



Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Director del Área de Mercados
C/ Miguel Ángel 11, 1º
28010 Madrid

Madrid, a 16 de mayo de 2013

De conformidad con lo previsto en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

Se remite nota de prensa relativa a las próximas presentaciones que sobre trece nuevos estudios realizados con Yondelis® se llevarán a cabo en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), que se celebrará en Chicago (Estados Unidos) del 31 de mayo al 4 de junio.

ZELTIA, S.A.

ZELTIA INFORMA:

NUEVOS ESTUDIOS CON YONDELIS® SERÁN PRESENTADOS EN EL CONGRESO ANUAL DE ASCO

- *De los estudios que se presentarán caben destacar dos en los cuales Yondelis® ha sido analizado en pacientes con diferentes tipos de sarcomas de tejidos blandos en primera línea.*
- *El encuentro anual de la ASCO es uno de los principales encuentros a nivel mundial en investigación en cáncer.*

Madrid, 16 de mayo de 2013: Nuevos estudios realizados con el antitumoral de origen marino Yondelis® (cuyo principio activo se conoce como trabectedina) serán presentados en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), que se celebrará en Chicago (Estados Unidos) del 31 de mayo al 4 de junio.

El encuentro anual de la ASCO, uno de los principales encuentros a nivel mundial en investigación en cáncer, reúne a más de 30.000 profesionales en oncología y cubre las últimas novedades de esta área terapéutica.

De los trece estudios que serán presentados caben destacar dos en los cuales Yondelis® ha sido analizado en pacientes con diferentes tipos de sarcomas de tejidos blandos (STS por sus siglas en inglés) en primera línea.

El primer estudio ("A Phase II single-arm multicenter study of doxorubicin in combination with trabectedin as a first-line treatment of inoperable or metastatic uterine leiomyosarcoma (U-LMS) and soft tissue LMS (ST-LMS): First results of LMS-02 trial in patients (pts) with U-LMS") se presentará en una comunicación oral durante el congreso. Es un ensayo multicéntrico de Fase II de Yondelis® en combinación con doxorubicina como tratamiento de primera línea para el tratamiento de leiomioma uterino (U-LMS por sus siglas en inglés) y leiomioma de tejido blando (ST-LMS por sus siglas en inglés) inoperable o

metastásico. Yondelis® ya había demostrado anteriormente actividad en el tratamiento del leiomioma recurrente, principalmente en U-LMS. En vista de estos alentadores resultados obtenidos con Yondelis® se planteó que sería interesante llevar a cabo un estudio en combinación de Yondelis® con doxorubicina como tratamiento de primera línea para el tratamiento de U-LMS. El objetivo primario del estudio fue determinar la tasa de control de la enfermedad y las conclusiones han sido que la combinación de Yondelis® con doxorubicina parece ser un tratamiento de primera línea efectivo para pacientes con U-LMS ya que aporta beneficios clínicos significativos y presenta un perfil de seguridad aceptable y manejable.

El segundo estudio (“Results of the randomized phase III trial of trabectedin (T) versus doxorubicin-based chemotherapy (DXCT) as first-line therapy in patients (pts) with translocation-related sarcoma (TRS)”) es un estudio prospectivo aleatorizado de Fase III en el que han participado 121 pacientes con diferentes subtipos de sarcomas relacionados con translocaciones genéticas (TRS por sus siglas en inglés) a los que se les ha tratado con Yondelis® versus terapia basada en doxorubicina como tratamientos de primera línea. El objetivo primario del estudio ha sido comparar la eficacia de ambos tratamientos comparando la supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés). Dentro de los objetivos secundarios se comparó también la supervivencia total (OS por sus siglas en inglés) de ambos tratamientos. Las conclusiones de este estudio prospectivo sugieren que la PFS y la OS con Yondelis® son comparables a las del tratamiento estándar basado en doxorubicina en primera línea de tratamiento. Estos resultados serán presentados como póster en una sesión de debate.

