

Madrid, 8 de junio de 2004

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 que en relación con tres ensayos de Fase II con Yondelis™ (ET-743) en sarcoma de tejidos blandos, cáncer de ovario y cáncer de endometrio y un estudio de Fase I con Kahalalide F, han sido presentados en el 40º Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (A.S.C.O.) celebrado en Nueva Orleans entre los días 5 y 8 de junio, todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Sebastián Cuenca Miranda
Secretario General



Los ensayos de fase I demuestran la seguridad del tratamiento con Kahalalide F en pacientes con cáncer de próstata

Nueva Orleans, EE. UU., 8 de junio de 2004: PharmaMar ha presentado los resultados de un estudio de Fase I y de farmacocinética de Kahalalide F en el 40º congreso anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), que se celebra en Nueva Orleans del 5 al 8 de junio.

En un póster presentado por el Dr. Jos H. Beijnen (*The Netherlands Cancer Institute*) se expusieron con detalle los resultados obtenidos en el **“Estudio de fase I y farmacocinético de Kahalalide F administrado por vía intravenosa durante una hora, durante cinco días consecutivos cada tres semanas en pacientes con cáncer de próstata avanzado o metastásico refractario a los andrógenos”**.

Los objetivos del estudio mencionado eran determinar la seguridad y la dosis máxima tolerada, explorar la farmacocinética y documentar la actividad antitumoral de Kahalalide F en pacientes con tumores de próstata avanzados refractarios a los andrógenos. Se incluyeron en el estudio 32 pacientes con una mediana de edad de 68 años. Dichos pacientes presentaban metástasis en los huesos, ganglios linfáticos, hígado y/o pulmones, y habían sido tratados previamente con hormonoterapia, radioterapia y/o cirugía.

En conjunto, los efectos secundarios hematológicos fueron insignificantes y no mostraron una relación clara con la dosis. Utilizando la clasificación NCIC-CTC (*National Cancer Institute of Canada – Common Toxicity Criteria*), se observaron trombocitopenia, neutropenia y anemia de grado 1 en 22 pacientes. En 8 pacientes se observaron neutropenia y anemia de grado 2. No hubo efectos secundarios hematológicos de grados 3 o 4. Otros efectos secundarios observados fueron náuseas y vómitos, fatiga, hematuria y reacciones de hipersensibilidad, ninguno de los cuales fue de grado 4. El principal efecto secundario relacionado con el fármaco fue una elevación de las transaminasas de grados 3/4 rápidamente reversible.

La conclusión del estudio es que Kahalalide F puede administrarse con seguridad como infusión intravenosa de 1 hora durante 5 días consecutivos en una dosis de 560 µg/m²/día, una vez cada tres semanas. La realización de futuros estudios en el cáncer de próstata avanzado resistente a hormonas está justificada.

El Dr. Miguel Ángel Izquierdo, Director de Desarrollo Clínico de PharmaMar, señaló: *“Estos resultados concuerdan con estudios previos realizados con Kahalalide F. Estamos impresionados con el perfil de seguridad de este producto, y continuamos trabajando en el desarrollo de este compuesto.”*

#



Notas para los editores

Kahalalide F

Kahalalide F pertenece a una familia de péptidos nuevos aislados del molusco hawaiano *Elysia rufescens*. Se encuentra actualmente en ensayos de fase II para el hepatocarcinoma.

PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica dedicada a avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos clínicos de PharmaMar incluye actualmente a Yondelis™, en ensayos clínicos de fase II (codesarrollado con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development), designado fármaco huérfano para el sarcoma de tejidos blandos por la EMEA en 2001 y fármaco huérfano para el cáncer de ovario en 2003; Aplidin®, en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda en 2003; Kahalalido F, en ensayos de fase II, y ES-285, en ensayos clínicos de fase I.

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (bolsa española ZEL.MC; Bloomberg: ZEL SM; Reuters: ZEL.MC). Puede encontrar PharmaMar en Internet en la dirección <http://www.pharmamar.com>.



Presentación de datos sobre YONDELIS™ en ASCO

Los datos provisionales de tres ensayos de fase II confirman la actividad de este agente en el sarcoma de tejidos blandos, el cáncer de ovario y el cáncer de endometrio

Nueva Orleans, EE. UU., 8 de junio de 2004: Los resultados provisionales de tres ensayos de fase II sobre YONDELIS™ han sido presentados en el 40º congreso anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), que se celebra en Nueva Orleans del 5 al 8 de junio de 2004. Estos tres ensayos fueron dirigidos por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development.

Yondelis™ es un nuevo agente antitumoral de origen marino aislado del tunicado *Ecteinascidia turbinata*. Está siendo codesarrollado por PharmaMar y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, y se encuentra en ensayos clínicos de fase II para el sarcoma de tejidos blandos (STB) y los cánceres de ovario, mama, endometrio, próstata y pulmón no microcítico.

En el congreso, el Dr. Brian Samuels, del *Lutheran General Hospital* de Chicago, realizó una presentación oral sobre los resultados provisionales del **“Estudio randomizado de fase II sobre trabectedin (ET-743), administrado en dos regímenes posológicos diferentes en pacientes con leiomiomas (LMS) o liposarcomas (LPS) resistentes a la quimioterapia convencional con doxorubicina e ifosfamida”**.

YONDELIS ha demostrado previamente actividad antitumoral en estudios realizados en Estados Unidos y Europa como tratamiento para el STB en pacientes que no responden a las quimioterapias convencionales.

