

Comisión Nacional del Mercado de Valores  
Att. Sr. D. Rodrigo Buenaventura  
C/ Miguel Ángel 11, 1º  
28010 Madrid

Madrid, 22 de Julio de 2009

Muy Sres. Nuestros:

Por la presente le adjuntamos declaración que Pharma Mar, S.A. –filial de Zeltia, S.A.- publicará en su página web en relación con algunos de los comentarios surgidos a raíz de la sesión del Comité Asesor de Expertos (ODAC) de la FDA celebrada el pasado 15 de julio de 2009. Como se indicó en el Hecho Relevante núm. 111.324, la decisión final sobre la aprobación en EE.UU. del tratamiento combinado de trabectedin (Yondelis) y Doxil para el tratamiento de mujeres con cáncer de ovario recurrente deberá ser adoptada por la FDA, sin que la declaración adjunta pretenda prejuzgarla. La solicitud de autorización de dicho tratamiento fue presentada a la FDA en noviembre de 2008 por Centocor Ortho Biotech Products, L.P., quien según el acuerdo suscrito con Pharma Mar, S.A, ostenta los derechos de comercialización de Yondelis en EE.UU.

Todo lo anterior a fin de que sea registrado como **OTRAS COMUNICACIONES**,

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca Miranda  
Secretario del Consejo de Administración

## **COMUNICADO DE PHARMA MAR, S.A.**

Tras el inesperado resultado del ODAC de Yondelis del pasado 15 de Julio, PharmaMar quiere aportar importante información que no fue esgrimida en dicha reunión, para rebatir algunas declaraciones erróneas relativas a la posible cardiotoxicidad de Yondelis:

1. Los datos de los 311 pacientes reclutados en los estudios clínicos de Fase I de Yondelis no indicaron que el producto indujese cardiotoxicidad.
2. Los datos de los cuatro estudios clínicos de Fase I de Yondelis en combinación con antraciclinas (Yondelis/doxorubicina y Yondelis/Doxil) no mostraron cardiotoxicidad.
3. Las extensas bases de datos de Farmacovigilancia de Yondelis no evidencian ninguna alerta sobre este tipo de toxicidad en una numerosa población de pacientes tratados con este compuesto en ensayos clínicos, uso compasivo/programas de acceso ampliado y en uso comercial.
4. En el estudio OVA-301 existieron dos casos de fallo cardiaco congestivo según los investigadores, uno con Doxil en monoterapia y el otro con los dos productos en combinación. Además, otros cinco casos en la rama de combinación fueron clasificados de posible insuficiencia cardíaca. Estos eventos fueron, por lo general, de intensidad moderada y ninguno de dichos pacientes falleció como resultado de los mismos. Un pormenorizado análisis de estos cinco casos individuales reveló algunos factores que podrían explicar la cardiotoxicidad aparecida, tales como historia de hipertensión, diabetes e infarto de miocardio. Alguno de estos eventos fueron considerados como no relacionados con el producto.
5. Los datos de un estudio prospectivo controlado con placebo recientemente completado evaluando el intervalo QT en electrocardiogramas seriados de 72 pacientes con tumores sólidos tratados con Yondelis no indicaron prolongaciones del mencionado intervalo QT en dicha población. Este estudio fue encargado específicamente por la FDA para descartar el potencial de Yondelis para inducir trastornos graves del ritmo cardíaco.
6. Estudios detallados han descartado interacciones farmacocinéticas o metabólicas entre Yondelis y Doxil que pudieran indicar un riesgo de toxicidad aumentada con estos fármacos en combinación. Por ello, no hay base para sospechar un riesgo aumentado de toxicidad de la combinación debido a interacciones farmacológicas.
7. Además, es interesante resaltar el hecho de que hay pacientes incluidos en nuestras bases de datos que llevan en tratamiento con Yondelis 2, 3 y hasta más de 4 años de manera ininterrumpida sin evidencia de toxicidad acumulativa alguna.