

## DONNEES PRESENTEES PAR TESARO LORS DU CONGRÈS ESMO 2018

- **Les données présentées montrent que le TSR-042 (anticorps anti-PD-1) est bien toléré et possède une activité robuste chez les patientes atteintes de cancer de l'endomètre MSI-H.**
- **Présentation des données de tolérance de l'étude PRIMA sur le niraparib administré selon un schéma posologique individualisé.**
- **Premiers résultats de l'étude PRIMA évaluant le niraparib en première ligne de traitement chez des patientes atteintes de cancer de l'ovaire, indépendamment du statut des biomarqueurs, prévus pour la fin 2019.**

**MUNICH, ALLEMAGNE, 23 octobre 2018** – TESARO, Inc (NASDAQ : TSRO), société biopharmaceutique spécialisée en oncologie, a communiqué un résumé des données actualisées de l'essai GARNET de phase 1 évaluant le TSR-042 (anticorps anti-PD-1) chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre récidivant ou avancé avec une instabilité microsatellitaire (MSI-H) présentées lors du congrès de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO). Des données d'une analyse poolée du profil de tolérance, effectuée en aveugle de l'étude de phase 3 PRIMA évaluant le niraparib en première ligne de traitement de patientes atteintes de cancer de l'ovaire indépendamment du statut des biomarqueurs ont été présentées. Des données supplémentaires ont été présentées en session poster de l'essai QUADRA évaluant un traitement par niraparib dans les lignes tardives du cancer de l'ovaire au-delà du statut BRCA.

« Les résultats actualisés de l'essai GARNET présentés à l'ESMO démontrent une activité robuste du TSR-042 chez des patientes présentant un cancer de l'endomètre MSI-H » a déclaré **Mary Lynne Hedley, Ph.D., présidente et COO de TESARO**. « De plus, les données d'une analyse intérimaire poolée effectuée en aveugle du profil de tolérance du niraparib, dans le cadre de l'étude PRIMA qui est en cours d'inclusion et qui évalue le niraparib en traitement de maintenance en de 1<sup>ère</sup> ligne du cancer de l'ovaire, ont montré un profil de tolérance favorable du niraparib quand la dose starter est individualisée en fonction du poids corporel et de la numération plaquettaire comparativement à une dose starter fixe. Ces données prospectives ont confirmé une diminution des événements indésirables chez les patientes débutant le traitement par niraparib avec une dose individualisée, incluant une diminution des événements symptomatiques particulièrement significatifs pour les patientes. Nous sommes impatients de communiquer les premiers résultats de l'étude PRIMA à la fin de 2019. »

### **TSR-042 (anticorps anti-PD-1)**

**GARNET : Les données d'efficacité indiquent une activité robuste du TSR-042 chez les patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI-H.**

GARNET est une étude de phase 1 ouverte multicentrique d'escalade de dose, visant à évaluer la tolérance, le profil pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'activité clinique du TSR-042 chez des patientes atteintes de tumeurs solides avancées. L'évaluation du profil de tolérance lors de la phase d'escalade de dose et après administration d'une dose fixe a été achevée. La phase d'expansion en cours de l'étude GARNET évalue le TSR-042 administré à une dose de 500 milligrammes toutes les 3 semaines pendant les 4 premiers cycles et de 1 000 milligrammes toutes les 6 semaines par la suite dans quatre cohortes : cancer de l'endomètre MSI-H, autres cancers que l'endomètre MSI-H, cancer de l'endomètre MSS et cancer bronchique non à petites

cellules (CBNPC). Les données présentées à l'ESMO comprenaient des données de tolérance et d'efficacité de la cohorte de patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI-H.

