



Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Director del Área de Mercados
C/Edison núm. 4
28006 Madrid

Colmenar Viejo (Madrid), a 11 de diciembre de 2017

De conformidad con lo previsto en el artículo 228 del Texto Refundido de la Ley de Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

“Pharma Mar, S.A. presenta resultados positivos del ensayo de fase III, ADMYRE, de plitidepsina en combinación con dexametasona frente a dexametasona sola en pacientes con mieloma múltiple recurrente, en la 59ª edición del congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés) que se celebra en Atlanta (EE.UU.) del 9 al 12 de diciembre. Como ya se informó en el Hecho Relevante nº 236798 de 31 de marzo de 2016, el ensayo cumplió su objetivo primario (supervivencia libre de progresión).

Se adjunta nota de prensa elaborada por Pharma Mar, S.A. y que se distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy junto con las dos diapositivas anexas”.

PharmaMar presenta resultados positivos de fase III con plitidepsina en mieloma múltiple en el congreso de ASH

- Como ya se informó, el estudio ADMYRE, que comparaba la combinación de plitidepsina con dexametasona frente a dexametasona como agente único, cumplió su objetivo primario de supervivencia libre de progresión y sus objetivos secundarios como la supervivencia global y seguridad
- En cuanto al objetivo primario, en los pacientes que recibieron la combinación de plitidepsina con dexametasona se observó una supervivencia libre de progresión de 3,8 meses acorde con la evaluación del investigador, frente a 1,9 meses del brazo con dexametasona como agente único
- En cuanto a la supervivencia global, el conjunto total de pacientes consiguió una supervivencia de casi el doble en comparación con dexametasona (11,6 meses frente a 6,4 meses). En los pacientes que experimentaron estabilización de la enfermedad (65 %) la supervivencia global fue de 17 meses
- En cuanto a seguridad, se presentó una tabla comparativa de efectos adversos en la que se demuestra que plitidepsina es mejor tolerada que varios fármacos ya utilizados en mieloma múltiple
- La evolución de la calidad de vida, valorada según el tiempo que tardan los pacientes en empeorar su situación física y en que les afecte a su vida cotidiana (*Performance Status*), fue superior en los pacientes tratados con la combinación de plitidepsina más dexametasona
- También se presentó su novedoso mecanismo de acción que es complementario a los tratamientos actuales
- Además, plitidepsina reduce el número de osteoclastos e inhibe su función. Los osteoclastos son las células destructoras de hueso en el mieloma múltiple. Estos datos, procedentes de un estudio preclínico, se presentaron también en ASH ([póster #3065](#))

Madrid, 11 de diciembre de 2017. PharmaMar (MSE: PHM) ha presentado resultados positivos del ensayo de registro de fase III, ADMYRE, de plitidepsina en combinación con dexametasona frente a dexametasona sola en pacientes con mieloma múltiple recurrente, en el marco de la 59^o edición del congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH, por sus siglas en inglés) que se celebra en Atlanta del 9 al 12 de diciembre. Estos datos se enviaron a la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés) como parte del proceso de solicitud de comercialización de plitidepsina.

El poster titulado "*Randomized Phase III Study (ADMYRE) of plitidepsin in combination with dexamethasone vs. dexamethasone alone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma*" recoge los datos obtenidos en este estudio de registro que incluyó a 255 pacientes, después de haber recibido previamente al menos tres regímenes terapéuticos, pero no más de seis, en 83 centros médicos de 19 países (incluidos Estados Unidos, Europa y Asia-Pacífico). Como ya se informó el 31 de marzo de 2016ⁱ, el estudio cumplió su objetivo primario.

En los pacientes que recibieron la combinación de plitidepsina con dexametasona (n=171) se observó una supervivencia libre de progresión (SLP) de 3,8 meses acorde con la evaluación del investigador, frente a 1,9 meses del brazo con dexametasona como agente único. Según el comité independiente de evaluación (IRC por sus siglas en inglés), la supervivencia libre de progresión fue de 2,6 meses para los pacientes que recibieron la combinación frente a 1,7 meses de los que recibieron solo dexametasona; cumpliendo así con el objetivo primario del estudio al demostrar una reducción del riesgo de progresión estadísticamente significativo sobre el comparador.

En cuanto a la supervivencia global (SG), se observó un incremento significativamente superior en el brazo de plitidepsina con dexametasona según el método estadístico empleado para corregir el efecto del crossover: el método de dos etapas de *Latimer et al.* En los pacientes que recibieron la combinación con plitidepsina, la supervivencia global registrada fue de 11,6 meses frente a los 6,4 meses del comparador, cuando se analizan los datos corrigiendo por el crossover. Según el IRC, la tasa de respuesta objetiva (respuestas parciales o mejor respuesta) en los pacientes que recibieron plitidepsina fue del 13,8 %, con una mediana de duración de la respuesta de 12 meses. En los pacientes que respondieron al tratamiento de plitidepsina con dexametasona (12 %), la mediana

de supervivencia global registrada fue de 37,8 meses y en los que se logró una estabilización de la enfermedad (65 %) fue de 17 de meses.

