

Genmab meddeler, at de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) har godkendt Arzerra® (ofatumumab) til forlænget behandling af recidiverende eller progressiv CLL

Selskabsmeddelelse

- Arzerra er blevet godkendt af de amerikanske sundhedsmyndigheder til forlænget behandling af patienter med recidiverende eller progressiv CLL
- Godkendelsen er baseret på data fra en interimanalyse af fase III studiet PROLONG
- Arzerra er tidligere blevet godkendt til behandling af tidligere ubehandlet og refraktær CLL i USA

København, Danmark; 19. januar 2016 – Genmab A/S (Nasdaq Copenhagen: GEN) har i dag meddelt, at de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) har godkendt en supplerende registreringsansøgning (supplemental Biologics License Application (sBLA)) for Arzerra® (ofatumumab) til forlænget behandling af patienter, som har opnået et komplet eller partielt respons efter mindst to behandlingsforløb af recidiverende eller progressiv kronisk lymfatisk leukæmi (CLL). Ansøgningen blev indsendt til FDA af Novartis under ofatumumab-samarbejdet mellem de to selskaber.

Denne FDA godkendelse er baseret på data fra en interimanalyse fra et fase III-studie, PROLONG (OMB112517), som evaluerede ofatumumab som vedligeholdelsesbehandling over for ingen yderligere behandling af patienter med et komplet respons eller partielt respons efter anden- eller tredjelinjebehandling af CLL.

“Godkendelsen af Arzerra i USA til forlænget behandling, giver patienter med recidiverende CLL en ny behandlingsmulighed, som kan hjælpe med at udsætte sygdomsprogression,” udtaler Jan van de Winkel, ph.d., Chief Executive Officer hos Genmab.

Der var inkluderet i alt 474 patienter i analysen. De patienter, der fik ofatumumab vedligeholdelsesbehandling, levede 14,2 måneder længere uden forværring af deres sygdom end de patienter, som ikke fik yderligere behandling. Den mediane progressionsfri overlevelse vurderet af investigatorer var 29,4 måneder for ofatumumab-behandlingsgruppen og 15,2 måneder for observationsgruppen (Hazard Ratio 0,50; $p < 0,0001$).¹

Der forekom ikke nogen uventede bivirkninger. De hyppigst forekommende bivirkninger ($\geq 10\%$) var infusionsreaktioner, neutropeni og øvre luftvejsinfektioner. De to hyppigst forekommende grad 3-4 bivirkninger var neutropeni (22% i ofatumumab-gruppen mod 8% i observationsgruppen) og lungebetændelse (5% i ofatumumab-gruppen mod 3% i observationsgruppen). I perioden mellem den første dosis og 60 dage efter den sidste dosis var der to patienter (1%) i ofatumumab-gruppen, der døde som følge af bivirkninger, og fem patienter (2%) i observationsgruppen.¹

Om CLL

CLL, den mest almindelige diagnosticerede leukæmi hos voksne i den vestlige verden, udgør ca. en fjerdedel af alle tilfælde af leukæmi.^{2,3} De fleste CLL-patienter oplever sygdomsprogression trods et indledende respons på behandling, og yderligere behandling kan være påkrævet.⁴

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). 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 får doser på 1.000 mg hver 8. uge i op til to år, mens patienterne i observationsgruppen ikke får yderligere behandling.

Genmab meddeler, at de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) har godkendt Arzerra® (ofatumumab) til forlænget behandling af recidiverende eller progressiv CLL

Det primære endpoint i studiet var progressionsfri overlevelse. Som sekundære mål evalueres klinisk effekt, samlet overlevelse, 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.

Vigtige sikkerhedsoplysninger

Følgende vigtige sikkerhedsoplysninger er baseret på oversigtsafsnittet i produktresuméet for Arzerra. Der henvises til det fulde produktresumé for alle de sikkerhedsoplysninger, der gælder for Arzerra.