El estudio presentado por el Dr. Samuels evaluó la eficacia y la tolerabilidad de YONDELIS como infusión intravenosa de tres horas administrada semanalmente durante tres semanas consecutivas en un ciclo de cuatro semanas (grupo A, 0,58 mg/m²) y como infusión intravenosa de 24 horas cada tres semanas (grupo B, 1.5mg/ m²).

Este ensayo multicéntrico ha reclutado a 130 pacientes en 30 centros de Estados Unidos y Europa para un objetivo total de 90 pacientes evaluables, 45 por grupo. Para evaluar la actividad de YONDELIS en este grupo de pacientes, el investigador valoró la tasa de respuesta y la estabilización de la enfermedad en la semana 16. En el grupo B hubo 4 respuestas parciales obtenidas en un total de 35 pacientes evaluables (tasa de respuesta del 12%) en comparación con una respuesta parcial en un total de 45 pacientes evaluables (tasa de respuesta del 2%) en el grupo A. La tolerabilidad global fue aceptable, y consistente con



la experiencia previa con YONDELIS. El control de la enfermedad, expresado como tiempo hasta la progresión de la misma y supervivencia global, es uniformemente más favorable para el grupo B. La mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad es de aproximadamente 2 meses en el grupo A, en tanto que no se ha alcanzado todavía en el grupo B. La mediana de seguimiento del estudio es de 4,1 meses.

Estos resultados indican que YONDELIS tiene actividad en este grupo de pacientes con sarcomas muy pretratados.

Por otra parte, la Dra. Carolyn N. Krasner, del *Massachusetts General Hospital*, Boston, Massachusetts, presentó un póster sobre los resultados provisionales del **“Estudio de fase II de trabectedin (ET-743) semanal en el carcinoma de ovario de segunda/tercera línea”**.

Este estudio multicéntrico (Estados Unidos y Europa) de fase II actualmente en marcha se diseñó para evaluar la actividad y la tolerancia de YONDELIS administrado semanalmente durante tres semanas con un descanso de una semana. En este ensayo se ha incluido a pacientes con cáncer de ovario, resistente o sensible a tratamientos previos con platinos, previamente tratadas con no más de dos de dichos regímenes. El ensayo se ha diseñado para incluir a más de 100 pacientes siendo la tasa de respuesta el principal criterio de valoración.

Los resultados de las 78 pacientes evaluadas, de un total de 115 pacientes tratadas hasta la fecha, demuestran que YONDELIS, administrado semanalmente como agente único, es bien tolerado. Los efectos secundarios de grados 3-4 observados en ciclos agrupados son aumento de la SGPT (ALT)* (10%) y granulocitopenia (8%). El 5% de las pacientes experimentó náuseas intensas. No se observaron otros efectos secundarios graves, en particular alopecia o mucositis. Se observó actividad en ambos grupos. En el grupo resistente a los platinos, 2 de 41 pacientes evaluables presentaron una respuesta objetiva (tasa de respuesta del 5%), mientras que en el grupo sensible a los platinos, 8 de 37 pacientes evaluables presentaron una respuesta completa o parcial al tratamiento (tasa de respuesta del 21%). Los resultados preliminares de este estudio en marcha muestran que YONDELIS tiene actividad en pacientes con cáncer de ovario pretratado.

Un póster presentado por el Dr. Scott McMeekin, del *University of Oklahoma Health Science Centre*, detalló los resultados preliminares del **“Estudio de fase II de trabectedin (ET-743) –Yondelis– como tratamiento de segunda línea en pacientes con carcinoma de endometrio persistente o recidivante”**.

En este estudio multicéntrico (Estados Unidos, Canadá y Europa) han participado 44 pacientes. El objetivo primario es determinar la tasa de respuesta, en tanto que los criterios de valoración secundarios son el perfil de seguridad, el tiempo hasta la progresión, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Hasta la fecha, se ha observado una respuesta completa (3%) en un total de 40 pacientes evaluables. Los efectos adversos de grados 3-4 observados con mayor frecuencia fueron elevación transitoria de la alanina aminotransferasa (ALT) (36%), neutropenia (14%) y astenia (11%).

* SGPT: serum glutamate pyruvate transferase; ALT: alanine aminotransferase



YONDELIS administrado en monoterapia en infusión de 3 horas cada 3 semanas es un agente razonablemente bien tolerado con actividad en carcinoma de endometrio, un tumor para el cual no se ha aprobado ningún tratamiento estándar hasta la fecha.

El Dr. Miguel Ángel Izquierdo, Director de Desarrollo Clínico de PharmaMar, señaló:

“Los resultados provisionales de estos ensayos de fase II sobre YONDELIS indican que nuestro compuesto líder presenta actividad clínica, lo cual concuerda con los datos previos disponibles sobre este agente. El reclutamiento para los ensayos progresa de acuerdo con el programa establecido, justificando el futuro desarrollo de Yondelis.”

La comercialización de YONDELIS, en el caso de que fuera aprobado, correrá a cargo de Tibotec Therapeutics (una división de Ortho Biotech Products, L.P.) en EE.UU. y de PharmaMar en Europa.

PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica dedicada a avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos clínicos de PharmaMar incluye actualmente a Yondelis™, en ensayos clínicos de fase II (codesarrollado con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development), designado fármaco huérfano para el sarcoma de tejidos blandos por la EMEA en 2001 y fármaco huérfano para el cáncer de ovario en 2003; Aplidin®, en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda en 2003; Kahalalide F, en ensayos de fase II, y ES-285, en ensayos clínicos de fase I.

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (bolsa española ZEL.MC; Bloomberg: ZEL SM; Reuters: ZEL.MC). Puede encontrar PharmaMar en Internet en la dirección <http://www.pharmamar.com>.