



Amgen GmbH
Riesstraße 24
80992 München
www.amgen.de

Pressemitteilung

AMGEN ERHÄLT VON DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION EINE ZULASSUNGSERWEITERUNG

Zulassungserweiterung für XGEVA® (Denosumab): Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall schließt nun Patienten mit multiplem Myelom ein

MÜNCHEN (18. April 2018) – Erneut hat Amgen einen Meilenstein im Bereich der onkologischen Therapie erreicht: Wie das Biotechnologieunternehmen am 3. April bekannt gab, hat die Europäische Kommission eine Zulassungserweiterung für XGEVA® (Denosumab) zur Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall erteilt, die nun auch erwachsene Patienten mit multiplem Myelom einschließt.

Die Zulassungserweiterung von Denosumab beruht auf Daten der Phase 3-Studie '482, der größten internationalen Studie zur Prävention skelettbezogener Komplikationen beim multiplen Myelom, die jemals durchgeführt worden ist. Hier erreichte Denosumab den primären Endpunkt, indem es bei Patienten mit multiplem Myelom gegenüber Zoledronsäure seine Nicht-Unterlegenheit zeigte und die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation während der Studie verzögerte (HR=0,98, 95 % KI: 0,85-1,14). Die mediane Zeit bis zur ersten skelettalen Komplikation während der Studie betrug 22,8 Monate für Denosumab und 24,0 Monate für Zoledronsäure. Das Sicherheitsprofil stimmte mit den bekannten unerwünschten Ereignissen von Denosumab überein.

Die Genehmigung der Europäischen Kommission beinhaltet eine zentrale Marktzulassung in den 28 Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU). Norwegen, Island und Liechtenstein werden als Mitglieder des Europäischen Wirtschaftsraumes entsprechende Entscheidungen auf Basis der Entscheidung der Europäischen Kommission treffen.

Über die Studie '482 (NCT01345019)

Bei der '482-Studie handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase 3-Studie, in der Denosumab bei der Prävention skelettbezogener Komplikationen bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom und Erkrankung des Knochens mit Zoledronsäure verglichen wurde. In der Studie erhielten insgesamt 1.718 Patienten randomisiert (859 in jedem Arm) entweder 120 mg Denosumab subkutan (s.c.) und ein Placebo intravenös (i.v.) alle vier Wochen oder 4 mg Zoledronsäure i.v. (angepasst an die Kreatininclearance gemäß Fachinformation Zoledronsäure) und Placebo s.c. alle vier Wochen. Diese Behandlung erfolgte zusätzlich zur Anti-Myelom

Erstlinien-Therapie. Der Zustand der Knochen wurde gemäß Studienprotokoll alle 12 Wochen innerhalb der ersten drei Jahre der Studie, danach alle 24 Wochen mittels Röntgenaufnahme dokumentiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Nicht-Unterlegenheit von Denosumab gegenüber Zoledronsäure bezogen auf die Zeit bis zur ersten, in der Studie auftretenden skelettbezogenen Komplikation (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, operativer Eingriff am Knochen oder Rückenmarkskompression).

Die sekundären Endpunkte umfassten die Überlegenheit von Denosumab gegenüber Zoledronsäure bezogen auf die Zeit bis zur ersten, in der Studie auftretenden skelettbezogenen Komplikation sowie den darauf folgenden Komplikationen und die Bewertung des Gesamtüberlebens. Progressionsfreies Überleben war ein präspezifizierter exploratorischer Endpunkt und nicht auswertbar für statistische Signifikanz. Die sekundären Endpunkte, Verlängerung der Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und die Verlängerung der Zeit von der ersten und darauf folgenden skelettbezogenen Komplikationen, zeigten keine Überlegenheit. Das Gesamtüberleben war mit einer HR von 0,90 (95 % KI: 0,70-1,16) zwischen Denosumab und Zoledronsäure vergleichbar. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 46,1 Monate (95 % KI: 34,3 Monate, nicht auswertbar, n=219) für Denosumab und 35,4 Monate (95 % KI: 30,2 Monate, nicht auswertbar, n=260) für Zoledronsäure.