Datos de seguridad

En cuanto a los efectos adversos, la toxicidad hematológica registrada fue baja y en cuanto a las toxicidades más comunes: hepática y muscular, fueron transitorias y en la mayoría de los casos reversibles y manejables con ajuste de dosis.

Uno de los efectos adversos más comunes, de grado 3-4, asociados al tratamiento fue (pacientes que recibieron el tratamiento combinado frente a pacientes que recibieron dexametasona como agente único) mialgia (5 % / 0 %). En cuanto a los efectos secundarios relacionados con el tratamiento hematológicos y no hematológicos de grado 3 – 4, los más comunes fueron anemia (31 % / 35,4 %), trombocitopenia (22 % / 27,9 %), neutropenia (16 % / 5,1 %), aumento de los niveles de CPK (20 % / 0 %), de ALT (14 % / 0 %) y de AST (9 % / 0 %). La mayor parte de estos eventos fueron transitorios y reversibles. 15 pacientes (9 %) del brazo de plitidepsina con dexametasona abandonaron el tratamiento a causa de los efectos secundarios y 3 (6,5 %) entre los que recibieron dexametasona sola.

Durante la presentación de los resultados en ASH, se mostró una comparativa sobre las muertes asociadas al tratamiento de diferentes fármacos comercializados contra el mieloma múltiple: plitidepsina con dexametasona registró un 0,6%; pomalidomida con dexametasona, 4,6%ⁱⁱ; panobinostat con bortezomib y dexametasona, 7,8%ⁱⁱⁱ; daratumumab, 0%^{iv}; bortezomib, 1,3%^v; y lenalidomida con dexametasona, 2,8%^{vi}.

En el estudio ADMYRE se analizó la evolución del *Performance Status*, es decir, se calculó el tiempo que tardan los pacientes en empeorar su situación física y en que les afecte a su vida cotidiana desde el inicio del estudio. Los pacientes tratados en el brazo de plitidepsina en combinación con dexametasona tardaron el doble de tiempo en empeorar su performance status (PS) (4,6 meses) en comparación con dexametasona sola (2,3 meses).

Mecanismo de acción de plitidepsina

El target de plitidepsina es la proteína eEF1A2. La unión de plitidepsina a esta proteína bloquea su propiedad pro oncogénica e impide el transporte de las proteínas mal secuenciadas –que son tóxicas para el tumor- al proteasoma para su destrucción. También se impide la activación del agrosoma por parte de eEF1A2 y

su destrucción en el lisosoma. Esto provoca un exceso de proteínas mal secuenciadas y la muerte celular por apoptosis. Otros tratamientos son complementarios a plitidepsina y bloquean el proteasoma o el cereblón que identifica las proteínas mal secuenciadas.

Además, en otro estudio in vitro que PharmaMar también ha presentado en el congreso de ASH, se concluye que plitidepsina reduce el número de osteoclastos maduros y su función a una concentración de plitidepsina hasta 100 veces menor que la que se considera necesaria para eliminar a las células de mieloma. Los osteoclastos son las células de mieloma múltiple destructoras del hueso.

Sobre plitidepsina

Plitidepsina se encuentra actualmente en desarrollo clínico para diferentes tumores hematológicos, incluyendo un ensayo fase Ib en mieloma múltiple en recaída o refractario con triple combinación de tratamiento con plitidepsina, bortezomib y dexametasona y un fase II en pacientes con mieloma múltiple refractarios a lenalidomida y bortezomib. Además, plitidepsina se está estudiando también en un estudio pivotal fase II como agente único en linfoma de células T angioinmunoblástico en recaída o refractario. También ha finalizado un ensayo de registro fase III en mieloma múltiple en recaída o refractario con resultados positivos. Plitidepsina ha recibido designación de fármaco huérfano por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Sobre mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo relativamente raro de cáncer de la sangre. Representa el 10% de todas las neoplasias hematológicas malignas y está causado por células plasmáticas malignas que se multiplican rápidamente^{vii}. Las células plasmáticas normales son células blancas sanguíneas que forman parte del sistema inmune, se encuentran en la médula ósea y se encargan de producir los anticuerpos necesarios para combatir infecciones^{viii}. Las células anormales producen un tipo de anticuerpo anómalo que se acumula en el organismo, impidiendo un correcto desarrollo de las células normales. En 2015, se diagnosticaron 26.850 nuevos casos en los EE.UU., y cerca de 11.200 murieron a causa de esta enfermedad^{ix}. En Europa, la incidencia es de 4,5 a 6 casos diagnosticados por 100.000 habitantes y año^x. En cuanto a la prevalencia, esta se sitúa en 18 casos por cada 100.000 cada cinco años^{xi}.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica con sede en Madrid, líder mundial en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos antitumorales de origen marino. PharmaMar tiene una importante cartera preclínica de compuestos y un potente programa de I+D. La compañía desarrolla y comercializa YONDELIS® en Europa y dispone de otros compuestos en desarrollo clínico para tumores sólidos y hematológicos: plitidepsina, lurbinectedina (PM1183), PM184 y PM14. PharmaMar es una compañía biofarmacéutica global con presencia en Alemania, Italia, Francia, Suiza, Reino Unido, Austria, Bélgica y EE.UU. PharmaMar también tiene la participación mayoritaria de otras compañías: GENOMICA, primera empresa española en el campo del diagnóstico molecular; Sylentis, dedicada a la investigación

