

Madrid, 29 de mayo de 2003

Por la presente nos es grato comunicarles el siguiente **HECHO RELEVANTE:**

Las autoridades sanitarias españolas han autorizado a PHARMA MAR, S.A., filial de ZELTIA, S.A. el inicio de la fase II de KAHALADIDE F (KF).

El primer estudio de fase II se realizará en 5 centros hospitalarios en los que se tratarán a pacientes de carcinoma hepático avanzado con una dosis 650 ?g/m^2 que se administrará semanalmente en una infusión de una hora.

Durante la fase I se obtuvieron resultados positivos en pacientes de carcinoma hepático avanzado lo que ha motivado el inicio de esta fase II en dicha indicación. PHARMA MAR tiene previsto iniciar más adelante nuevas fases II para distintas indicaciones.

El carcinoma hepático es uno de los cánceres más frecuentes en todo el mundo (2 a 5 por 100.000 habitantes en Europa y Estados Unidos), y su incidencia está aumentando a causa de la diseminación de las infecciones por el virus de la hepatitis C. Debido a la agresividad de esta enfermedad, las opciones terapéuticas son limitadas, y la cirugía es el principal tratamiento disponible en la actualidad para estos pacientes, pero no es adecuada para la enfermedad metastásica avanzada.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Iñigo Zurita Goñi
Secretario General

P.S. Se adjunta nota de prensa que se repartirá a los medios en el día de hoy

Kahalalide F entra en fase II con un ensayo clínico en carcinoma hepático

Madrid, 29 de mayo de 2003: Kahalalide F, el nuevo agente antitumoral derivado del molusco marino *Elysia rufescens*, ha comenzado los estudios clínicos de fase II para el carcinoma hepático. PharmaMar anunció hoy que la decisión de iniciar los estudios de fase II con Kahalalide F para esta indicación se tomó tras los resultados prometedores comunicados al finalizar los estudios de fase I en pacientes con tumores sólidos en estadio avanzado.

El ensayo contará con la participación de cinco centros oncológicos especializados, e investigará la eficacia de Kahalalide F en pacientes con carcinoma hepático avanzado utilizando una dosis de comienzo de 650 μ g/m² administrada en infusión intravenosa semanal de 1 hora. Esta pauta posológica se ha escogido tras una meticulosa revisión de los resultados de los ensayos de fase I de Kahalalide F en tumores sólidos avanzados, que se comunicaron el año pasado. Durante estos ensayos de fase I, realizados en pacientes con enfermedad en estadios avanzados que no habían respondido a ningún tratamiento previo, se había observado un efecto clínico beneficioso derivado de la administración de Kahalalide F en los pacientes con carcinoma hepático, lo que ha llevado a poner en marcha los estudios de fase II.

“Kahalalide F ha demostrado tener un perfil de beneficios/riesgos alentador en nuestros estudios clínicos iniciales, y somos optimistas respecto a su buen rendimiento en este estudio específico sobre carcinoma hepático”, señaló el Dr. M. A. Izquierdo, director de oncología clínica de PharmaMar.

El carcinoma hepático es uno de los cánceres más frecuentes en todo el mundo (2 a 5 por 100.000 habitantes en Europa y Estados Unidos), y su incidencia está aumentando a causa de la diseminación de las infecciones por el virus de la hepatitis C. Debido a la agresividad de esta enfermedad, las opciones terapéuticas son limitadas, y la cirugía es el principal tratamiento disponible en la actualidad para estos pacientes, pero no es adecuada para la enfermedad metastásica avanzada. Este tipo tumoral es un paradigma de resistencia y por tanto los tratamientos farmacológicos disponibles tienen un impacto

marginal en la evolución de estos pacientes por lo que la disponibilidad de nuevos tratamientos activos es una de las prioridades más importantes en el tratamiento del cáncer.

Mecanismo de acción de Kahalalide F

Kahalalide F altera la función de la membrana lisosómica (parte del “sistema digestivo” interno de la célula), un mecanismo que lo diferencia de todos los demás agentes antitumorales conocidos. Los estudios demuestran que Kahalalide F induce la necrosis de las células *in vivo* (*oncosis*) y presenta selectividad por los tumores en vez de por las células normales *in vitro*. La actividad citotóxica de Kahalalide F no está mediada por la síntesis *de novo* de ARNm y proteínas ni por la activación de la caspasa.

PharmaMar

PharmaMar es una compañía líder en oncología, dedicada a avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos de PharmaMar incluye actualmente Yondelis™* (codesarrollado con OrthoBiotech Products L.P.), Aplidin®, Kahalalide F en ensayos clínicos y ES-285 programado para comenzar los ensayos clínicos. La extensa cartera de productos en investigación preclínica de PharmaMar comprende 14 compuestos, seis de los cuales se encuentran en fase de evaluación avanzada.

PharmaMar es una filial del Grupo Zeltia, una compañía que cotiza en la bolsa española y que forma parte del índice Ibex-35. Puede encontrar PharmaMar en Internet en la dirección <http://www.pharmamar.com>.

* Yondelis™ es la marca registrada de ET-743, y Aplidin® es la marca registrada de APL.