

TESARO ANUNCIA LA APROBACIÓN POR PARTE DE LA COMISIÓN EUROPEA DE ZEJULA® PARA MUJERES CON CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE

- ZEJULA (niraparib) es el primer inhibidor de la PARP aprobado en Europa para las mujeres con cáncer de ovario recurrente independientemente de si tienen o no mutaciones de BRCA y de cualquier otro biomarcador.
- La aprobación ha estado respaldada por datos sólidos de un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado y bien controlado.
- ZEJULA es el único inhibidor de la PARP autorizado por la Comisión Europea (CE) hasta este momento que se administra una vez al día por vía oral, lo que hace que su administración sea cómoda como tratamiento de mantenimiento.
- Está previsto que los primeros lanzamientos comerciales del fármaco se lleven a cabo en Alemania y Reino Unido en diciembre de 2017.

ZUG, SUIZA, 20 de noviembre de 2017 – TESARO, Inc. (NASDAQ: TSRO), compañía biofarmacéutica especializada en oncología, ha anunciado hoy que la Comisión Europea (CE) ha concedido la autorización de comercialización a ZEJULA® (niraparib) en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, de las trompas de Falopio o peritoneal primario, de alto grado, recurrentes, sensibles al platino, que presentan respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) a una quimioterapia basada en platino. ZEJULA® es el primer inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP)1/2 aprobado en Europa que se administra una vez al día por vía oral y cuyo uso no requiere hacer análisis de mutaciones de BRCA o de otros biomarcadores.

“Queremos expresar nuestra gratitud a todas las mujeres que han participado desinteresadamente en el programa de desarrollo clínico de ZEJULA®. También deseo dar las gracias a nuestros socios de ENGOT por su diligencia en la realización del ensayo ENGOT-OV16/NOVA, que se llevó a cabo con el más alto nivel de rigor científico. El diseño único de este ensayo, en el que participaron mujeres con y sin mutaciones de BRCA en la línea germinal, nos permitió determinar de forma independiente que niraparib produce una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en una población de pacientes muy amplia. La aprobación por parte de la CE de ZEJULA® constituye la segunda aprobación de un producto de TESARO en Europa este año. Nos hemos comprometido a trabajar con profesionales sanitarios, pagadores y grupos de pacientes para que puedan acceder lo más pronto posible a este tratamiento que supone un cambio de paradigma”, ha declarado Mary Lynne Hedley, Ph.D., presidenta y directora de operaciones de TESARO.

ZEJULA® fue aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos el 27 de marzo de 2017 y lo comercializa TESARO en Estados Unidos, país donde actualmente es el inhibidor de la PARP más prescrito para las pacientes con cáncer de ovario. En Europa, TESARO tiene previsto lanzar ZEJULA® en Alemania y Reino Unido en diciembre de este año y posteriormente a comienzos de 2018 en otros países europeos dependiendo del momento en que se aprueben las condiciones de precio y financiación y de la disponibilidad del producto en cada país. Alemania y Reino Unido son dos de los 17 países en los que TESARO tiene una presencia directa actualmente en Europa.

“La aprobación de hoy de ZEJULA® constituye un paso adelante muy alentador para las pacientes con cáncer de ovario de Europa. Aunque se ha demostrado que la quimioterapia basada en platino

es eficaz, lamentablemente su eficacia disminuye con el tiempo y la supervivencia libre de progresión de la enfermedad se acorta después de cada tratamiento sucesivo con platino. ZEPJULA® ofrece ahora la oportunidad de incrementar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad después del tratamiento con platino y tendrá un efecto positivo muy importante para las mujeres con cáncer de ovario y sus familiares”, ha señalado el Dr. Mansoor Raza Mirza, investigador principal del estudio ENGOT-OV16/NOVA y jefe de servicio de oncología del Hospital Rigshospitalet de Copenhague.

La aprobación por parte de la CE de ZEPJULA® se basó en los datos del ensayo ENGOT-OV16/NOVA, un estudio internacional de fase 3, riguroso, doble ciego, controlado con placebo de ZEPJULA® que reclutó a 553 pacientes con cáncer de ovario recurrente que habían presentado una RC o una RP a su tratamiento más reciente con quimioterapia basada en platino. El criterio de valoración principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP). Aproximadamente dos tercios de las participantes del estudio no tenían mutaciones de BRCA en la línea germinal. La progresión de la enfermedad en el estudio NOVA se determinó mediante una revisión centralizada, sólida, imparcial y en condiciones de ciego de los datos obtenidos y se definió como la presencia de progresión clínica o radiológica de la enfermedad, lo que ocurriese primero. ZEPJULA® incrementó significativamente la SLP en las pacientes con o sin mutaciones de BRCA en la línea germinal en comparación con el grupo control. El tratamiento con ZEPJULA® redujo el riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte en un 73% en las pacientes con mutaciones de BRCA en la línea germinal (cociente de riesgo –HR- 0,27) y en un 55% en las pacientes sin mutaciones de BRCA en la línea germinal (HR 0,45). La magnitud del beneficio fue similar para las pacientes que entraron en el ensayo con una RP o con una RC.

