

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

Madrid, 5 de junio de 2007

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 que sobre diversos estudios clínicos de Yondelis[®], Aplidin[®] y Zalypsis[®] -compuestos desarrollados por PHARMA MAR, S.A.- han sido presentados en el Congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrado en Chicago (EE.UU.), todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca Miranda
Secretario General

ASCO 2007: DATOS DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE YONDELIS[®] - STS 201

- **Un ensayo clínico randomizado de fase II revela una prolongación significativa del tiempo hasta la progresión en pacientes con L-Sarcoma comparando dos regímenes de tratamiento con Yondelis[®].**
- **También se presentaron resultados clínicos de otros compuestos en desarrollo.**

Chicago, 5 de junio de 2007: El STS-201, un ensayo clínico multicéntrico y randomizado de fase II que compara dos pautas de tratamiento con Yondelis[®] en pacientes afectados de liposarcoma y leiomiomasarcoma (L-Sarcomas) tras haber fallado las terapias con citotóxicos convencionales, revela una prolongación significativa del tiempo hasta la progresión de la enfermedad y del tiempo de supervivencia libre de enfermedad en esta población de pacientes de mal pronóstico. Los nuevos datos presentados en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, en inglés) confirman los beneficios sugeridos en otros estudios de fase II no comparativos con Yondelis[®], para los pacientes con sarcomas de tejidos blandos (STB) previamente tratados.

La Sociedad Americana del Cáncer estima que en el año 2007 cerca de 10.000 adultos y niños en los Estados Unidos serán diagnosticados de STB y que 3.560 morirán a causa de este cáncer. Los L-sarcomas son dos subtipos comunes de STB que frecuentemente se hacen refractarios al tratamiento. El estudio STS-201 forma parte del Plan Conjunto de Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (J&JPRD) y PharmaMar para el Desarrollo de Yondelis[®].

Los 270 pacientes incluidos en el nuevo ensayo clínico padecían L-sarcoma en progresión a pesar del tratamiento previo con antraciclinas e ifosfamida y otros agentes quimioterapéuticos adicionales en la mayoría de casos. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de forma aleatoria en función de la dosis y pauta de administración del fármaco. A un grupo se le administró Yondelis[®] en un régimen de infusión intravenosa de 1,5 mg/m² durante 24 horas una vez cada 3 semanas (grupo 24h) y al otro 0,58 mg/m² en infusión de 3 horas una vez por semana, durante tres semanas consecutivas en ciclos de 28 días (grupo 3h). El análisis de eficacia inicial se llevó a cabo sobre datos examinados por un comité independiente de revisión sin conocimiento del grupo al que pertenecía cada paciente.

Los pacientes que recibieron Yondelis[®] en el régimen de 24h consiguieron una reducción estadísticamente significativa del 27% en el riesgo de progresión tumoral con un riesgo relativo (hazard ratio) de 0.734 (p=0.0302). La supervivencia libre de progresión de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo de 24h al tiempo que la consecución de otros objetivos secundarios del estudio demostraron que el tratamiento ofrece beneficios permanentes para los pacientes de esta cohorte. La supervivencia mediana en el grupo de 24h fue de 13,8 meses mientras que en el grupo de 3h fue de 11,8 meses.

El estudio también confirma el perfil de seguridad de Yondelis[®], el cual ya había sido establecido en otros ensayos previos. Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron la neutropenia, elevaciones de las transaminasas, vómitos y fatiga. Aunque la incidencia de neutropenia y elevación de transaminasas fue mayor en el grupo tratado con el régimen de 24h, ambos grupos mostraron una tolerancia aceptable al tratamiento. Los efectos adversos fueron reversibles y no acumulativos, sin asociarse a complicaciones clínicas de mayor entidad en la mayoría de pacientes.

Otros estudios en STB

Además, fue presentado un estudio sobre la utilización de Yondelis[®] en liposarcomas mixoides que se presentó de forma oral durante un Simposium sobre Ciencia Clínica. Los resultados arrojaron una tasa de respuesta objetiva del 45% y otro 45% de estabilizaciones de la enfermedad, con una tasa de control global de la enfermedad del 90% y una mediana de supervivencia libre de progresión de enfermedad de 14 meses.

