

Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Sr. D. Antonio Más
Paseo de la Castellana nº 19
28046 Madrid

Madrid, 5 de junio de 2006

Muy Sres. Nuestros:

Por la presente nos es grato enviarle copia de la nota de prensa que ZELTIA, S.A. distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy relativa a los resultados de los tres estudios clínicos de Yondelis[®]-compuesto desarrollado por PHARMA MAR, S.A.- más destacados que han sido presentados en el Congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrado en Atlanta (EEUU), del 2 al 6 de junio de 2006, todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Asimismo, les informamos que en el día de hoy a las 14:00 pm (hora de Madrid) tendrá lugar una teleconferencia en inglés para analistas e inversores institucionales en la que se comentarán tres de los once estudios señalados anteriormente y cuyos resultados se detallan en la nota de prensa anteriormente mencionada. Se adjunta a la presente, copia de la presentación que en relación con los citados estudios se remitirá a los participantes de la referida teleconferencia.

La teleconferencia podrá seguirse por cualquier oyente en el número de teléfono no gratuito (+34) 934 92 31 31. Se ruega llamar con la debida antelación ante la limitación del número de líneas disponibles.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca Miranda
Secretario General



Resultados positivos de tres nuevos estudios presentados en ASCO refuerzan la actividad antitumoral de Yondelis®

- *La tasa de control del tumor en liposarcomas mixoides asciende al 86%*
- *Correlación entre expresión de genes de reparación del ADN y la tasa de respuesta en sarcomas*
- *Tasa de control del tumor del 78% en pacientes con cáncer de ovario tratados previamente con platino*

Atlanta, Georgia, EEUU, 5 de Junio 2006: PharmaMar ha destacado los resultados de tres importantes estudios de los diez presentados sobre Yondelis® durante el Congreso Anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), que se celebra en Atlanta, Georgia (Estados Unidos), los días 3 y 4 de junio de 2006. Yondelis es un fármaco desarrollado por PharmaMar en colaboración con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.C.C. (J&JPRD). Los puntos relevantes de dichos estudios son los siguientes:

Yondelis – Sarcomas de tejidos blandos

Se presentaron dos estudios de farmacogenómica que demuestran la actividad de Yondelis en tipos específicos de sarcomas avanzados.

Presentación Oral: Modelos de respuesta del tumor a Yondelis en liposarcomas mixoides - Doctora F. Grosso et al

Los datos se obtuvieron en un estudio de uso compasivo en 44 pacientes con liposarcomas mixoides avanzados llevado a cabo por seis investigadores en centros de referencia especializados en el tratamiento de pacientes con sarcomas de tejidos blandos (STB). Los resultados constituyen una prueba significativa de la actividad antitumoral de Yondelis en pacientes con este tipo específico de tumor, con remisiones objetivas duraderas y control del

tumor en el 86% de los casos. La media de supervivencia libre de progresión (la duración del control del tumor) es de 18 meses y el tiempo medio de supervivencia es de 28 meses.

El estudio también identificó una correlación clara entre el nivel de respuesta y los cambios en la densidad del tejido tumoral de los pacientes. Esta “respuesta del tejido” precedió a una disminución del tamaño del tumor en un 62% de los pacientes respondedores.

Al comentar el estudio, la Dra. F. Grosso, investigadora del Istituto Nazionale dei Tumori de Milán, Italia, declaró: “Estos notables resultados demuestran que Yondelis, un fármaco cuyos beneficios en pacientes con sarcomas de tejidos blandos son bien conocidos, puede todavía aportar mayores beneficios a los pacientes con liposarcomas mixoides. Los liposarcomas mixoides están ligados a anomalías cromosómicas, lo que ha llevado a poner en marcha estudios enfocados a identificar la correlación entre un determinado patrón molecular y el resultado exitoso del tratamiento”.

El Dr. José Jimeno, Director de Desarrollo Científico de PharmaMar, agregó: “Más allá del conocido relevante impacto clínico de Yondelis en pacientes con STB avanzado previamente tratados, los datos presentados en esta población de pacientes con muy mal pronóstico refuerzan el valor de Yondelis como un agente anticancerígeno activo. Yondelis tiene un papel claro en los liposarcomas mixoides y, probablemente en otros tipos de cáncer con anormalidades genéticas similares, como los sarcomas de Ewing. Los resultados obtenidos justifican la puesta en marcha de nuevos estudios en este tipo de tumor tanto en primera línea de tratamiento en enfermedad metastásica, como en terapia preoperatoria”.