de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi), y dos empresas del sector químico, Zelnova Zeltia y Xylazel. Para más información, visite nuestra web: www.pharmamar.com

Nota importante

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, son 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:

Alfonso Ortín – Communications Director aortin@pharmamar.com Móvil : + 34609493127
Paula Fernández – Media Relations Manager pfalarcon@pharmamar.com Móvil: +34 638796215
Teléfono: +34 918466000



Inversores:

Teléfono: +34 914444500

Para más información, visite nuestra web: www.pharmamar.com

ⁱ http://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2016/03/NdP_Resultados-positivos_ADMYRE.pdf

ⁱⁱ San Miguel J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* (2013) 14 (11): 1055-66.

ⁱⁱⁱ Richardson PG, et al. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma. *Blood* (2013) 122 (14): 2331-7.
Richardson PG, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* (2016) 127 (6): 713-21.

^{iv} Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* (2016) 387 (10027): 1551-60.

^v Richardson PG, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* (2005) 352 (24): 2487-98.

^{vi} Dimopoulos M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* (2007) 357 (21): 2123-32.

^{vii} <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-what-is-it>

^{viii} <http://www.myeloma.org.uk/information/what-is-myeloma/>

^{ix} <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>

^x <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>

^{xi} GLOBOCAN 2012, IARC - 6.9.2016

RANDOMIZED PHASE III STUDY (ADMYRE) OF PLITIDEPSIN IN COMBINATION WITH DEXAMETHASONE VS. DEXAMETHASONE ALONE IN PATIENTS WITH RELAPSED / REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA.

Ivan Spicka, MD PhD¹; Enrique M. Ocio, MD PhD²; Heather E. Oakervee, MBBS MD³; Richard Greil, MD⁴; Raymond H. Bahh, MBBS FRACP FRCPA⁵; Laurence Catley, MD⁶; Shang-Yi Huang, MD PhD⁷; James M. D'Rozario, MBBS FRACP FRCPA⁸; Meletios A. Dimopoulos, MD⁹; José Rodríguez, MD PhD¹⁰; Sara Martínez, MD¹¹; Sonia Extremara, BSc¹²; Vicente Alfaro, MSc PhD¹³; Angelo Michele Carena, MD¹⁰; Nathalie Meuleman, MD PhD¹¹; Roman Hájek, MD¹²; Argriris Symeonidis, MD PhD¹³; Chang-Ki Min, MD¹⁴; Paul Cannell, MD¹⁵; Heinz Ludwig, MD¹⁶; Pieter Sonneveld, MD PhD¹⁷; Maria V. Mateos, MD PhD¹⁸

¹General Faculty Hospital, Prague, Czech Republic; ²University Hospital of Salamanca (IBSAL) & Cancer Research Center (IBMCC-CSIC-USAL), Salamanca, Spain; ³Barts Cancer Centre, St Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom; ⁴Paracelsus Medical University Salzburg, Salzburg, Austria; ⁵Mater Cancer Care Centre, South Brisbane, Australia; ⁶National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ⁷Canberra Hospital and Health Service, Canberra, Australia; ⁸National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece; ⁹PharmaMar, Colmenar Viejo, Madrid, Spain; ¹⁰IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martina, ¹¹Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy; ¹²Institut Jules Bordet (ULB), Brussels, Belgium; ¹³University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic; ¹⁴University of Patras, Medical School, Patras, Greece; ¹⁵Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea; ¹⁶Royal Perth Hospital, Perth, Australia; ¹⁷Center for Oncology, Hematology and Palliative Care, Wilhelminen Hospital, Vienna, Austria; ¹⁸Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Netherlands.

