

CHMP afgiver positiv udtalelse og anbefaler DARZALEX® (daratumumab) til behandling af recidiverende eller refraktær myelomatose

Selskabsmeddelelse

- **CHMP afgiver positiv udtalelse for DARZALEX til behandling af recidiverende eller refraktær myelomatose**
- **Den endelige afgørelse fra Europa-Kommissionen ventes i de kommende måneder**
- **Udtalelsen er baseret på data fra to fase III studier, CASTOR og POLLUX**

København, Danmark; 24. februar 2017 – 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 en udvidelse af den eksisterende markedsføringstilladelse for DARZALEX® (daratumumab) i den Europæiske Union. Anbefalingen gælder brugen af DARZALEX® (daratumumab) i kombination med lenalidomid og dexamethason, eller i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af voksne patienter med myelomatose, som har modtaget mindst én tidligere behandling. Ansøgningen om ændring af markedsføringstilladelsen blev indsendt til EMA i august 2016. I august 2012 gav Genmab Janssen Biotech, Inc. en global eksklusiv licens til at udvikle, fremstille og kommercialisere daratumumab.

Den positive udtalelse fra CHMP var baseret på data fra to fase III studier: CASTOR-studiet med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason over for bortezomib og dexamethason alene til behandling af patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose, og POLLUX-studiet med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason over for lenalidomid og dexamethason alene til behandling af patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose. Ansøgningen indeholdt også understøttende data fra to studier i det tidlige stadie: Fase I studiet MMY1001 (daratumumab i kombination med pomalidomid og dexamethason) og fase I/II studiet GEN503 (daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason).

“Vi er meget glade for at modtage denne positive udtalelse fra CHMP, som bringer os et vigtigt skridt nærmere på potentielt at give patienter i Europa med recidiverende eller refraktær myelomatose adgang til behandling med DARZALEX. Vi ser meget frem til den endelige afgørelse fra Europa-Kommissionen vedrørende ansøgningen om at udvide indikationsområdet,” 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. Der ventes en endelig afgørelse fra Europa-Kommissionen inden for to måneder.

Om CASTOR studiet

Fase III studiet CASTOR inkluderede 498 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose. Patienterne blev randomiseret til at få enten daratumumab i kombination med subkutan bortezomib (en type kemoterapi som benævnes en proteasom-hæmmer) og dexamethason (et kortikosteroid), eller bortezomib og dexamethason alene. Studiet opfyldte det primære endpoint, som var forbedring af progressionsfri overlevelse: Hazard Ratio (HR) = 0,39, 95% CI 0,28-0,53, $p < 0,0001$. De patienter, som fik behandling med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason, opnåede en reduktion på 61% i risikoen for, at deres sygdom blev forværret i sammenligning med dem, som ikke fik daratumumab. Den mediane progressionsfri overlevelse for patienter, som blev behandlet med daratumumab, er ikke blevet nået. Til sammenligning var den mediane progressionsfri overlevelse 7,2 måneder for de patienter, der ikke fik daratumumab. Daratumumab øgede desuden markant den samlede responsrate (ORR) (83% mod 63%, $p < 0,0001$), herunder en fordobling af raterne for et komplet respons (CR) eller bedre (19% mod 9%) og raterne for et yderst godt partielt respons (VGPR) eller bedre (59% mod 29%). Andelen af patienter, som blev testet negative for minimal residual sygdom ved en

CHMP afgiver positiv udtalelse og anbefaler DARZALEX® (daratumumab) til behandling af recidiverende eller refraktær myelomatose

grænseværdi på 10^{-4} (én tumorcelle i 10.000 hvide blodlegemer), var 13,5% over for 2,8%, $p < 0,000006$ for de patienter, der blev behandlet med daratumumab, i forhold til de patienter, der ikke fik daratumumab. De mest almindelige bivirkninger (grad 3 eller 4) hos patienter, som blev behandlet med daratumumab i kombination med bortezomib og dexamethason, over for de, som kun fik bortezomib og dexamethason, var trombocytopeni (45% mod 33%), anæmi (14% mod 16%) og neutropeni (13% mod 4%). Der blev rapporteret infusionsrelaterede reaktioner associeret med daratumumab hos 45% af patienterne, hvilke overvejende var grad 1/2, og hvilke primært optrådte under den første infusion. Dette er konsistent med den sikkerhedsprofil, der er rapporteret for hhv. daratumumab monoterapi og kombinationsterapi med bortezomib og dexamethason.