Póster: La funcionalidad del sistema de reparación del ADN modula el resultado clínico en pacientes con sarcoma avanzado que han sido tratados con Yondelis. – Dr. P. Schöffski et al

Este estudio farmacogenómico exploratorio retrospectivo fue puesto en marcha para investigar si hay una firma molecular que guarde correlación con la sensibilidad o la resistencia a Yondelis. En estudios previos con este compuesto se ha demostrado la capacidad de Yondelis para inducir tasas de respuestas prolongadas (hasta varios años en algunos casos), así como su correlación con procesos de reparación de ADN.

El análisis de muestras de tumores de pacientes con sarcomas tratados con Yondelis muestran la relación del mecanismo de reparación del ADN en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Estos datos muestran que los pacientes con un eficiente mecanismo TC-NER (evidenciado por niveles altos de ERCC1) responden mejor al tratamiento con Yondelis, y que los pacientes con un mecanismo reparador de recombinación

homólogo deficiente (evidenciado por niveles bajos de expresión de BRCA1) tienen mejores tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

El Prof. Dr. P. Schöffski, Investigador Jefe de la Universidad Ziekenhuizen Lovaina, Bélgica, declaró: “Este estudio aporta una prueba importante del papel de Yondelis en los sarcomas de tejidos blandos y también, en términos más generales, de la importancia futura de la farmacogenómica en el tratamiento del cáncer. El impacto de BRCA1 deficiente o mutado está bien establecido en otros tipos de tumor, tales como el cáncer de mama y próstata; el desarrollo de estrategias para Yondelis para estos cánceres con tal alta prevalencia debería ser considerado por la compañía”.

El Dr. José Jimeno, Director de Desarrollo Científico de PharmaMar, afirmó: “Los datos refuerzan la idea de una estrategia orientada a una diana transtumoral, por lo que deberían llevarse a cabo ensayos personalizados en otros tumores, como mama, ovario y próstata, que se sabe que son sensibles a Yondelis. Una aproximación selectiva podría ser una buena opción para el desarrollo clínico del compuesto en esas importantes indicaciones”.

Yondelis – Cáncer de Ovario

Póster: Estudio abierto comparativo de Fase II de Yondelis en dos pautas de administración a mujeres con carcinoma de ovario recurrente sensible a platinos - Dr. JM del Campo et al

Este ensayo de Fase II fue diseñado para probar la actividad de dos pautas de administración de Yondelis, 3 horas o 24 horas cada tres semanas, en pacientes con carcinoma de ovario tras recaída. Se han reclutado 107 pacientes en 34 centros de toda Europa.

Los resultados demuestran que ambas pautas son activas, con el 28,3% y el 29,6% de respuestas objetivas en el régimen de 3 horas/1,3 mg/m² y en el de 24 horas/1,5 mg/m², respectivamente, con una duración media de respuesta de 5,4 meses. La actividad de Yondelis parece ser independiente del número de ciclos previos de terapia con platino. Además, la tasa de control del tumor (respuestas completas + respuestas parciales + estabilización de la enfermedad) es del 78% en el total de la población. Los resultados de seguridad confirman la ausencia de toxicidad acumulativa, permitiendo, así, terapias multiciclo.

Actualmente en marcha un estudio pivotal de Fase III de cáncer de ovario (650 pacientes en 135 centros y 21 países) comparando la combinación de Yondelis más Doxil[®]*/Caelyx[®] frente a Doxil[®]/Caelyx[®] solo, en segunda línea de tratamiento de cáncer de ovario.

* DOXIL[®] (doxorubicin HCl liposome injection) se comercializa en Estados Unidos por Tibotec Therapeutics, una división de Ortho Biotech Products, LP., y en Israel por Janssen-Cilag. Schering-Plough Corporation, bajo acuerdo de licencia, tiene los derechos exclusivos para comercializar este medicamento como CAELYX[®] para el resto del mundo, excluido Japón.