ADVARSEL: REAKTIVERING AF HEPATITIS B VIRUS OG PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI¹

- **Reaktivering af hepatitis B virus (HBV) kan forekomme hos patienter, som får cytolytiske antistoffer rettet mod CD20, herunder Arzerra®, hvilket i nogle tilfælde kan føre til fulminant hepatitis, leversvigt og dødsfald.**
- **Der kan forekomme progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som fører til dødsfald, hos patienter, som får cytolytiske antistoffer rettet mod CD20, herunder Arzerra.**

Infusionsreaktioner¹

Arzerra kan forårsage alvorlige, herunder fatale, infusionsreaktioner, som kan manifestere sig som bronkospasmer, dyspnø, ødem i strubehovedet, ødem i lungerne, rødmen, hypertension, hypotension, besvimelse, hjerte-karproblemer (f.eks. myokardieiskæmi/infarkt, akut koronarsyndrom, arytmi, bradykardi), rygsmerter, mavesmerter, feber, udslæt, nældefeber, angioødem, cytokinfrigivelsessyndrom og anafylaktoide/anafylaktiske reaktioner. Infusionsreaktioner forekommer hyppigere i forbindelse med de to første infusioner. Disse reaktioner kan føre til midlertidig afbrydelse eller ophør med behandlingen.

Hepatitis B virus reaktivering¹

Hepatitis B virus (HBV) reaktivering, som i nogle tilfælde kan udvikles til fulminant hepatitis, leversvigt og dødsfald, er opstået hos patienter, der blev behandlet med Arzerra. Der er rapporteret tilfælde hos patienter, der er hepatitis B-overfladeantigen (HBsAg)-positive og også hos patienter der er HBsAg-negative men er hepatitis B-kerneantistof (anti-HBc)-positive. Reaktivering er også set hos patienter, hvis hepatitis B-infektion tilsyneladende var gået i sig selv (dvs. HBsAg-negativ, anti-HBc-positiv og hepatitis B-overfladeantistof- [anti-HBs-] positiv).

HBV-reaktivering er defineret som en brat stigning i HBV-replikation, hvilket viser sig som en hurtig stigning i serum-HBV-DNA eller ved fund af HBsAg hos en person, der tidligere var HBsAg-negativ og anti-HBc-positiv. Reaktivering af HBV-replikation efterfølges ofte af hepatitis, dvs. stigning i aminotransferase-niveauer og i alvorlige tilfælde stigning i bilirubin-niveau, leversvigt og død.

Hepatitis B virus infektion¹

Fatal infektion som følge af hepatitis B hos patienter, som ikke tidligere har været inficeret, er blevet observeret med Arzerra. Monitorér patienter for kliniske tegn og tegn fra laboratorietests på hepatitis.

Progressiv multifokal leukoencefalopati¹

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) med dødeligt udfald er observeret med Arzerra. Hvis der er mistanke om PML, skal Arzerra seponeres, og der skal indledes en evaluering for PML, herunder henvisning af patienten til neurologisk konsultation.

Tumorlysesyndrom¹

Tumorlysesyndrom (TLS), herunder behov for indlæggelse, er set hos patienter der blev behandlet med Arzerra. Patienter med stor tumorbyrde og/eller et højt cirkulerende lymfocytal ($>25 \times 10^9/L$) har større

Genmab meddeler, at de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) har godkendt Arzerra® (ofatumumab) til forlænget behandling af recidiverende eller progressiv CLL

risiko for at udvikle TLS. Overvej tumorlyse-profylakse med anti-hyperurikæmiske midler og hydrering startende 12 til 24 timer før infusion med Arzerra. TLS behandles ved indgivelse af store mængder intravenøs hydrering og anti-hyperurikæmiske stoffer, korrektion af elektrolytabnormiteter og monitorering af nyrefunktionen.

Cytopenier¹

Alvorlige cytopenier, herunder neutropeni, trombocytopeni og anæmi kan opstå efter administration af Arzerra. Pancytopeni, agranulocytose og fatal neutropenisk sepsis er opstået hos patienter, som fik Arzerra i kombination med chlorambucil. Grad 3 eller 4 neutropeni med sen opståen (opstået mindst 42 dage efter sidste behandlingsdosis) og/eller langvarig neutropeni (ikke gået i sig selv mellem 24 og 42 dage efter sidste behandlingsdosis) er rapporteret hos patienter, som fik Arzerra. Gennemfør monitorering af komplet blodtælling med jævne mellemrum under og efter afslutning af behandlingen, og øg frekvensen af monitoreringen hos patienter, som udvikler cytopenier af grad 3 eller 4.

Immuniseringer¹

Sikkerheden ved immunisering med levende virusvacciner under eller efter behandling med Arzerra er ikke blevet undersøgt. Evnen til at generere et immunrespons på en vaccine efter behandling med Arzerra er ikke blevet undersøgt.