“Con la introducción de ZEPJULA®, el tratamiento de las mujeres con cáncer de ovario recurrente mejorará notablemente”, ha declarado el Profesor Dr. Andreas Du Bois, director del Centro de Ginecología y Oncología Ginecológica de la Kliniken Essen-Mitte de Alemania y co-fundador y ex presidente de la red europea de los grupos de investigación en ginecología oncológica (ENGOT). “Las pacientes y sus médicos tienen ahora una opción terapéutica adicional para utilizar después de que las pacientes hayan presentado respuesta a la quimioterapia, independientemente del estado de las mutaciones de BRCA, mientras que antes la alternativa para la mayoría de las pacientes consistía en un período de observación y espera en lugar de controlar activamente la enfermedad”.

La dosis inicial aprobada de ZEPJULA® es de 300 miligramos una vez al día. Según la ficha técnica del producto (FT), en las pacientes de menos de 58 kilogramos de peso se puede considerar utilizar una dosis inicial de 200 miligramos una vez al día. La dosis de ZEPJULA® administrada más habitualmente durante el transcurso del ensayo clínico de fase 3 NOVA fue de 200 miligramos una vez al día, tras un periodo de modificación de la dosis. Otros análisis exploratorios del estudio NOVA indicaron que la modificación de la dosis a nivel individual mantuvo la eficacia y redujo la tasa de acontecimientos adversos nuevos¹.

Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes ocurridas con ZEPJULA® fueron trombocitopenia (34%), anemia (25%), neutropenia (20%) e hipertensión (8%). Después del ajuste de dosis basado en la tolerabilidad individual, la incidencia de trombocitopenia de grado 3 /4 fue baja, aproximadamente del 1% después del mes tres. La mayoría de los acontecimientos adversos hematológicos se controlaron bien modificando la dosis, y solamente hubo que suspender el tratamiento en el 3%, el 2% y el 1% de las pacientes debido a trombocitopenia, neutropenia y anemia, respectivamente.

¹ Wang J et al. The Exposure-Response Relationship of Niraparib in Patients with gBRCAmut and Non-gBRCAmut: Results from the ENGOT-OV16/NOVA Trial. ESMO; 2017 Sep 8-12; Madrid, Spain.

“Estamos muy satisfechos con la decisión del CE de aprobar ZEJULA® para las mujeres con cáncer de ovario recurrente. Esta decisión tendrá unos efectos positivos reales e importantes sobre la vida de las mujeres, al proporcionarles un nuevo tratamiento y más opciones terapéuticas entre las que elegir. A nivel mundial hay pocos tratamientos eficaces para el cáncer de ovario, por lo que ésta es una opción muy necesaria”, ha señalado Elisabeth Baugh, presidenta de la Coalición Mundial contra el Cáncer de Ovario.

Acerca del ensayo clínico ENGOT-OV16/NOVA realizado con ZEJULA® (niraparib)

El estudio ENGOT-OV16/NOVA fue un ensayo de fase 3 internacional, doble ciego, controlado con placebo y realizado con niraparib en 553 pacientes con cáncer de ovario recurrente que presentaban respuesta a su tratamiento más reciente con quimioterapia basada en platino. Se incluyó a las pacientes en una de las dos cohortes independientes dependiendo del estado de su mutación de BRCA en la línea germinal. La primera cohorte estaba formada por las pacientes con mutación de BRCA en la línea germinal (con mutgBRCA) y la segunda cohorte estaba formada por las pacientes sin mutación de línea germinal de BRCA (sin mutgBRCA), tanto con tumores HRD-positivos como HRD-negativos. Dentro de cada cohorte se aleatorizó a las pacientes en una proporción de 2:1 para recibir niraparib o placebo y se les trató de forma continua con placebo o con 300 miligramos de niraparib administrados en tres comprimidos de 100 miligramos una vez al día hasta que progresó la enfermedad. El criterio de valoración principal del estudio era la supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP). Los criterios de valoración secundarios eran los resultados comunicados por las pacientes, la duración del periodo de tiempo sin quimioterapia, la SLP 2, la supervivencia global y otros criterios de valoración de la seguridad y la tolerabilidad. Si desea obtener más información sobre este ensayo, visite <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01847274>.