Auch die Sicherheit und Verträglichkeit von Denosumab und Zoledronsäure wurden verglichen. Das Sicherheitsprofil stimmte mit den bekannten unerwünschten Ereignissen von Denosumab überein. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ($\geq 10\%$) umfassten Diarrhoe, Muskelschmerzen, Hypokalzämie und Dyspnoe.

Über das multiple Myelom und Knochenkomplikationen

Das multiple Myelom ist die zweithäufigste hämatologische Krebsart und entwickelt sich im Knochenmark.^{1,2} Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch osteolytische Knochenläsionen sowie durch Nierenversagen, die beide Teil der Diagnose sind (CRAB Kriterien).^{3,4} Jedes Jahr werden weltweit schätzungsweise 114.000 neue Fälle mit multiplem Myelom diagnostiziert, die zu über 80.000 Todesfällen pro Jahr führen.³

Über 90 % der Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung osteolytische Läsionen.³ Das Verhindern von Knochenkomplikationen ist ein wichtiger Aspekt bei der Versorgung von Patienten mit multiplem Myelom, denn diese Ereignisse können die Morbidität signifikant steigern.⁵ Die derzeitigen Behandlungsoptionen zur Prävention von Knochenkomplikationen beschränken sich auf Bisphosphonate, einschließlich Zoledronsäure, die über die Niere ausgeschieden werden.⁶ Etwa 60 % aller Patienten mit multiplem Myelom haben bereits eine Verschlechterung der Nierenfunktion oder werden sie im Verlauf der Erkrankung noch entwickeln.⁷

Über XGEVA® (Denosumab)

Denosumab zielt auf den RANKL-Weg, um Bildung, Funktion und Überleben von Osteoklasten, die zum Knochenabbau führen, zu verhindern. Denosumab ist zugelassen für die Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall. Denosumab ist auch zugelassen für die Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt.⁸

Amgen in der Onkologie

Amgen Onkologie engagiert sich für Patienten, die unter besonders schweren Krebsarten leiden. Dazu gehören Tumoren, die nicht auf Medikamente ansprechen, oder die sich sehr schnell im ganzen Körper verbreiten und für die es nur begrenzte Behandlungsmöglichkeiten gibt. Supportive Therapien von Amgen helfen Patienten bei ihrem Kampf gegen bestimmte

Nebenwirkungen einer starken Chemotherapie. Unsere Arzneimittel und Immuntherapien konzentrieren sich auf mehr als ein Dutzend verschiedener Krebserkrankungen und reichen von Blutkrebs bis zu soliden Tumoren. Amgen verfügt über eine jahrzehntelange Erfahrung in der Bereitstellung von Therapien für Krebspatienten und erweitert ständig sein Portfolio innovativer Biologika, Onkologika und Biosimilars. Wir hoffen, dass heute noch unbesiegbare Erkrankungen wie z.B. Krebs in absehbarer Zukunft mit unseren Präparaten gezielt behandelt und geheilt werden können.

Über Amgen

Amgen ist ein weltweit führendes unabhängiges Biotechnologie-Unternehmen, das mit nahezu 20.000 Mitarbeitern in fast 100 Ländern weltweit seit über 35 Jahren vertreten ist. In Deutschland arbeiten wir an zwei Standorten mit fast 650 Mitarbeitern jeden Tag daran, Patienten zu helfen. Weltweit profitieren jährlich Millionen von Patienten mit schweren oder seltenen Erkrankungen von unseren Therapien. Unsere Arzneimittel werden in der Nephrologie, Kardiologie, Hämatologie, Onkologie, Knochengesundheit und bei Entzündungserkrankungen eingesetzt. Wir verfügen über eine vielfältige Pipeline und werden bald Biosimilars mit in unser Portfolio aufnehmen. www.amgen.de