Los estudios restantes que serán presentados en la sesión general de pósters o como eabstracts son:

- “A large retrospective analysis of trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma (ASTS)”: estudio retrospectivo en el que han participado 885 pacientes de 26 centros franceses con sarcoma de tejidos blandos avanzado (ASTS por sus siglas en inglés) que han sido tratados con Yondelis® durante un periodo de cuatro años. Los resultados demuestran que los pacientes que han respondido o se han estabilizado a continuación de haber recibido seis ciclos de tratamiento con Yondelis® y que han continuado el tratamiento más allá de esos seis ciclos, presentaban una mejora en la supervivencia

total comparada con la de aquellos pacientes que pararon el tratamiento después de los seis ciclos.

- “Safety of trabectedin (T) in elderly patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (STS)”: análisis retrospectivo que ha confirmado que Yondelis[®] es bien tolerado en pacientes ancianos (la media de edad de los pacientes del ensayo es de 69 años).
- “Efficacy of trabectedin for advanced soft tissue sarcoma (ASTS): a retrospective single center analysis”: estudio retrospectivo en el que se han analizado pacientes con ASTS tratados con Yondelis[®] desde noviembre del 2006 hasta abril del 2012 en el Hospital Miguel Servet. Los resultados confirman los hallazgos de anteriores ensayos clínicos mostrando que Yondelis[®] es un fármaco activo para el tratamiento del ASTS.
- “A retrospective tumor response assessment in locally unresectable or metastatic sarcoma soft tissue sarcoma (aSTS) patients (pts): A three – years Regina Elena Cancer Institute (IRE) experience with trabectedin therapy”: se analizaron retrospectivamente pacientes con STS que recibieron Yondelis[®] en segunda línea o pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado a los que se les ha administrado más líneas de tratamiento. La respuesta tumoral fue evaluada mediante tres criterios de medición de respuesta ante una terapia: RECIST, mChoi y MASS. Los hallazgos observados por los criterios mChoi y MASS se asemejan a los obtenidos cuando se utiliza como criterio RECIST. De todas formas, es imprescindible un estudio prospectivo para confirmar esta hipótesis.
- Se presentarán cuatro estudios en cáncer de ovario avanzado (AOC por sus siglas en inglés) que muestran la actividad de Yondelis[®] en monoterapia, así como se ha investigado la proteína nibrina como un potencial marcador en AOC.
- “Efficacy and safety outcomes in heavily pretreated patients (PTS) with recurrent ovarian cancer (ROC) after single agent trabectedin treatment”: el objetivo de este estudio de Fase II multicéntrico ha sido evaluar la eficacia y seguridad de Yondelis[®] como agente único para el tratamiento paliativo de pacientes con cáncer de ovario recurrente muy pretratados. Yondelis[®] ha mostrado beneficio clínico significativo para este tipo de pacientes. Además presenta un perfil de seguridad aceptable.

- “Prolonging the platinum-free interval (PFI) with trabectedin allows retreatment with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory and resistant recurrent ovarian cancer (PROC)”: análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de ovario recurrente tratados con Yondelis® como agente único. Los resultados sugieren que Yondelis® puede prolongar el PFI y volver a resensibilizar a las pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente y con cáncer de ovario recurrente parcialmente platino sensible (PROC y PPS ROC por sus siglas en inglés respectivamente) frente a nuevas terapias a base de platino que conducen a un beneficio significativo.
- “Phase II study of trabectedin in pretreated patients with recurrent epithelial ovarian cancer (REOC)”: los resultados de este ensayo realizado en Italia confirman la actividad antitumoral de Yondelis® y su buena tolerabilidad en monoterapia en este tipo de pacientes fuertemente pretratados.
- “Exploratory analysis of nibrin in advanced ovarian cancer (AOC) patients treated in the Phase III OVA-301 trial”: la nibrina es una proteína con una función esencial en la reparación de las roturas de doble cadena de ADN. Por lo tanto, en este estudio se ha investigado, mediante técnicas de inmunohistoquímica, su potencial como un posible biomarcador en pacientes con cáncer de ovario avanzado (AOC por sus siglas en inglés). Los resultados del estudio señalan el importante potencial de los niveles de expresión de la proteína nibrina en la evolución de los pacientes con AOC. En concreto, una alta expresión de proteína nibrina parece estar asociada con un peor resultado clínico. Son necesarios ensayos clínicos prospectivos que evalúen la utilidad de este marcador cuando se trata a los pacientes con otro tratamiento estándar.