Om POLLUX studiet

I fase III studiet POLLUX blev der inkluderet 569 patienter med recidiverende eller refraktær myelomatose. Patienterne blev randomiseret til at få enten daratumumab i kombination med lenalidomid (et immunmodulerende lægemiddel) og dexamethason eller lenalidomid og dexamethason alene. Studiet opfyldte det primære endpoint, som var forbedring af progressionsfri overlevelse (Hazard Ratio (HR) = 0,37; 95% CI 0,27-0,52; $p < 0,0001$) for de patienter, der blev behandlet med daratumumab over for de patienter, der ikke fik daratumumab. De patienter, som fik behandling med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason, opnåede en reduktion på 63% i risikoen for, at deres sygdom blev forværret i sammenligning med dem, som ikke fik daratumumab. Den mediane progressionsfri overlevelse for patienter, som blev behandlet med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason, er ikke blevet nået. Til sammenligning var den estimerede mediane progressionsfri overlevelse 18,4 måneder for de patienter, der alene fik lenalidomid og dexamethason. Desuden øgede daratumumab markant ORR (93% mod 76%, $p < 0,0001$, herunder en fordobling af raterne for CR eller bedre (43% mod 19%) og raterne for VGPR eller bedre (76% mod 44%). Andelen af patienter, som blev testet negative for minimal residual sygdom ved en grænseværdi på 10^{-4} , var 29% over for 7,8%, $p < 0,000001$ for de patienter, der blev behandlet med daratumumab, over for de patienter, der ikke fik daratumumab. De mest almindelige bivirkninger (grad 3 eller 4) hos patienter, som blev behandlet med daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason, over for de, som kun fik lenalidomid og dexamethason, var neutropeni (52% mod 37%), trombocytopeni (13% mod 14%) og anæmi (12% mod 20%). Der sås infusionsrelaterede reaktioner associeret med daratumumab hos 48% af patienterne, hvilke overvejende var grad 1/2, og hvilke primært optrådte under den første infusion. Generelt var den rapporterede sikkerhedsprofil konsistent med de kendte bivirkninger forbundet med daratumumab-monoterapi og kombinationsterapi med lenalidomid og dexamethason.

Data fra både CASTOR-studiet og POLLUX-studiet blev publiceret i *New England Journal of Medicine* i henholdsvis august 2016 og oktober 2016.

Om myelomatose

Myelomatose er en uhelbredelig blodkræfform, som starter i knoglemarven og er karakteriseret ved progressiv vækst af plasmacellerne.¹ Myelomatose er den tredjehyppigste form for blodkræft i USA efter leukæmi og lymfomer.² Det anslås, at omkring 30.330 nye patienter blev diagnosticeret med myelomatose, og at ca. 12.650 døde af sygdommen i USA i 2016.³ På verdensplan blev det anslået, at 124.225 mennesker ville blive diagnosticeret, og at 87.084 ville dø af sygdommen i 2015.⁴ 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.⁵ De patienter, der ikke længere reagerer på standardbehandling, herunder med proteasom-hæmmere eller immunmodulerende stoffer, har en dårlig prognose og kun få behandlingsmuligheder.⁶

Om DARZALEX® (daratumumab)

DARZALEX® (daratumumab) injektion til intravenøs infusion er godkendt i USA i kombination med lenalidomid og dexamethason, eller i kombination med bortezomib og dexamethason til behandling af patienter med myelomatose, som har modtaget mindst én tidligere behandling, samt som monoterapi til