Pressekontakt

Ann-Kathrin Schütze, E-Mail: ann-kathrin.schuetze@amgen.com, Tel.: +49 89 149096 1629

Presseanfragen

Heike Hallenberg, E-Mail: heike.hallenberg@medizin-pr.de, Tel.: +49 221 77543 0

Referenzen:

1. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Accessed March 26, 2018.
2. Multiple Myeloma Research Foundation. What is Multiple Myeloma? <https://www.themmr.org/multiple-myeloma/what-is-multiple-myeloma/>. Accessed March 26, 2018.
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15:e538-e548.
4. Kristinsson SY, Minter AR, Korde N, et al. Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11(6): 593–603.
5. Drake MT. Bone disease in multiple myeloma. *Oncology (Williston Park).* 2009;23(14 Suppl 5):28-32.
6. Terpos E, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the treatment of multiple myeloma-related bone disease. *J Clin Oncol.* 2013;31(18):2347-57.
7. Bhowmik D, et al. Prevalence Of Renal Impairment In Patients With Multiple Myeloma: Analysis Of Real-World Database. *Journal of the International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research.* 2016;9(3):A141.
8. Fachinformation XGEVA[®], Stand März 2018

DE-C-CRP-0318-062328a

Zukunftsgerichtete Aussagen

Dieses Dokument enthält zukunftsgerichtete Aussagen, die auf den aktuellen Erwartungen und Einschätzungen von Amgen basieren. Alle Aussagen, mit Ausnahme von Aussagen über Fakten aus der Vergangenheit, sind zukunftsgerichtete Aussagen. Dies gilt auch für Aussagen über den Ertragsprognosen, Betriebsergebnismargen, Investitionsaufwendungen, liquide Mittel oder andere Finanzkennzahlen, erwartete gerichtliche, schiedsgerichtliche, politische, regulatorische oder klinische Ergebnisse oder Praktiken, Verhaltensmuster von Kunden und Verschreibern, Entschädigungsaktivitäten und -ergebnisse sowie andere ähnliche Prognosen und Ergebnisse.

Zukunftsgerichtete Aussagen sind mit beträchtlichen Risiken und Unwägbarkeiten behaftet, einschließlich der nachfolgend genannten und in den von Amgen eingereichten Security and Exchange Commission-Berichten näher beschriebenen. Dazu gehört auch unser jüngster Jahresbericht auf dem Formblatt 10-K sowie nachfolgende Periodenberichte auf den Formblättern 10-Q und Form 8-K. Sofern nichts anderes angegeben ist, trifft Amgen diese Aussagen zum vermerkten Datum und verpflichtet sich nicht dazu, in diesem Dokument enthaltene zukunftsgerichtete Aussagen zu aktualisieren, wenn neue Informationen vorliegen, Ereignisse eintreten oder aufgrund anderer Gründe.

Für zukunftsgerichtete Aussagen kann keine Garantie übernommen werden und tatsächliche Ergebnisse können von den erwarteten abweichen. Unsere Ergebnisse werden dadurch beeinflusst, wie erfolgreich wir neue und bestehende Produkte im In- und Ausland vermarkten. Sie hängen von klinischen und regulatorischen Entwicklungen ab, die aktuelle und zukünftige Produkte betreffen, von der Umsatzsteigerung bei kürzlich eingeführten Produkten, vom Wettbewerb mit anderen Produkten (einschließlich Biosimilars), von Problemen oder Verzögerungen bei der Herstellung unserer Produkte sowie von globalen Wirtschaftsbedingungen. Darüber hinaus wird der Vertrieb unserer Produkte vom Preisdruck, der Wahrnehmung in der Politik und der Öffentlichkeit und von den Erstattungsrichtlinien der privaten und gesetzlichen Krankenkassen sowie