Dr Miguel Angel Izquierdo, Director de Desarrollo Clínico de PharmaMar, comentó: “Yondelis se encuentra entre los agentes más activos en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario que han recaído tras una primera de línea de tratamiento convencional y este estudio comparativo randomizado (aleatorizado) añade más evidencias de su actividad. La tasas de respuestas corroboran las de los primeros estudios y confirman la idoneidad del esquema de infusión de 3 horas a pacientes no hospitalizadas utilizado en el estudio pivotal de Fase III que actualmente se encuentra en una etapa avanzada”.

Sobre Yondelis[®]

Yondelis (trabectedin) es el compuesto en desarrollo más avanzado de PharmaMar. Aislado originalmente del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*, actualmente se produce mediante síntesis química. Yondelis está siendo desarrollado por PharmaMar conjuntamente con su socio Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (J&JPRD) PharmaMar comercializará Yondelis en Europa (incluida Europa del Este), mientras que Tibotec Therapeutics, división de Ortho Biotech Products, L.P., lo comercializará en EE. UU., y Ortho Biotech, division de Janssen-Cilag, lo hará en el resto del mundo.

Además de los ensayos clínicos de Fase II en sarcomas de tejidos blandos, en la actualidad se llevan a cabo ensayos con Yondelis de fase III en cáncer de ovario, y en fase II en cáncer de próstata y de mama. Más de 3.400 pacientes han sido tratados hasta hoy con Yondelis.

En los estudios clínicos realizados hasta ahora, Yondelis ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. El acontecimiento adverso más frecuente parece ser la neutropenia, que es reversible y controlable. También se observaron elevaciones de transaminasas, si bien fueron transitorias.

Yondelis constituye una entidad química nueva con un exclusivo mecanismo de acción multicomponente. Se cree que es el único agente quimioterápico que se une al surco menor del ADN y produce una flexión hacia el surco mayor del ADN, ejerciendo su efecto terapéutico a través de interferencia con diversos procesos de la división celular.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es la compañía biofarmacéutica líder mundial dedicada a avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera clínica de PharmaMar incluye actualmente 6 productos: Yondelis[®] (codesarrollado con J&JPRD), en ensayos clínicos de fase III, designado fármaco huérfano para sarcomas de tejidos blandos y para cáncer de ovario por la Comisión Europea (CE) y por la Food & Drug Administration (FDA). Aplidin[®] se encuentra en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda y para el mieloma múltiple por la CE y la FDA. Kahalalide F está en ensayos de fase II, y ES-285, Zalypsis[®] y PM02734, en ensayos clínicos de fase I.

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia, grupo europeo con destacada presencia en los sectores de Biotecnología y Química de Gran Consumo. (Bolsa española, ZEL).

Si desea más información, póngase en contacto con:

Medios de comunicación:

Lola Casals, Comunicación de PharmaMar

tel.: +34 91 846 6000

Manuel de la Cruz, Llorente & Cuenca

Tel. +34 91 563 77 22

Inversores:

Catherine Moukheibir, Operaciones de Mercado de Capitales de Zeltia

tel.: +34 91 444 4500

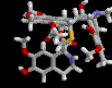
Esta nota de prensa también está disponible en la sección de noticias del sitio web de PharmaMar: <http://www.pharmamar.com/en/press/>

Patterns of Tumor Response to Trabectedin (ET-743) in Myxoid Liposarcomas

F Grosso, GD Demetri, J-Y Blay, I Judson, A Le Cesne, C Spreafico, J Jimeno, S Pilotti, M D'Incalci, PG Casali

Trabectedin (ET-743)

- Tetrahydroisoquinoline



- marine compound with antitumor activity
- isolated from the caribbean tunicate *Ecteinascidia turbinata*



Mechanism of action



- binds to DNA minor groove bending the helix
- interacts with transcription factors and other DNA binding proteins
- disturbs cell cycle: S delay and G2 block
- interferes with DNA repair pathways

Phase II clinical studies in pretreated STS: pooled analysis

	STS	Leio	Lipo
No. Pts	189	75	25
OR	8%	12%	12%
PFS @6mos	20%	29%	25%
Median OS, mos	10	11	9



Liposarcomas



Well diff. → dediff.