CHMP afgiver positiv udtalelse og anbefaler DARZALEX® (daratumumab) til behandling af recidiverende eller refraktær myelomatose

behandling af patienter med myelomatose, som har gennemgået mindst tre tidligere behandlingsforløb, herunder med en proteasom-hæmmer (PI) og et immunmodulerende stof, eller som er dobbelt-refraktære over for en PI og et immunmodulerende stof.⁶ DARZALEX var det første monoklonale antistof (mAb), der opnåede godkendelse fra de amerikanske sundhedsmyndigheder (FDA) til behandling af myelomatose. DARZALEX er godkendt i Europa til anvendelse som monoterapi i behandlingen af voksne patienter med recidiverende og refraktær myelomatose, hvis tidligere behandling omfattede en PI og et immunmodulerende stof, og hvis sygdom er progredieret under den sidste behandling. 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 myelomatoser celler. Daratumumab aktiverer en persons eget immunforsvar til at angribe kræftcellerne, hvilket medfører hurtig tumorcelledød via adskillige immunmedierede virkningsmekanismer samt via immunmodulerende virkninger i tillæg til direkte tumorcelledød gennem apoptose (programmeret celledød).^{6,7,8,9,10}

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, non-Hodgkin lymfom, NKT-celle-lymfom, amyloidosis, myelodysplastisk syndrom og solide tumorer. Daratumumab har to gange fået tildelt Breakthrough Therapy Designation-status fra FDA i USA til behandling af myelomatose både som monoterapi og i kombination med andre behandlinger.

Om Genmab

Genmab er et børsnoteret internationalt bioteknologisk selskab, som specialiserer sig i at skabe og udvikle differentierede antistoflægemidler til behandling af kræft. Selskabet er stiftet i 1999 og har i dag to godkendte antistoffer, DARZALEX® (daratumumab) til behandling af visse myelomatose-indikationer, og Arzerra® (ofatumumab) til behandling af visse kronisk lymfatisk leukæmi-indikationer. Daratumumab er i klinisk udvikling til behandling af yderligere myelomatose-indikationer, andre blodkræftformer samt solide tumorer. En subkutan formulering af ofatumumab er i klinisk udvikling til behandling af recidiverende multipel sklerose. Genmab har også en bred klinisk og præklinisk produktportefølje. Genmabs teknologibase består af validerede og egenudviklede næste-generationers 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 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 forpligtigelser til at

CHMP afgiver positiv udtalelse og anbefaler DARZALEX[®] (daratumumab) til behandling af recidiverende eller refraktær myelomatose

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 American Cancer Society. "Multiple Myeloma Overview." Tilgængelig via

<http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-what-is-multiple-myeloma>. Pr. juni 2016.

² National Cancer Institute. "A Snapshot of Myeloma." Tilgængelig via www.cancer.gov/research/progress/snapshots/myeloma. Pr. juni 2016.

³ American Cancer Society. "What are the key statistics about multiple myeloma?"

<http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-key-statistics>. Pr. juni 2016.

⁴ 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. juni 2016.

⁵ American Cancer Society. "How is Multiple Myeloma Diagnosed?"

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

⁶ FDA 2015. Daratumumab Prescribing information. Tilgængelig via:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761036Orig1s000bledt.pdf. Last accessed December 2016.

⁷ De Weers, M 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.

⁸ Overdijk, 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.

⁹ Krejci, MD et al. Daratumumab Depletes CD38+ Immune-regulatory Cells, Promotes T-cell Expansion, and Skews T-cell Repertoire in Multiple Myeloma. *Blood*. 2016; 128: 384-94.

¹⁰ Jansen, JH et al. Daratumumab, a human CD38 antibody induces apoptosis of myeloma tumor cells via Fc receptor-mediated crosslinking. *Blood*. 2012;120(21):abstract 2974.