Behörden und Managed Care Provider beeinflusst und kann zudem von Entwicklungen bei gesetzlichen Bestimmungen, klinischen Studien und Richtlinien sowie nationalen und internationalen Trends zur Eindämmung von Kosten im Gesundheitswesen beeinflusst werden. Überdies unterliegen unsere Forschungs- und Testarbeit, unsere Preisbildung, unser Marketing und andere Tätigkeiten einer starken Regulierung durch in- und ausländische staatliche Aufsichtsbehörden. Wir oder andere könnten nach der Markteinführung unserer Produkte Sicherheits- oder Herstellungsprobleme oder Nebenwirkungen feststellen. Unser Unternehmen könnte von behördlichen Untersuchungen, Rechtsstreitigkeiten und Produkthaftungsklagen betroffen sein. Darüber hinaus könnte unser Unternehmen von neuen Steuergesetzen betroffen sein, die zu erhöhten Steuerverbindlichkeiten führen. Für den Fall, dass wir unseren Verpflichtungen aus der mit den US-Regierungsbehörden geschlossenen Vereinbarung zur Unternehmensintegrität nicht nachkommen, drohen beträchtliche Sanktionen. Außerdem könnte der Schutz der für unsere Produkte und unsere Technologie angemeldeten und erteilten Patente von unseren Mitbewerbern angegriffen, außer Kraft gesetzt oder unterlaufen werden. Zudem könnten wir in aktuellen oder zukünftigen Rechtsstreitigkeiten unterliegen. Wir führen einen Großteil unserer kommerziellen Fertigung in wenigen Schlüsselbetrieben durch und sind darüber hinaus bei unseren Herstellungsaktivitäten teilweise von Dritten abhängig. Lieferengpässe können den Vertrieb bestimmter aktueller Produkte und die Entwicklung von Produktkandidaten beschränken. Zudem stehen wir bei vielen der von uns vermarkteten Produkte sowie in Bezug auf die Entdeckung und Entwicklung neuer Produkte in Konkurrenz zu anderen Unternehmen. Die Entdeckung oder Identifizierung neuer Produktkandidaten kann nicht garantiert werden, und der Schritt vom Konzept zum Produkt ist nicht gesichert. Daher kann nicht dafür garantiert werden, dass ein bestimmter Produktkandidat erfolgreich sein und vermarktet werden wird. Des Weiteren werden manche Rohstoffe, Medizinprodukte und Komponenten für unsere Produkte ausschließlich von Drittanbietern geliefert. Die Entdeckung signifikanter Probleme mit einem Produkt, das einem unserer Produkte ähnelt, kann auf eine gesamte Produktklasse zurückfallen und den Vertrieb der betreffenden Produkte, unser Unternehmen und unser Betriebsergebnis stark beeinträchtigen. Die Akquisition anderer Unternehmen oder Produkte unsererseits sowie unsere Anstrengungen zur Eingliederung aufgekaufter Betriebe kann fehlschlagen. Möglicherweise gelingt es uns nicht, Geld zu günstigen Konditionen am Kapital- und Kreditmarkt aufzunehmen oder überhaupt Geld aufzunehmen. Wir sind immer stärker von IT-Systemen, Infrastruktur und Datensicherheit abhängig. Unser Aktienkurs schwankt und kann von unterschiedlichsten Ereignissen beeinflusst werden. Unser Geschäftserfolg kann die Zustimmung unseres Verwaltungsrats zur Ausschüttung einer Dividende sowie unsere Fähigkeit zur Zahlung einer Dividende oder zum Rückkauf unserer Stammaktien beschränken. Die wissenschaftlichen Informationen, die in dieser Pressemitteilung besprochen sind, und die in Verbindung zu unseren sich in der klinischen Prüfung befindlichen Produktkandidaten stehen sind vorläufig und investigativ. Solche sich in der klinischen Prüfung befindlichen Produktkandidaten sind nicht von der U.S. Food and Drug Administration zugelassen und es können keine Rückschlüsse hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der sich in der klinischen Prüfung befindlichen Produktkandidaten gezogen werden.