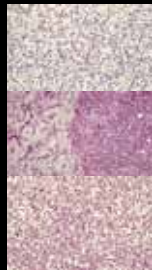
Myxoid → Round cell



Pleomorphic

Liposarcomas

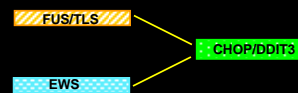
myxoid



round cell

Myxoid Liposarcoma Translocations

FUS/TLS-CHOP t(12;16)(q13;p11) (95%)



EWS-CHOP t(12;22)(q13;q12) (5%)

Natural history

- younger pts
- unusual metastatization (retroperitoneum, opposite limb, mediastinum, bone even before lungs)
- metastatic disease may occur even after a long interval from primary treatment
- median survival following metastatization of about 3 years

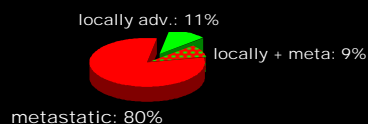
A multi-institutional retrospective review of 44 myxoid/round-cell liposarcoma patients treated with Trabectedin

- Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy
- Royal Marsden, Sutton, UK
- Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA
- Centre Léon Bérard, Lyon, France
- Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Case series

Age	49 yrs	(37-73)
Sex	M: 66%	F: 34%
PS ECOG	0 = 55%	
	1 = 40%	
	2 = 5%	
Time to metastatization	2 yrs	(0.3-16)
Prior chemotherapy		
ADM and IFX	98%	
1 line	57%	
2 lines	32%	
≥3 lines	11%	

Disease extent



- Soft tissue 16 (43%)
- Abdominal cavity 14 (38%)
- Pleura 11 (30%)
- Lung 11 (30%)
- Heart/pericardium 10 (27%)
- Mediastinum 9 (24%)
- Bone 6 (16%)
- Liver 1 (3%)

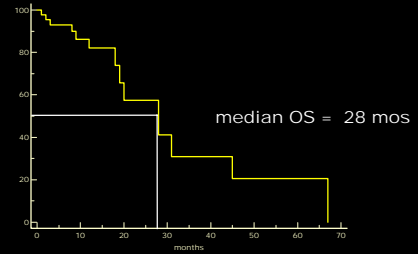
ET-743 treatment

800-1500 mcg/sqm every 3-4 wks

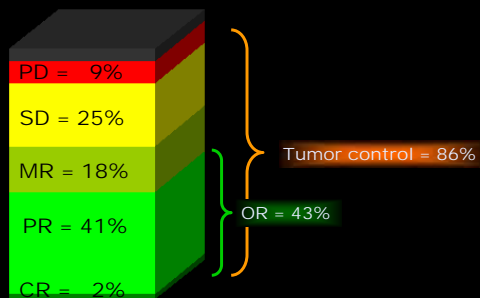
No. courses, median 9 (1-43)

Pts. still on treatment 18 (41%)

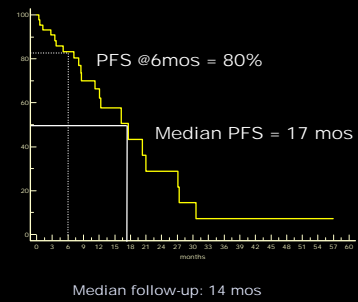
OS



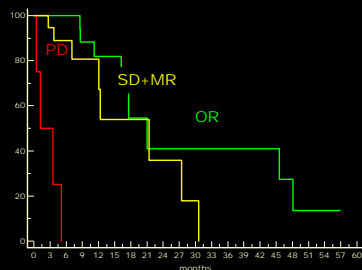
Tumor response (RECIST)



PFS



PFS according to tumor response



Centralized pathologic and radiological review feasible in a subgroup of 29 (44) patients

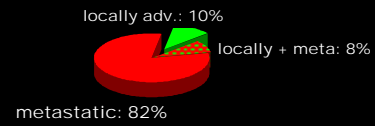
→ to investigate patterns of tumor response

- Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy
- Royal Marsden, Sutton, UK

Subgroup

Age	49 yrs	(37-72)
Sex	M: 59%	F: 41%
PS ECOG	0 = 52%	1 = 40%
	2 = 8%	
Time to metastatization	2 yrs	(1-14)
Prior chemotherapy		
ADM and IFX	98%	
1 line	55%	
2 lines	34%	
≥3 lines	11%	

