

CHMP afgiver positiv udtalelse og anbefaler DARZALEX[®] (daratumumab) i recidiverende og refraktær myelomatose

Selskabsmeddelelse

- CHMP afgiver positiv udtalelse for DARZALEX til behandling af recidiverende og refraktær myelomatose
- Den endelige afgørelse fra Europa-Kommissionen ventes i de kommende måneder

København, Danmark; 1. april 2016 – Genmab A/S (Nasdaq Copenhagen: GEN) har i dag meddelt, at Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP) under Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency EMA) har afgivet en positiv udtalelse og anbefaler, at der tildes betinget markedsføringstilladelse for DARZALEX[®] (daratumumab) i den Europæiske Union. Anbefalingen gælder brugen af DARZALEX som monoterapi til behandling af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, hvis tidligere behandling omfattede en proteasom-hæmmer (PI) og et immunmodulerende stof, og hvis sygdom er progredieret under den sidste behandling.

Den positive udtalelse fra CHMP var primært baseret på data fra fase II-studiet (SIRIUS MMY2002, offentliggjort i *The Lancet* i [januar 2016](#)) med daratumumab til behandling af myelomatose-patienter, som har gennemgået mindst tre tidligere behandlingsforløb omfattende både en PI og et immunmodulerende stof, eller som er dobbelt-refraktære over for en PI og et immunmodulerende stof. Udtalelsen understøttes af yderligere data fra fire andre studier, herunder fase I/II GEN501-studiet med monoterapi (publiceret i *The New England Journal of Medicine* i [august 2015](#)). I august 2012 gav Genmab Janssen Biotech, Inc. en global eksklusiv licens til at udvikle, fremstille og kommercialisere daratumumab.

“Vi er meget glade for at modtage den positive udtalelse fra CHMP vedrørende brug af DARZALEX som monoterapi til patienter med recidiverende og refraktær myelomatose. Med udtalelsen fra CHMP kommer Genmab og Janssen et skridt tættere på at kunne tilbyde en helt ny behandlingsmulighed til patienter med myelomatose i Europa, og vi ser frem til afgørelsen fra Europa-Kommissionen,” udtaler Jan van de Winkel, ph.d., Chief Executive Officer hos Genmab.

Udtalelsen fra CHMP er et af de sidste skridt i EMA's regulatoriske proces. CHMP har evalueret DARZALEX i henhold til EMA's fremskyndede evalueringsproces. Der ventes en endelig afgørelse fra Europa-Kommissionen i løbet af 60-90 dage.

I november 2015 blev DARZALEX godkendt af de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) under Breakthrough Therapy- og Priority Review-tildeling til behandling af patienter med myelomatose, som har gennemgået mindst tre tidligere behandlingsforløb, herunder med en PI og et immunmodulerende stof, eller som er dobbelt-refraktære over for en PI og et immunmodulerende stof.

Sikkerheds- og effektdata fra fase II studiet MMY2002 (SIRIUS)

Resultater fra det pivotale fase II studie SIRIUS viste, at enkeltstofbehandling med DARZALEX havde en samlet responsrate (ORR) på 29,2% hos patienter, der havde fået en median på fem tidligere behandlingsforløb, herunder med en PI og et immunmodulerende stof. Der blev rapporteret stringent komplet respons (sCR) hos 2,8% af patienterne, meget godt partielt respons (VGPR) hos 9,4% af patienterne og partielt respons (PR) hos 17% af patienterne.¹

Den mediane responsvarighed blandt respondenterne var 7,4 måneder. Ved studiestart var 97% af patienterne refraktære over for deres seneste behandlingsforløb, 95% var refraktære over for både en PI og et immunmodulerende stof, og 77% var refraktære over for alkylende stoffer.¹

Advarsler og forholdsregler vedrørende DARZALEX består bl.a. af infusionsrelaterede reaktioner (IRR) og interferens med serologisk testning.¹ De hyppigst forekommende bivirkninger (hos 20% eller flere af

CHMP afgiver positiv udtalelse og anbefaler DARZALEX® (daratumumab) i recidiverende og refraktær myelomatose

patienterne fra tre kliniske studier) var IRR, træthed, kvalme, rygsmerter, anæmi, neutropeni (abnormt lave niveauer af neutrofile, som er en type hvide blodlegemer) og trombocytopeni (abnormt lave niveauer af blodplader i blodet).¹

Data fra tre kliniske studier omfattende i alt 156 patienter viste, at 4% af patienterne ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger, hvoraf ingen ansås at være lægemiddelrelaterede. Der blev rapporteret infusionsrelaterede reaktioner i ca. halvdelen af de patienter, der blev behandlet med DARZALEX, hvoraf størstedelen (91%) forekom under første infusion. Syv procent af patienterne oplevede en IRR ved mere end én infusion. De hyppigst forekommende symptomer ($\geq 5\%$) på IRR, som var milde til moderate i sværhedsgrad, omfattede tilstoppet næse, kulderystelser, hoste, høfeber, halsirritation, dyspnø og kvalme.¹ Der blev også rapporteret om svære tilfælde af IRR (4%), herunder bronkospasmer (1,3%), hypertension (1,3%) og hypoksi (nedsat blodforsyning til vævet) (0,6%).¹

