

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

Madrid, 21 de abril de 2008

Muy Sres. Nuestros:

Por la presente nos es grato enviarle copia de la nota de prensa que se distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy referente a los resultados de diversos estudios preclínicos que en relación a los compuestos APLIDIN® y PM02734 desarrollados por Pharma Mar, S.A. –filial de Zeltia, S.A.- han sido presentados en la Reunión Anual de la American Association for Cancer Research (AACR), que ha tenido lugar en San Diego, EE.UU, todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca Miranda
Secretario del Consejo de Administración

PHARMAMAR PRESENTÓ EN LA AACR* NUEVOS MODELOS DE DESARROLLO RACIONAL DE COMPUESTOS MARINOS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER

- *Aplidin® muestra un perfil de actividad frente a células madre tumorales muy superior a la de otros fármacos citotóxicos.*
- *PM02734, en contraste con cisplatino y otros fármacos convencionales, inhibe la vía de señalización AKT (proteína kinasa B), enzima clave involucrada en las vías de proliferación celular, angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) y apoptosis (muerte celular).*
- *Los resultados obtenidos de ambos compuestos son la base para implementar modelos de desarrollo racional de potencial clínico en el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos.*

Madrid, 21 de abril de 2008: PharmaMar presenta avances en el desarrollo preclínico de Aplidin® (plitidepsin) y PM02734 en el Congreso de la Asociación Americana de Investigación en Cáncer (AACR). Se han presentado los resultados de estudios preclínicos in vivo e in vitro en los que se evalúa la eficacia de Aplidin® como agente único y en combinación y de PM02734 en combinación con otros agentes quimioterápicos.

El estudio in vitro e in vivo bajo el título "Targeting stromal cells in the tumor microenvironment: utility of the connectivity map" demuestra que Aplidin induce efectos antiproliferativos y estimula la apoptosis con efectos a diferentes niveles, incluyendo una inhibición de la actividad de las células madre tumorales muy superior a la de otros fármacos citotóxicos y un bloqueo de la secreción del factor de crecimiento endotelial (VEGF). VEGF estimula la división y la migración de dichas células endoteliales y por ello está relacionado con la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos), un proceso que es indispensable para el desarrollo tumoral. Bloqueando VEGF se inhibe la angiogénesis, lo que impide la proliferación celular. Este mecanismo de acción incide en las células tumorales y también en las células del estroma, que son las que soportan el crecimiento del tumor. Atacar el estroma a la vez que el propio tumor puede significar una nueva vía de abordaje en el cáncer renal, lo que puede significar un nuevo modelo de desarrollo racional frente a este tipo de tumores. Se están llevando a cabo estudios clínicos de implementación de Aplidin con otros citotóxicos, como base para posibles estudios de fase III de registro.

También se ha presentado un póster sobre un estudio realizado en modelos animales clínicamente relevantes con tumores renales denominado “Evaluation of Antitumor Activity of Aplidin® combined with Sorafenib (Nexavar®) in Experimental Models of Renal Cancer”. Dicho estudio demuestra una sinergia entre los dos antitumorales, que actúan bloqueando las señales del ciclo celular e impidiendo la proliferación de células tumorales y la angiogénesis. Ambos compuestos muestran una especial sinergia, lo que abre nuevas posibilidades en el tratamiento de los tumores renales.

Se ha presentado el estudio *in vitro* “Downregulation of ErbB3 expression and inhibition of Akt pathway by PM02734; in vitro synergism of the combination with cisplatin in breast, colon and lung cancer cell lines”. PM02734 inhibe la expresión del gen ErbB3. El gen ErbB3 pertenece a la familia de los EGFR (factor de crecimiento epidérmico), receptores ligados a la tirosín-quinasa que juegan un papel clave en el crecimiento y diferenciación celular. Estos receptores envían señales que estimulan la proliferación celular y la angiogénesis, e inhiben la apoptosis (muerte celular) lo que facilita la invasión celular y la aparición de metástasis como factores de resistencia. PM02734 inhibe la vía de señalización AKT (proteína kinasa B), enzima clave involucrada en las vías de proliferación celular, angiogénesis y apoptosis (muerte celular) entre otras, en contraste con los efectos de cisplatino y otros fármacos convencionales, lo que proporciona la base necesaria para poder continuar con el desarrollo de la combinación de PM02734 con cisplatino, taxanos y otros.

El abstract bajo el título “Gene Set Enrichment Analysis of leukemic blasts from AML and ALL patients reveals biological pathways associated with sensitivity/resistance to plitidepsin treatment” es un estudio en el que se han utilizado nuevas herramientas bioinformáticas denominadas “Gene Set Enrichment Analysis” que muestran las rutas biológicas implicadas en la sensibilidad de las células tumorales a Aplidin®. Resulta de especial interés el hecho de que Aplidin bloquea la vía de proteosomas, una diana de referencia para el tratamiento del mieloma múltiple.