Au moment du gel des données, 35 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI-H avaient reçu un traitement par TSR-042. Parmi les 25 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI-H ayant eu au moins une évaluation tumorale après l'inclusion, une patiente a présenté une réponse complète et 12 patientes ont présenté une réponse partielle (dont une réponse non confirmée) selon les critères RECIST immunologiques (irRECIST) (Taux de Réponse objective (TRO) de 52 %). Douze des 13 patientes ayant présenté une réponse objective sont toujours en cours de traitement (92 %), dont trois patientes présentant une réponse partielle et ayant déjà reçu plus de 60 semaines de traitement par le TSR-042. Trois autres patientes (12 %) ont présenté une stabilisation de la maladie. La durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte.

Les résultats préliminaires de tolérance du TSR-042 chez les 35 patientes atteintes d'un cancer de l'endomètre MSI-H indiquent que le TSR-042 est généralement bien toléré. Des événements indésirables liés au traitement de grade  $\geq 3$  (EIA) et ont été rapportés chez 4 patientes parmi les 35 traitées (11,4 %).

Ces données viennent conforter le schéma d'administration spécifique et pratique du TSR-042, 500 mg toute les 3 semaines pour les 4 premières doses, puis 1 000 mg toutes les 6 semaines par la suite. À cette posologie, le TSR-042 a été maintenu à des concentrations sériques nécessaires pour maintenir une occupation maximale des récepteurs pendant toute la durée du cycle.

L'étude GARNET vise à appuyer une demande de BLA (Biologics License Application) auprès de la Food and Drug Administration (FDA) en 2019.

### **ZEJULA® (niraparib)**

**PRIMA : Validation prospective d'une dose starter individualisée du niraparib en fonction du poids corporel et de la numération plaquettaire des patientes ; les taux de survenue d'évènements indésirables dans les groupes poolés en aveugle de patientes ont diminué avec la dose starter individualisée comparativement à la dose starter fixe.**

PRIMA est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, évaluant le niraparib versus placebo en traitement d'entretien de première ligne chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. Les patientes sensibles au platine ont d'abord été randomisées selon un ratio 2 :1 pour débiter le traitement par niraparib à une dose starter fixe de 300 mg une fois par jour ou un placebo puis le protocole a été amendé pour permettre l'initiation du traitement avec une dose starter individualisée de 200 mg une fois par jour chez les patientes de poids corporel  $< 77$  kg ou dont la numération plaquettaire était  $< 150\ 000/\mu\text{l}$  et une dose starter de 300 mg pour toutes les autres patientes. L'essai reste en aveugle pour l'évaluation de l'efficacité et la tolérance.

Parmi les 727 patientes incluses dans l'étude, 480 patientes ont reçu une dose starter fixe de 300 mg de niraparib ou un placebo et 247 patientes ont reçu une dose starter individualisée de 300 mg ou 200 mg de niraparib en fonction de leur poids et de leur numération plaquettaire ou un placebo. Les résultats présentés concernaient des patientes évaluables pour la tolérance sur une durée  $\geq 30$  jours des groupes poolés en aveugle de niraparib et placebo. Ces résultats montrent un profil de tolérance amélioré du niraparib administré selon une dose starter individualisée. Les

événements indésirables liés au traitement de grade  $\geq 3$  étaient moins nombreux (36 %) dans le groupe ayant reçu la dose starter individualisée (groupes niraparib et placebo poolés) que dans le groupe ayant reçu une dose starter fixe de 300 mg de niraparib ou un placebo (52,7 %). Il y a eu moins de diminutions posologiques et d'interruptions de traitement chez les patientes traitées avec la dose starter individualisée comparativement aux patientes recevant une dose starter fixe. Les événements indésirables liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement sont restés faibles dans les deux groupes, soit 7,9 % pour le groupe recevant la dose starter fixe et 5,3 % pour le groupe recevant la dose starter individualisée.

Les taux d'événements indésirables hématologiques tous grades confondus incluant les grades  $\geq 3$ , étaient plus faibles avec l'introduction d'une dose starter individualisée. Les événements indésirables de grade  $\geq 3$  non hématologiques (nausées, vomissement, fatigue, hypertension et insomnie) ont diminué avec une dose starter individualisée.