Om myelomatose

Myelomatose er en uhelbredelig blodcancerform, som starter i knoglemarven og er karakteriseret ved progressiv vækst af plasmacellerne.² Myelomatose er den tredjehyppigste form for blodcancer i USA efter leukæmi og lymfomer.³ Det blev vurderet, at omkring 26.850 nye patienter ville blive diagnosticeret med myelomatose, og ca. 11.240 ville dø af sygdommen i USA i 2015.⁴ På verdensplan blev det vurderet, at 124.225 mennesker ville blive diagnosticeret, og at 87.084 ville dø af sygdommen i 2015.⁵ Nogle patienter med myelomatose har slet ingen symptomer, men de fleste patienter diagnosticeres som følge af symptomer som f.eks. knogleproblemer, lave blodtal, forhøjet calcium, nyreproblemer eller infektioner.⁶ De patienter, der ikke længere reagerer på standardbehandling, herunder med proteasom-hæmmere eller immunmodulerende stoffer, har en dårlig prognose og kun få behandlingsmuligheder.⁷

Om DARZALEX® (daratumumab)

DARZALEX® (daratumumab) injektion til intravenøs infusion er godkendt i USA til behandling af patienter med myelomatose, som har gennemgået mindst tre tidligere behandlingsforløb, herunder en proteasom-hæmmer (PI) og et immunmodulerende stof, eller som er dobbelt-refraktære over for en PI og et immunmodulerende stof.¹ DARZALEX er det første monoklonale antistof (mAb), der har opnået godkendelse fra de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) til behandling af myelomatose. For yderligere oplysninger henvises til www.DARZALEX.com.

Daratumumab er et humant IgG1k monoklonalt antistof (mAb), som binder med høj affinitet til CD38-molekylet, som er overudtrykt på overfladen af myelomatoseceller. Stoffet menes at fremkalde hurtig tumorcelledød gennem programmeret celledød eller apoptose^{1,8} og adskillige immunmedierede virkningsmekanismer, herunder komplementafhængig cytotoxicitet,^{1,8} antistofafhængig cellulær fagocytose^{9,10} og antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet.^{1,8} Behandling med daratumumab resulterer desuden i en reduktion af immunsupprimerende myeloid-afledte suppressorceller (MDSC) og undergrupper af regulatoriske T-celler (Tregs) og B-celler (Bregs), som alle udtrykker CD38. Disse reduktioner i MDSC, Tregs og Bregs opstod sideløbende med et stigende antal CD4+ og CD8+ T-celler både i det perifere blod og i knoglemarven.¹

Daratumumab bliver udviklet af Janssen Biotech, Inc. i henhold til en global eksklusiv licens fra Genmab til udvikling, fremstilling og kommercialisering af daratumumab. Der pågår i øjeblikket fem kliniske fase III studier med daratumumab til førstelinjebehandling af myelomatose eller til behandling af recidiverende myelomatose, og der pågår eller planlægges yderligere studier for at vurdere daratumumabs potentiale i andre maligne og præmaligne sygdomme, hvor CD38 udtrykkes, herunder smoldering myelomatose og Non-Hodgkin lymfom.

Om Genmab

Genmab er et børsnoteret internationalt bioteknologisk selskab, som specialiserer sig i at skabe og udvikle differentierede antistoflægemidler til behandling af cancer. Selskabet er stiftet i 1999 og har i dag

CHMP afgiver positiv udtalelse og anbefaler DARZALEX[®] (daratumumab) i recidiverende og refraktær myelomatose

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-Hodgkin lymfom. Genmab har også en bred klinisk og præklinisk produktportefølje. Genmabs teknologibase består af validerede og egenudviklede næste-generationens 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
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 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 overflødig gøre 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.

¹ DARZALEX produktresumé, november 2015.

² American Cancer Society. "Multiple Myeloma Overview." Tilgængelig på <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-what-is-multiple-myeloma>. Pr. februar 2016.

³ National Cancer Institute. "A Snapshot of Myeloma." Available at www.cancer.gov/research/progress/snapshots/myeloma. Pr. februar 2016.

⁴ American Cancer Society. "What are the key statistics about multiple myeloma?"

<http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-key-statistics>. Pr. september 2015.

⁵ GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide: Number of New Cancers in 2015. Tilgængelig på: http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=224900&Text-p=World&selection_cancer=17270&Text-c=Multiple+myeloma&pYear=3&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute. Pr. september 2015.

⁶ American Cancer Society. "How is Multiple Myeloma Diagnosed?"

<http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-diagnosis>. Pr. februar 2016.

⁷ Kumar, SK et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after last therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012; 26:149-57.

⁸ De Weers et al. Daratumumab, a Novel Therapeutic Human CD38 Monoclonal Antibody, Induces Killing of Multiple Myeloma and Other Hematological Tumors. *The Journal of Immunology*. 2011; 186: 1840-1848.

⁹ Overwijk MB, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma. *MAbs*. 2015;7:311-21.

¹⁰ Khagi and Mark. Potential role of daratumumab in the treatment of multiple myeloma. *Onco Targets Ther*. 2014; 7: 1095-1100.