El estudio *in vitro* “Combination of plitidepsin and rituximab is effective for treatment of rituximab-resistant Non-Hodgkin's B-cell lymphoma” muestra el sinergismo de Aplidin y rituximab en el linfoma Non-Hodgkin de células B. Se continuará la exploración *in vivo* de esta combinación para el tratamiento del Linfoma de Burkitt y el linfoma de células grandes difusas (DLCL). Se ha identificado que estos dos tratamientos son sinérgicos a concentraciones alcanzables en plasma de pacientes y en combinación son capaces de

sensibilizar células resistentes a rituximab como agente único. Esto supone una nueva plataforma para el desarrollo de Aplidin en el tratamiento de los linfomas no-hodgkin.

Los datos presentados indican el potencial de las diferentes combinaciones de nuestros compuestos marinos con otros agentes en estudios racionales y demuestran a su vez su carácter innovador al proponer nuevos modelos racionales de abordaje en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

* AACR: American Association for Cancer Research

Sobre Aplidin®

Aplidin® (Plitidepsin) es un nuevo agente antitumoral descubierto en el tunicado mediterráneo *aplidium albicans* y obtenido actualmente por síntesis química. Aplidin es el segundo compuesto más avanzado en desarrollo clínico de PharmaMar. Aplidin provoca una inducción rápida y persistente de la apoptosis, inhibe la secreción del factor 1 de crecimiento del endotelio vascular (VEGF1, vascular endothelial growth factor 1) y bloquea el ciclo celular.

Aplidin está siendo evaluado en estudios preclínicos y en ensayos clínicos de Fase II en tumores sólidos y hematológicos, incluyendo tumores pediátricos, en Europa, Estados Unidos y Canadá. Los datos clínicos han demostrado actividad significativa en mieloma múltiple y en cáncer renal.

Desde finales de 2005 están en marcha estudios de combinación de Aplidin con otros fármacos antitumorales, como base para posibles estudios de fase III de registro.

Sobre PM02734

PM02734 es un nuevo depsipéptido sintético resultante de nuestro programa de investigación interna para la obtención de derivados de compuestos naturales de origen marino. Los estudios preliminares *in vitro* han identificado PM02734 como nuevo fármaco antiproliferativo con actividad en un amplio conjunto de tipos de tumores: mama, colon, páncreas, pulmón y próstata, entre otros. PM02734 ha sido seleccionado para desarrollo clínico en función de su actividad *in vivo* en tumores humanos xenoinjertados, así como por su aceptable perfil toxicológico preclínico. PM02734 tiene efectos farmacodinámicos como regulador de ErbB3 lo que sirve de base para explorar su potencial terapéutico en combinación con inhibidores de la ErB TK y con anticuerpos monoclonales que se unen con los receptores de superficie de ErB. PM02734 está en ensayos clínicos en fase I en pacientes con tumores sólidos malignos avanzados.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es la compañía biofarmacéutica líder mundial en el descubrimiento y desarrollo de fármacos de origen marino contra el cáncer del Grupo Zeltia, comprometida con el progreso del tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de nuevos medicamentos de origen marino. PharmaMar cuenta con cinco nuevos compuestos en desarrollo clínico: Yondelis® ha recibido

autorización para la comercialización de la Comisión Europea para sarcomas de tejidos blandos. Yondelis® también está en fase III para el cáncer de ovario y de fase II para cáncer de próstata, mama y cánceres pediátricos. Aplidin®, Kahalalide F, Zalypsis® y PM02734 están siendo evaluados en ensayos clínicos fase I y II. PharmaMar también tiene una rica cartera de candidatos en fase preclínica, y un fuerte programa de investigación y desarrollo para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Nota importante

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (Bolsa española, ZEL) que se negocia en la Bolsa española desde 1963 y el mercado continuo español desde 1998. Este documento es un comunicado de prensa, no un folleto. Este documento no constituye ni forma parte de ninguna oferta o invitación a la venta o la solicitud de cualquier cuestión de la compra, la oferta o la suscripción de acciones de la Sociedad. Asimismo, este documento, ni su distribución es o puede ser parte de la base para cualquier decisión de inversión o contrato y no constituye ningún tipo de recomendación en relación con las acciones de la Compañía.

Para más información:

Medios: Fernando Mugarza, Director de Comunicación, PharmaMar (Tel: +34 91 846 60 56)

Inversores: Glen Spencer Chapman, Dpto. Mercado de Capitales (Tel: +34 91 444 45 00)

Esta nota está también disponible en la sección de Noticias de la web de PharmaMar:

www.pharmamar.com