Hyppigst forekommende alvorlige bivirkninger¹

Følgende hyppigst forekommende alvorlige bivirkninger diskuteres mere detaljeret ovenfor og i afsnittene i produktresuméet med overskrifterne: Infusionsreaktioner, hepatitis B virus reaktivering, hepatitis B virus infektion, progressiv multifokal leukoencefalopati, tumorlysesyndrom, cytopenier.

Hyppigst forekommende bivirkninger¹

De hyppigst forekommende bivirkninger ($\geq 10\%$), som sås i tidligere ubehandlede CLL-patienter, var infusionsreaktioner og neutropeni. De hyppigst forekommende bivirkninger ($\geq 10\%$), som sås hos refraktære CLL-patienter, var neutropeni, lungebetændelse, feber, hoste, diarré, anæmi, træthed, dyspnø, udslæt, kvalme, bronkitis og øvre luftvejsinfektioner.

Om Ofatumumab (Arzerra®)

Ofatumumab er et humant monoklonalt antistof, som er udviklet til at rette sig mod CD20-molekylet, som findes på overfladen af CLL-celler (CLL= kronisk lymfatisk leukæmi) og normale B-lymfocytter.

I USA er Arzerra godkendt til anvendelse i kombination med chlorambucil til behandling af tidligere ubehandlede patienter med CLL, for hvilke fludarabin-baseret behandling ikke anses for egnet, og til forlænget behandling af patienter, som har opnået et komplet eller partielt respons efter mindst to behandlingsforløb af recidiverende eller progressiv CLL. I den Europæiske Union er Arzerra 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. Arzerra er også godkendt i mere end 50 lande verden over som monoterapi til behandling af patienter med CLL, som er refraktære over for fludarabin og alemtuzumab efter tidligere behandling.

[For yderligere oplysninger henvises til det komplette produktresumé, herunder "Boxed Warning" for Arzerra \(ofatumumab\).](#)

Arzerra markedsføres under en samarbejdsaftale mellem Genmab og Novartis.

Om Genmab

Genmab er et børsnoteret internationalt bioteknologisk selskab, som specialiserer sig i at skabe og

Genmab meddeler, at de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) har godkendt Arzerra® (ofatumumab) til forlænget behandling af recidiverende eller progressiv CLL

udvikle differentierede antistoflægemidler til behandling af cancer. Selskabet er stiftet i 1999 og har i dag to godkendte antistoffer, Arzerra® (ofatumumab) til behandling af visse indikationer for kronisk lymfatisk leukæmi, og DARZALEX™ (daratumumab) til behandling af myelomatose-patienter, som har fået adskillige tidligere behandlinger, eller som har dobbelt-refraktær myelomatose. Daratumumab er i klinisk udvikling til behandling af yderligere myelomatose indikationer samt til behandling af non-Hodgkins lymfom. Derudover har Genmab andre kliniske programmer og en innovativ præklinisk pipeline. Genmabs teknologibase består af validerede og egenudviklede næste-generations antistofteknologier – DuoBody® platformen til generering af bispecifikke antistoffer og HexaBody® platformen, som skaber antistoffer med forbedret effektorfunktion. Selskabet har til hensigt at gøre brug af disse teknologier til at skabe mulighed for enten fuldt eller fælles ejerskab til fremtidige produkter. Genmab 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
Tlf.: +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 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 overflødigøre 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 dattervirksomheder 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 varemærke tilhørende Novartis AG eller dets associerede selskaber. DARZALEX™ er et varemærke tilhørende Janssen Biotech, Inc.

Referencer

¹ ARZERRA produktresumé. Januar 2016.

² Chronic Lymphocytic Leukemia. Leukemia & Lymphoma Society Website.

<http://www.lls.org/#/diseaseinformation/leukemia/chroniclymphocyticleukemia/>. Pr. 8. april 2014.

³ What are the key statistics for chronic lymphocytic leukemia? American Cancer Society Website.

<http://www.cancer.org/cancer/leukemia-chroniclymphocyticcll/detailedguide/leukemia-chronic-lymphocytic-key-statistics>.

Offentliggjort 26. februar 2015. Pr. 8. april 2015.

⁴ Veliz M, Pinilla-Ibarz J. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer Control. 2012; 1:37-53.