En las pacientes con mutación de BRCA en la línea germinal, el brazo de niraparib demostró superioridad estadísticamente significativa para el criterio de valoración principal, la SLP, frente al brazo control, con un HR de 0,26 (IC 95%, 0,173-0,410). La mediana de la SLP en las pacientes tratadas con niraparib fue de 21,0 meses, frente a 5,5 meses en las del grupo control ($p < 0,0001$). Niraparib también demostró significación estadística en las pacientes de la cohorte sin mutaciones de BRCA en la línea germinal. En esta cohorte, la SLP fue estadísticamente significativa para el brazo de niraparib frente al brazo control, con un HR de 0,45 (IC 95%, 0,338-0,607). La mediana de la SLP en las pacientes tratadas con niraparib fue de 9,3 meses, en comparación con 3,9 meses en las del grupo control ($p < 0,0001$). Los análisis de los criterios de valoración secundarios, como el periodo de tiempo sin quimioterapia, el tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento posterior y la SLP 2, fueron todos estadísticamente significativos y favorables a niraparib frente al control tanto en las pacientes de la cohorte con mutaciones de BRCA en la línea germinal como en las pacientes de la cohorte sin mutaciones de BRCA en la línea germinal. Los resultados comunicados por las pacientes en las encuestas validadas indicaron que no hubo diferencias en las medidas asociadas a la calidad de vida entre las pacientes tratadas con niraparib y las pacientes del grupo control.

Los resultados completos del ensayo ENGOT-OV16/NOVA los presentó en detalle en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) de 2016 celebrado en Copenhague el 8 de octubre de 2016 el Dr. Mansoor Raza Mirza, director médico de la Sociedad Nórdica de Oncología Ginecológica (NSGO) e investigador principal del ensayo. Estos datos se publicaron simultáneamente en la revista *New England Journal of Medicine*.

Información importante de seguridad seleccionada

Se han comunicado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA) en pacientes tratadas con ZEJULA®. Hay que suspender el tratamiento con ZEJULA® si se confirma que la paciente tiene SMD/LMA.

Se han notificado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia y neutropenia) en pacientes tratadas con ZEJULA®. Hay que realizar un hemograma completo semanalmente durante el primer mes de tratamiento y modificar la dosis según sea necesario. Después del primer mes se recomienda controlar los resultados de los hemogramas completos durante los 10 meses de tratamiento siguientes y periódicamente después de este tiempo. Según los valores de laboratorio individuales, puede estar justificado hacer un hemograma completo semanal en el segundo mes.

Se han comunicado casos de hipertensión y crisis hipertensivas en pacientes tratadas con ZEJULA®. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con niraparib. Hay que determinar la presión arterial mensualmente durante el primer año y después periódicamente durante el tratamiento con ZEJULA®. El tratamiento con ZEJULA® debe suspenderse si una paciente presenta una crisis hipertensiva o si presenta hipertensión médicamente significativa que no puede controlarse adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo.

Debido a su mecanismo de acción, ZEJULA® puede causar daños al feto. Hay que informar a las mujeres en edad fértil del posible riesgo para el feto y aconsejarles que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y en los seis meses posteriores a la fecha en la que reciban la última dosis. Debido a que ZEJULA® puede producir reacciones adversas graves en bebés lactantes, hay que aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no den de mamar a sus hijos durante el tratamiento con ZEJULA® y en el mes posterior a la fecha en la que reciban la última dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los estudios clínicos fueron las siguientes: trombocitopenia, anemia, neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, infección del tracto urinario, fatiga/astenia, disminución del apetito, cefalea, mareos, disgeusia, palpitaciones, insomnio, nasofaringitis, disnea, tos e hipertensión.

Otros ensayos clínicos realizados con niraparib

TESARO está generando un conjunto sólido de datos de niraparib evaluando su actividad en diversos tipos de tumores y también está evaluando varias posibles combinaciones de niraparib con otros tratamientos. El programa de desarrollo en curso de niraparib comprende un ensayo en fase 3 en pacientes que han recibido un tratamiento de primera línea para el cáncer de ovario (el ensayo [PRIMA](#)) y un ensayo de registro en fase 2 en pacientes que han recibido varias líneas de tratamiento para el cáncer de ovario (el ensayo [QUADRA](#)). También se están llevando a cabo varios estudios con tratamientos de combinación, entre ellos un ensayo con niraparib más pembrolizumab (el ensayo [TOPACIO](#)) y un ensayo con niraparib más bevacizumab (el ensayo [AVANOVA](#)).

Está previsto realizar también otros ensayos con niraparib en pacientes con cáncer de ovario, cáncer de mama y cáncer de pulmón. En los estudios se evaluará el efecto de niraparib en monoterapia y en combinación con otros fármacos en diversos ámbitos de tratamiento.