### **QUADRA : Bénéfice clinique démontré du niraparib dans le traitement des lignes tardives du cancer de l'ovaire, y compris chez les patientes présentant une maladie résistante ou réfractaire au platine.**

Le traitement des lignes tardives du cancer de l'ovaire représente un besoin médical non satisfait majeur et l'efficacité de la chimiothérapie est limitée chez les patientes lourdement prétraitées. Des études antérieures ont montré une activité significative d'autres inhibiteurs de PARP dans le traitement des lignes tardives du cancer de l'ovaire uniquement dans les populations présentant des mutations BRCA. QUADRA, étude monobras, a été menée pour évaluer l'activité du ZEPJULA® en monothérapie dans le traitement de 4<sup>ème</sup> ligne ou plus chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, indépendamment de la sensibilité au platine ou du statut des biomarqueurs.

Le niraparib a démontré une activité clinique durable en  $\geq 4^{\text{ème}}$  de traitement chez les patientes dont la tumeur est BRCA muté, avec un taux de réponse objective (TRO) d'environ 30 %, y compris chez les patientes présentant une maladie sensible, résistante ou réfractaire au platine. La durée médiane de réponse était de 9,2 mois. Le taux de bénéfice clinique (réponse complète/partielle/maladie stable) à 16 semaines et à 24 semaines était respectivement de 56 % et 38 %. Un gradient d'activité clinique basé sur la sensibilité au platine a été mis en évidence dans la population de patientes avec une tumeur BRCA muté, l'activité la plus importante ayant été démontrée chez les patientes atteintes d'une maladie sensible au platine (TRO de 39 %) avec une médiane de survie globale non atteinte (IC 95 %, 19 NE). Toutefois, même les patientes atteintes d'une maladie résistante ou réfractaire au platine ont bénéficié du traitement par niraparib avec un TRO de 33 % et de 19 %, et une médiane de survie globale, respectivement de 26,0 et de 23,3 mois.

Le bénéfice clinique du niraparib a été observé au-delà des patientes présentant des mutations BRCA dans ce contexte de traitement de lignes tardives. Les patientes avec une tumeur non BRCA muté/non HRD+ et sensible au platine ont présenté un TRO de 20 %. Au total, la population identifiée sur la base de biomarqueurs (tumeur BRCA muté, indépendamment du statut de sensibilité au platine et tumeur non BRCA muté/non HRD+ sensibles au platine) comprenait 98 patientes dont le TRO était de 26 %, la durée médiane de réponse de 8,3 mois et la médiane de survie globale de 23,3 mois.

Le profil de tolérance dans l'étude QUADRA était compatible avec celui observé dans l'étude NOVA qui a évalué le niraparib en traitement de maintenance.

## **Contacts presse :**

### **Agence ComCorp**

Jehan O'Mahony – [jomahony@comcorp.fr](mailto:jomahony@comcorp.fr) - +33 (0)1 58 18 32 67

Marie-Caroline Saro – [mcsaro@comcorp.fr](mailto:mcsaro@comcorp.fr) - +33 (0)1 58 18 32 58

### **A propos de ZEJULA® (Niraparib)**

ZEJULA® (niraparib) est un inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP). ZEJULA® est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Dans les études précliniques, ZEJULA® se concentre dans la tumeur par rapport au plasma, produisant une inhibition durable du PARP 1/2 supérieure à 90 % et un effet antitumoral persistant. Des cas de syndrome myélodysplasique et de leucémie aiguë myéloïde (SMD/LAM), dont certains cas mortels, ont été signalés chez des patientes traitées par ZEJULA®. Interrompre l'utilisation de ZEJULA® si le diagnostic de syndrome MDS/LAM est confirmé. Des effets indésirables hématologiques (thrombocytopénie, anémie et neutropénie) et cardiovasculaires (hypertension et crise hypertensive) ont été rapportés chez des patientes traitées par ZEJULA®. Surveiller la numération formule sanguine pour détecter les effets indésirables hématologiques et les troubles cardiovasculaires pendant le traitement. ZEJULA® peut être nocif pour le fœtus et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

ZEJULA® dispose d'une autorisation de mise sur le marché en Europe depuis le 16 novembre 2017.