Disease extent

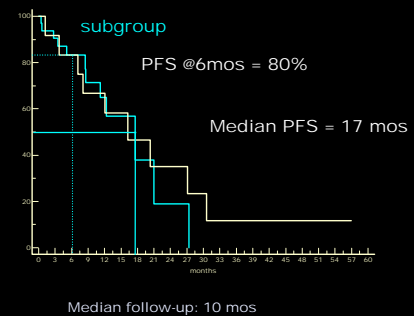


ET-743 treatment

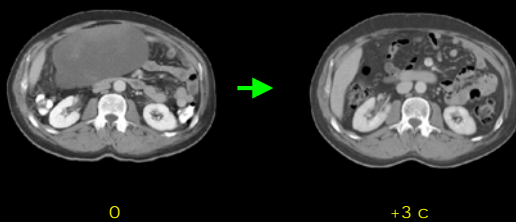
800-1500 mcg/sqm every 3-4 wks

No. courses, median	8	(1-22)
Pts. still on treatment	13	(45%)

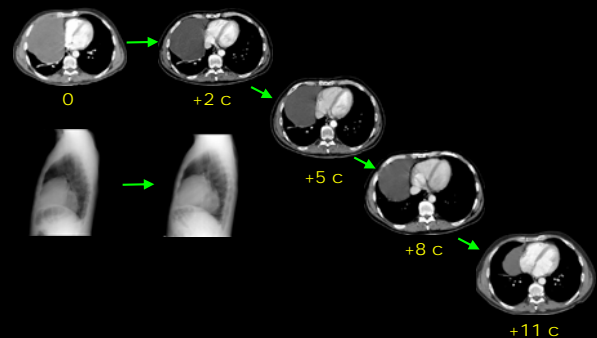
PFS

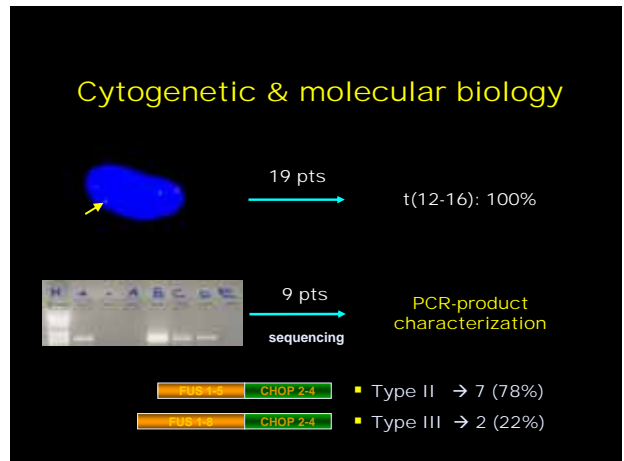
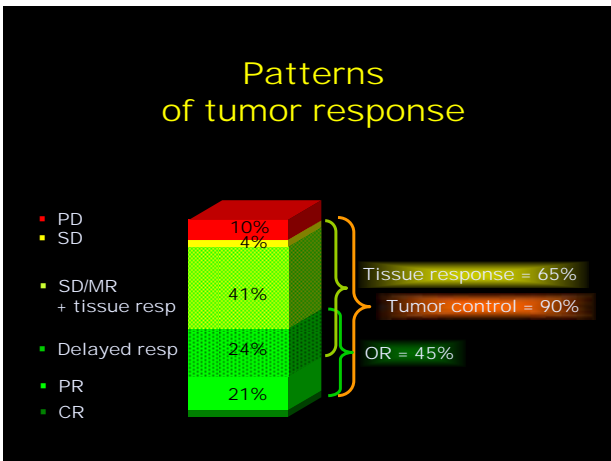
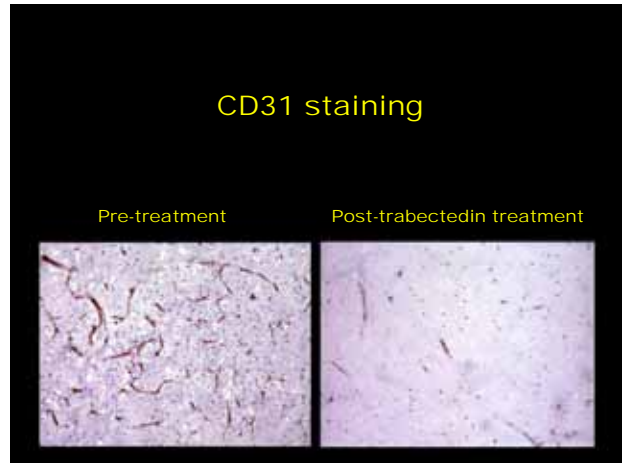
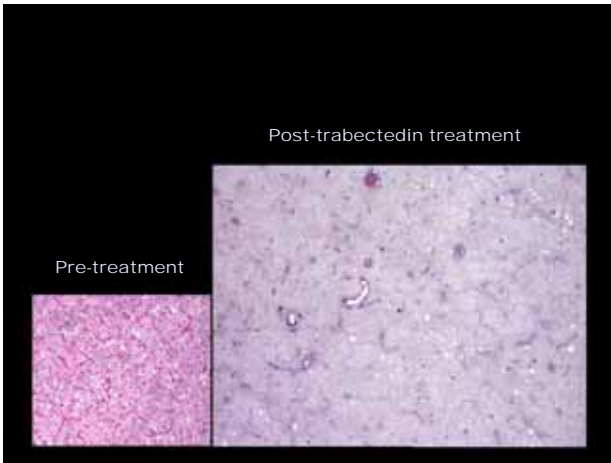
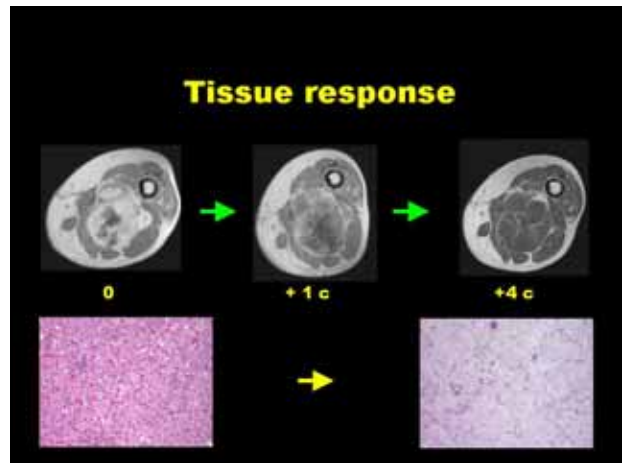
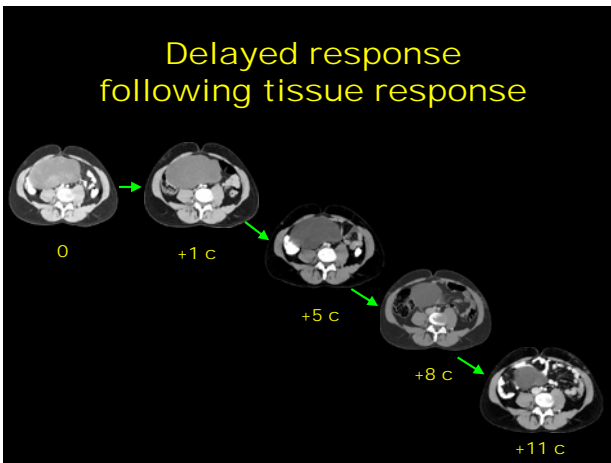


RECIST partial response

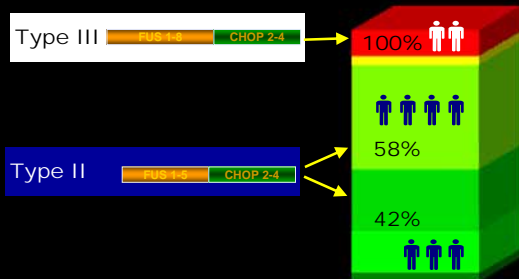


Delayed response following tissue response





Fusion transcript molecular variants → response



Conclusions

- Myxoid liposarcomas are responsive to Trabectedin
- Patterns of tumor response included dimensional RECIST OR in ~45%, and tumor tissue changes in 65%; this "tissue response" preceded dimensional regression in 62% of RECIST-responders ("delayed responses")
- Median PFS was 17 mos, and treatment was maintained for long in many patients
- A selective mechanism of action for Trabectedin in this translocation-related sarcoma is actively sought