Janssen Biotech tiene los derechos de desarrollo y comercialización de niraparib específicamente para los pacientes con cáncer de próstata en todo el mundo, excepto en Japón.

Acerca del cáncer de ovario en Europa

Europa es una de las regiones con mayor incidencia de cáncer de ovario del mundo; cada año se diagnostica la enfermedad a aproximadamente 45.000 mujeres^{2,3}. El cáncer de ovario afecta aproximadamente a 1,3 de cada 10.000 habitantes de la Unión Europea, donde es el sexto tipo de cáncer más común y la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres^{2,4}. A pesar de las elevadas tasas de respuesta iniciales a la quimioterapia basada en platino, aproximadamente el 85% de las mujeres con cáncer de ovario avanzado presentan una recurrencia de la enfermedad después del tratamiento de primera línea⁵. La eficacia de la quimioterapia también disminuye con el tiempo.

Acerca de ZEPJULA (niraparib)

ZEPJULA es un inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) 1/2 que se administra una vez al día por vía oral y que está indicado en la Unión Europea como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso, cáncer de las trompas de Falopio o cáncer peritoneal primario de alto grado recurrentes sensibles al platino que presentan una respuesta completa o una respuesta parcial a una quimioterapia basada en platino. En estudios preclínicos se ha observado que ZEPJULA® se concentra más en el tumor que en el plasma, produciendo una inhibición duradera de más del 90% de la PARP 1/2 y un efecto antitumoral persistente.

Acerca de TESARO

TESARO es una compañía biofarmacéutica especializada en oncología que proporciona tratamientos transformadores para las personas que luchan con valentía contra el cáncer. Si desea obtener más información sobre la compañía, visite www.tesarobio.com y siganos en [Twitter](#) y [LinkedIn](#).

Declaraciones de futuro

Las declaraciones contenidas en esta nota de prensa que no sean descripciones de hechos históricos con respecto a TESARO se considera que son declaraciones de futuro que reflejan las creencias actuales y las expectativas del equipo directivo de la compañía de conformidad con las disposiciones de salvaguardia de la Ley de Reforma de Litigios sobre Valores Financieros Privados de 1995. El uso de palabras como "puede", "espera", "prevé", "anticipa", "estima", "tiene previsto" y expresiones similares (así como otras palabras o expresiones que hagan referencia a acontecimientos, condiciones o circunstancias futuros) indican que las frases que las contienen son declaraciones de futuro. Las declaraciones de futuro contenidas en esta nota de prensa implican riesgos sustanciales e incertidumbres que podrían causar que nuestros esfuerzos de lanzamiento comercial, nuestros programas de desarrollo clínico, nuestros resultados futuros, nuestro rendimiento o nuestros logros difirieran significativamente de los expresados o implícitos en las declaraciones de futuro. Estos riesgos e incertidumbres son, entre otros, los riesgos relacionados con los tiempos para el éxito del lanzamiento comercial de ZEPJULA en países específicos de Europa, la competencia, los riesgos relacionados con la fijación de precios y el reembolso, los riesgos relacionados con la fabricación y el suministro, los riesgos relacionados con la propiedad intelectual y otros riesgos e incertidumbres que podrían afectar a la disponibilidad o al potencial comercial de ZEPJULA en Europa. TESARO no asume ninguna obligación de actualizar o revisar ninguna declaración de futuro. Si desea obtener una descripción más detallada de los riesgos e incertidumbres que podrían causar que los resultados reales difirieran de los expresados en estas

² World Cancer Research Fund International. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/ovarian-cancer-statistics> (Last accessed 18 November 2017)

³ EUCAN <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=930> (Last accessed 18 November 2017)

⁴ ENGAGE, Ovarian Cancer Fact Sheet. https://engage.esgo.org/media/2017/08/ENGAGE_What_is_ovarian_cancer_en_V01.pdf (Last accessed 18 November 2017)

⁵ Lorusso, D., Mancini, M., Di Rocco, R., Fontanelli, R., & Raspagliesi, F. (2012). The role of secondary surgery in recurrent ovarian cancer. International Journal of Surgical Oncology



declaraciones de futuro, así como de los riesgos relacionados con el negocio de la compañía en general, consulte la memoria anual de TESARO en el Formulario 10-K para el año finalizado el 31 de diciembre de 2016 y el informe trimestral en el Formulario 10-Q para el trimestre finalizado el 30 de septiembre de 2017.

Contacto

María Fábregas (Cícero Comunicación)

Tel. 917500640

Email: mfabregas@cicerocomunicacion.es

Contacto con los medios excepto en Estados Unidos:

Shannon Altimari

Director internacional de asuntos corporativos

+41 (0) 41 588 08 68 o saltimari@tesarobio.com

###