La biofarmacéutica española PharmaMar - filial del Grupo Zeltia- ha presentado otros estudios sobre Yondelis[®] en STB, como el ensayo clínico en fase I para evaluar la seguridad y definir la dosis recomendada del fármaco en combinación con doxorubicina –otro agente quimioterapéutico- y el factor G-CSF. El estudio reclutó 41 pacientes con STB avanzado y/o metastático que fueron divididos en tres cohortes en función de la dosis de Yondelis[®]. Los efectos adversos que limitaron el incremento de las dosis en combinación fueron la neutropenia, las elevaciones de transaminasas y la trombocitopenia. La dosis recomendada para YONDELIS[®] quedó establecida en 1,1 mg/m² en combinación con doxorubicina en dosis de 60 mg/m² y el factor G-CSF. La tasa de respuesta fue del 12% con un 83% adicional de estabilizaciones y una mediana de supervivencia libre de progresión de enfermedad de 9,2 meses. Por lo tanto, la combinación de Yondelis[®] y doxorubicina más el factor G-CSF parece eficaz y razonablemente segura y bien tolerada, mostrando una actividad terapéutica prometedora en los pacientes con STB avanzado y/o metastático.

Desarrollo del portafolio de productos

PharmaMar también presenta resultados sobre el desarrollo clínico de otros compuestos de su portafolio de agentes de origen marino. Un estudio en fase I con Aplidin[®] ha confirmado la dosis recomendada de este compuesto en combinación con carboplatino.

En cuanto a Zalypsis[®], un compuesto innovador procedente de ciertas esponjas y moluscos, se presenta una primera determinación de su perfil de seguridad y farmacocinética, de acuerdo con un ensayo clínico de fase I realizado en pacientes con tumores sólidos o linfomas avanzados.

Con su programa de desarrollo de fármacos innovadores de origen marino, PharmaMar demuestra su compromiso con la investigación contra el cáncer. Se adjunta un listado de los trabajos científicos que la compañía presenta en ASCO, la más importante cita anual referente a los avances en Oncología Clínica.

.....

Sobre Yondelis®

Yondelis® fue aislado originalmente del tunicado marino Ecteinascidia turbinata. Yondelis tiene un mecanismo de acción diferente: Es un agente antitumoral único que se une al surco menor del ADN e interacciona con los factores de transcripción y las enzimas de reparación del ADN e interfiere en diferentes procesos del ciclo celular.

Actualmente la EMEA está pendiente de emitir una opinión sobre la solicitud de autorización de comercialización de Yondelis® para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos (STB). Dicha solicitud está basada en los resultados de un ensayo randomizado, comparativo en sarcomas previamente tratados, conocido como STS-201.

Además de para el tratamiento de STB, Yondelis® está siendo investigado en un estudio pivotal de Fase III en cáncer de ovario y en Fase II en cánceres de mama y próstata. Yondelis® ha sido designado medicamento huérfano para el STB por la Comisión Europea (CE) en 2001 y por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 2004. En cáncer de ovario fue designado medicamento huérfano en el 2003 por la CE y en el 2005 por la FDA.

Trabectedin está siendo desarrollado por PharmaMar conjuntamente con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Si los estudios clave concluyen con éxito y respaldan la aprobación para su comercialización, el acuerdo entre ambas partes prevé que PharmaMar comercializará Yondelis® en Europa (incluida Europa de Este), mientras que Ortho Biotech Products, L.P. lo comercializará en EE UU y Janssen-Cilag en el resto del mundo.

Sobre APLIDIN®

APLIDIN® es un ciclodepsipéptido sintético aislado inicialmente del tunicado marino Aplidium albicans, y que actualmente se fabrica sintéticamente. Es un potente inductor de la apoptosis. En la actualidad se está llevando a cabo la evaluación en fase II de APLIDIN® en neoplasias malignas sólidas y hematológicas incluidas las pediátricas en Europa, Estados Unidos y Canadá. Hasta el momento han sido tratados más de 500 pacientes.

En otoño de 2005 se inició un programa clínico de estudios de combinación con APLIDIN®. Diversas líneas celulares correspondientes a carcinoma renal, leucemia humana, mieloma múltiple, melanoma y linfoma se mostraron particularmente sensibles a APLIDIN® durante el desarrollo preclínico. No existe evidencia de resistencia cruzada con los agentes terapéuticos usados comúnmente en el tratamiento de neoplasias hematológicas.

Sobre ZALYPSIS®

ZALYPSIS® (PM00104) es una molécula de origen semisintético relacionado con la familia de los compuestos naturales Joromicina y Renieramicina obtenidas de moluscos y esponjas.

ZALYPSIS® ha mostrado una significativa actividad en distintos tipos de modelos de tumores humanos. Está actualmente en ensayos de Fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados y linfoma. Se ha iniciado la evaluación biológica de ZALYPSIS® para elucidar su mecanismo de acción.