Otros estudios presentados son:

- “A phase II trial of trabectedin (T) in patients with hormone receptor positive, HER2 negative advanced breast cancer, according to xeroderma pigmentosum gene (XPG) expression”: Yondelis® ha mostrado en estudios previos actividad antitumoral en pacientes con cáncer de mama con mal pronóstico. Se observó además que las pacientes que sobreexpresaban el gen xeroderma pigmentosum (XPG por sus siglas en inglés) tenían una mejor respuesta a Yondelis®, por lo que en este estudio se incluyeron pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo y con receptores hormonales positivos tratados previamente con antraciclinas y/o taxanos

estratificadas de acuerdo a sus niveles de expresión de XPG. Las conclusiones obtenidas fueron que Yondelis® mostró eficacia moderada en este subgrupo de pacientes y un perfil de seguridad aceptable, independientemente de la expresión XPG, por lo que ésta no parece predecir la respuesta al tratamiento con Yondelis® en pacientes con cáncer de mama

- "Phase 1/2a, randomized, open-label, drug-drug interaction study of trabectedin and rifampin in patients with advanced cancer ("ET743-OVC-1002")": Yondelis® una vez administrado es primeramente metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), por lo tanto, potentes inductores o inhibidores de este enzima pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Yondelis®. En este estudio randomizado se han evaluado los efectos de la rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, sobre la farmacocinética y seguridad de Yondelis®. La conclusión ha sido que la coadministración de potentes inductores de CYP3A4 con Yondelis® puede aumentar el metabolismo de eliminación de Yondelis® del organismo.
- "Heat-shock (H-S) and trabectedin efficacy in human soft-tissue sarcoma (STS) cells in vitro": la razón de combinar Yondelis® con choque térmico (H-S por sus siglas en inglés) *in vitro* es que la exposición al calor sensibiliza las células tumorales ya que se inhibe el sistema de reparación de las roturas de doble cadena de ADN. La conclusión obtenida de este estudio *in vitro* es que al combinar Yondelis® con choque térmico el resultado es una mayor citotoxicidad.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica del Grupo Zeltia y líder mundial en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos de origen marino contra el cáncer. Yondelis® es el primer fármaco antitumoral de origen marino. PharmaMar cuenta con otros cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico: Aplidin®, PM01183, Zalypsis® y PM060184. PharmaMar también tiene una rica cartera preclínica de candidatos, y un fuerte programa de investigación y desarrollo.

Sobre Zeltia

Zeltia S.A es el grupo biofarmacéutico , líder mundial en el desarrollo de fármacos de origen marino aplicados a la oncología. Las principales compañías del Grupo Zeltia son las siguientes: PharmaMar, la compañía biotecnológica líder mundial dedicada al desarrollo de tratamientos contra el cáncer mediante el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino; Genómica, primera

compañía española en el campo del diagnóstico molecular basado en el análisis del DNA; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi)

Nota importante

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial de Zeltia, S.A. (Bolsa española, ZEL) compañía esta última cuyas acciones se negocian en la Bolsa española desde 1963 y en 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 +34 91 444 4500

Esta nota está disponible también en la página web de PharmaMar: www.pharmamar.com y en la web de Zeltia: www.zeltia.com