende forskningsbaserede medicinalvirksomheder, som er dedikeret til at forbedre livskvaliteten ved at gøre mennesker i stand til at kunne mere, få det bedre og leve længere. For yderligere oplysninger henvises til www.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 markedsført antistof, Arzerra™ (ofatumumab) til behandling af indikationer for kronisk

GSK og Genmab offentliggør positivt interimresultat fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

lymfatisk leukæmi, en klinisk portefølje med programmer i såvel den sene som den tidlige fase samt en innovativ præklinisk pipeline. Genmabs teknologiplatform består af validerede og egenudviklede næstgenerations antistofteknologier – DuoBody[®] platformen til generering af bispecifikke antistoffer og HexaBody[™] platformen, som skaber 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.

Henvendelser til GSK:

Henvendelser fra medier i Storbritannien:

David Mawdsley	+44 (0) 20 8047 5502	(London)
Simon Steel	+44 (0) 20 8047 5502	(London)
David Daley	+44 (0) 20 8047 5502	(London)
Catherine Hartley	+44 (0) 20 8047 5502	(London)
Sarah Spencer	+44 (0) 20 8047 5502	(London)

Henvendelser fra medier i USA:

Melinda Stubbee	+1 919 483 2510	(North Carolina)
Bernadette King	+1 215 778 3027	(Philadelphia)
Anna Padula	+1 215 751 4271	(Philadelphia)
Karen Collins	+1 919 483 2527	(North Carolina)
Stephen Rea	+1 215 751 4394	(Philadelphia)

Henvendelser fra analytikere/investorer:

Ziba Shamsi	+44 (0) 20 8047 5543	(London)
Kirsty Collins (SRI & CG)	+44 (0) 20 8047 5534	(London)
Tom Curry	+ 1 215 751 5419	(Philadelphia)
Gary Davies	+44 (0) 20 8047 5503	(London)
James Dodwell	+44 (0) 20 8047 2406	(London)
Jeff McLaughlin	+1 215 751 7002	(Philadelphia)
Lucy Singah	+44 (0) 20 8047 2248	(London)

Henvendelser til Genmab:

Rachel Curtis Gravesen

T: +45 33 44 77 20
M: +45 25 12 62 60
E: r.gravesen@genmab.com

Forbehold vedrørende fremadrettede udsagn

GSK advarer investorer om, at enhver af GSK's fremadrettede udsagn eller prognoser, herunder de i denne meddelelse fremsatte, er forbundet med risici og usikkerhed, som kan medføre, at de faktiske resultater afviger væsentligt fra de heri fremsatte. Sådanne faktorer omfatter men er ikke begrænset til de, der er beskrevet under punkt 3.D 'Risk Factors' i selskabets årsrapport på Form 20-F for 2013.

Registreret i England og Wales:

Nr. 3888792

Registreret hjemstedsadresse:

980 Great West Road
Brentford, Middlesex

GSK og Genmab offentliggør positivt interimresultat fra fase III studiet med ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling af recidiverende CLL

TW8 9GS

Fremadrettede udsagn for Genmab:

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 bevirke 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 markedsaccept 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 forpligtelser 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 logo[™], HexaBody logo[™], HuMax[®], HuMax-CD20[®], DuoBody[®], HexaBody[™] og UniBody[®].

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-chroniclymphocyticll/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.

⁶ Shanafelt, TD, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British Journal of Hematology*. 2007;139, 255-264.