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 5 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

NOTA DE PRENSA



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 ZALYPSIS® y PM02734, en ensayos clínicos de fase I.

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (Bolsa española, ZEL).
.....

Si desea más información:

Medios de comunicación: Pedro L. González, Comunicación de PharmaMar
tel.: +34 91 846 6000

Inversores: Catherine Moukheibir, Operaciones de Mercado de Capitales de Zeltia
tel.: +34 91 444 4500

<http://www.pharmamar.com/en/press>

Aportación científica de PharmaMar en ASCO 2007

PharmaMar ha participado en la edición del 2007 del encuentro ASCO con 6 pósters y dos presentaciones orales resaltando los avances en el programa de la compañía para el desarrollo de fármacos innovadores de origen marino. Los trabajos presentados abarcan investigaciones clínicas sobre YONDELIS[®], APLIDIN[®] y ZALYPSIS[®].

- Un ensayo fase II randomizado muestra que Trabectedina (YONDELIS[®]) prolonga el tiempo de progresión a enfermedad en los pacientes con L-sarcomas en los que ha fallado el tratamiento convencional.
 - **Póster Número: T11 / Abstract Núm: 5579144** “*Randomized phase II study of trabectedin in patients with liposarcoma and leiomyosarcoma (L-sarcomas) after failure of prior anthracyclines (A) and ifosfamide (I)*”
 - Autor principal: Jeffrey A Morgan, MD

- La combinación de YONDELIS[®] y doxorubicina tiene efectos adversos tolerables para el paciente y promueve un tiempo libre de enfermedad de 9.2 meses para la mitad de los pacientes afectos de sarcoma de tejidos blandos en grado avanzado o con metástasis, según un ensayo de fase II
 - **Póster Número JJ6 / Abstract Núm: 10078:** “*Combination of Trabectedin (T) and Doxorubicin (D) for the treatment of patients with soft tissue sarcoma (STS): Safety and survival outcome*”
 - Autor principal: Jean-Yves Blay, MD, PhD.

- Un estudio de fase I sugiere que YONDELIS[®] puede ser bien tolerado y muestra actividad, como agente único o en combinación, en pacientes afectos de Sarcoma de Ewing.
 - **Póster Number: CC6 / Abstract No: 10040** : “*Trabectedin (ET743) in metastatic Ewing's Family Tumors (EFT) patients (pts) progressing after standard chemotherapy*”
 - Autor principal: Palma Dileo, MD.

- YONDELIS[®] ha mostrado actividad clínica como agente único en los cánceres de ovario recurrentes, tanto si son resistentes al platino como si no. Los efectos adversos fueron, además, tolerables y no acumulativos. Se está evaluando YONDELIS[®] como agente único en un ensayo clínico de fase II con cáncer de ovario recurrente.

- **Póster Número: FF6 /Abstract Núm: 10060** con el título: “*Trabectedin (T) in relapsed advanced ovarian cancer (ROC): a pooled analysis of three phase II studies*”
 - Autor principal: Scott McMeekin, MD.
-
- Un estudio *revela evidencia in vitro* del efecto directo de trabectedina sobre la capacidad de la proteína de fusión para unirse a los promotores
 - **Presentación Oral** durante El Simposium de Ciencia Clínica, presidido por Robert G. Maki, MD, PhD. Se han desarrollado estudios *in vivo* del modelo experimental cuyos resultados se presentaron bajo el título “*Sensitivity of Myxoid-Round Cell Liposarcoma (MRCL) to Trabectedin (T) may be related to a direct effect on the fusion transcript*”.
 - La dosis recomendada para **APLIDIN[®]** con carboplatino se determina en el ensayo de fase I presentado
 - **Póster Número: B14 /Abstract Núm: 2558** “*Phase I combination study of plitidepsin and carboplatin in advanced solid tumors*”
 - Perfil de seguridad de **ZALYPSIS[®]** definido en un ensayo de fase I.
 - **Sesión de discusión de pósters** (Developmental Therapeutics: Cytotoxic Chemotherapy session) presidida por Alex Sparreboom, PhD and Matthew H Kulke, MD
 - “*First in man phase I study of PM00104, a novel cytotoxic anti-cancer drug, administered to patients with advanced solid tumors or lymphoma*”
 - Presentadora: Elisa Gallerani, MD:

.....

Para más información:

Medios de comunicación: Pedro L. González, Comunicación de PharmaMar
(tel.: +34 91 846 6000)

Inversores: Catherine Moukheibir, Directora de capitals de Zeltia
(tel.: +34 91 444 4500)

This press release is also available in the News section on PharmaMar's web site:
<http://www.pharmamar.com/en/press>