### **About GARNET**

L'étude de phase 1 en cours évalue le TSR-042 en monothérapie chez des patients atteints de tumeurs solides avancées. Cette étude comprend une phase d'escalade de dose en fonction du poids corporel (partie 1) et une phase évaluant le profil de tolérance à dose fixe (partie 2A) ; ces deux phases sont désormais terminées. Les résultats ont été utilisés pour déterminer la dose recommandée pour la phase 2 (500 mg toutes les 3 semaines pendant les 4 premiers cycles puis 1000 mg toutes les 6 semaines). L'étude inclut désormais des patientes atteintes de cancer de l'endomètre MSI-H, de cancers autres que l'endomètre MSI-H, de cancer de l'endomètre MSS et de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) dans quatre larges cohortes d'expansion.

### **A propos du TSR-042**

TSR-042 est un anticorps monoclonal ciblant les PD-1 et a été développé dans le cadre de la collaboration entre TESARO et AnaptysBio, Inc. Cette collaboration, amorcée en mars 2014, est axée sur le développement d'anticorps monospécifiques ciblant les PD-1, TIM-3 (TSR-022) et

LAG-3 (TSR-033), en plus d'un anticorps candidat bi-spécifique ciblant les PD-1/LAG-3 (TSR-075).

### **A propos de TESARO**

TESARO, Inc. est une société biopharmaceutique spécialisée en oncologie dont la mission est de proposer des traitements innovants aux patients atteints de cancer.

<https://www.tesarobio.com/fr>

### **A propos des énoncés prospectifs**

*Les affirmations incluses dans ce communiqué de presse ne sont pas des descriptions de faits historiques concernant TESARO, ce sont des énoncés prospectifs qui reflètent les prévisions et les attentes de la direction de l'entreprise émises en poursuivant les dispositions du Private Securities Litigation Reform Act de 1995. Des mots tels que « possiblement », « sera », « attendre », « anticiper », « estimer » et autres expressions similaires (ainsi que d'autres mots et expressions faisant référence à des événements, conditions ou circonstances futures) sont relatifs à des énoncés prospectifs.*

*Parmi les énoncés prospectifs contenus dans ce communiqué de presse, on citera notamment : le moment de l'annonce des résultats de l'étude PRIMA ainsi que celui de la présentation des données TSR-042 et du dépôt de la BLA (Biologics License Application).*

*Les énoncés prospectifs de ce communiqué impliquent des risques substantiels et des incertitudes qui pourraient amener nos programmes de recherche et développement, nos efforts de lancement commercial, nos futurs résultats financiers et autres résultats, nos performances ainsi que nos réussites à être significativement différents de ceux exprimés ou sous-entendus dans ce communiqué prospectif. Ces risques et incertitudes incluent, entre autres, les impératifs liés à la réalisation et l'achèvement des essais cliniques, au moment où les données des essais cliniques seront disponibles, et au calendrier ou aux dépôts réglementaires prévus.*

*TESARO n'est contraint à aucune obligation de mettre à jour ou de corriger un quelconque énoncé prospectif. Pour une description plus détaillée des risques et incertitudes qui pourraient mener à des résultats différents de ceux exprimés dans ce communiqué prospectif, ainsi que des risques liés aux activités de l'entreprise de manière générale, vous pouvez consulter le rapport annuel de TESARO formulaire 10-k pour l'année écoulée le 31 décembre 2017 et le rapport trimestriel sur le formulaire 10-Q pour le trimestre qui s'est terminé le 30 juin 2018.*