BACKGROUND

Plitidepsin is a synthetic cyclic depsipeptide isolated from the marine tunicate *Aplidium albicans*.

The target is the proto-oncogene eEF1A2, over-expressed in multiple myeloma cells.

Potent anti tumor activity has been shown both in vitro and in vivo in preclinical models, particularly against multiple myeloma and T-cell lymphoma.

In a previous phase II trial of plitidepsin plus dexamethasone (APL-B-014-03) conducted in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, preliminary activity was demonstrated with an ORR (CR+PR+MR) of 22% and PFS of 4.2 months.

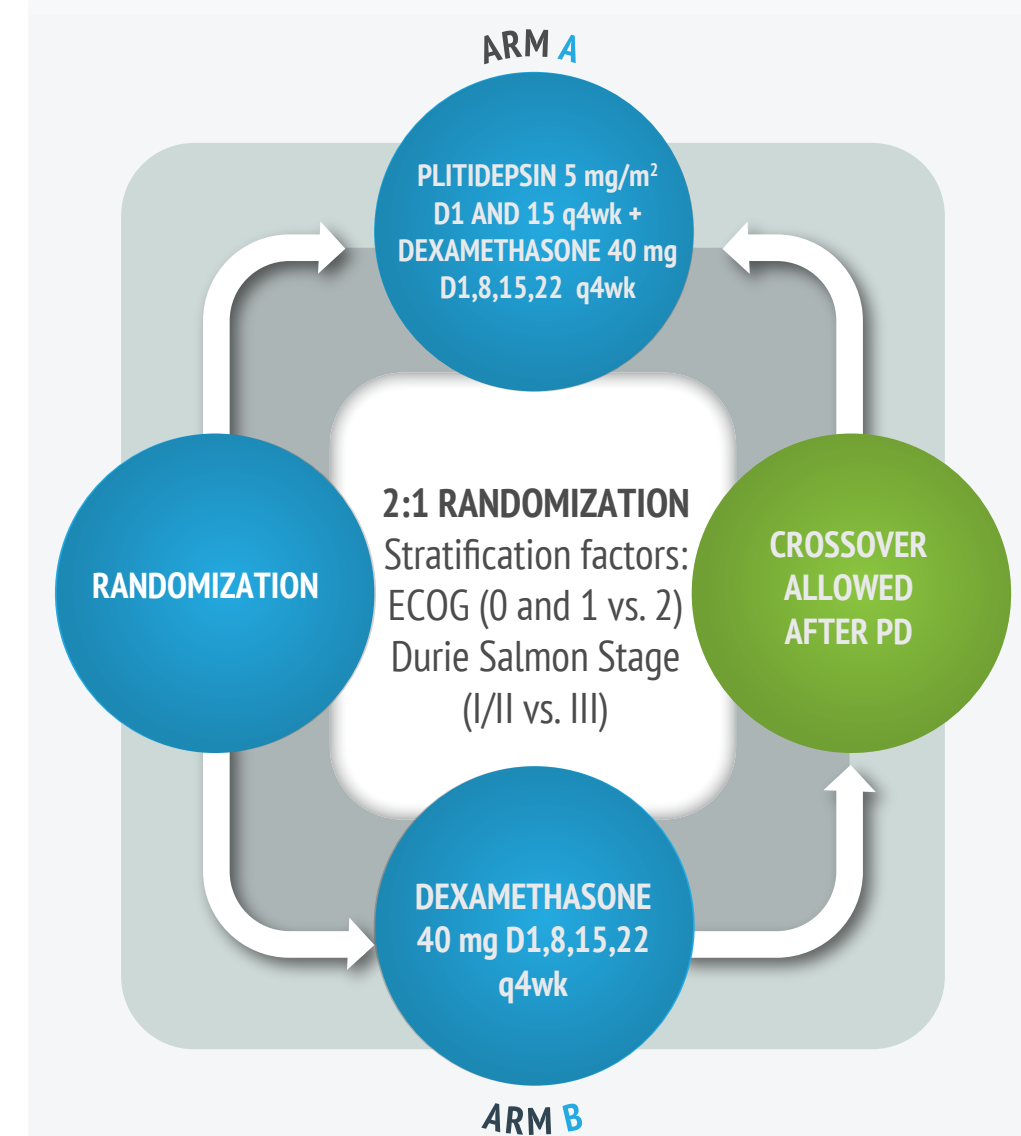
STUDY DESIGN

This was a multicenter, open-label randomized trial.

255 patients enrolled: 171 in Arm A, 84 in Arm B. 37 out of these 84 were crossed to Arm A after disease progression.

Sites participation: Europe, USA, Australia, New Zealand, Taiwan, South Korea.

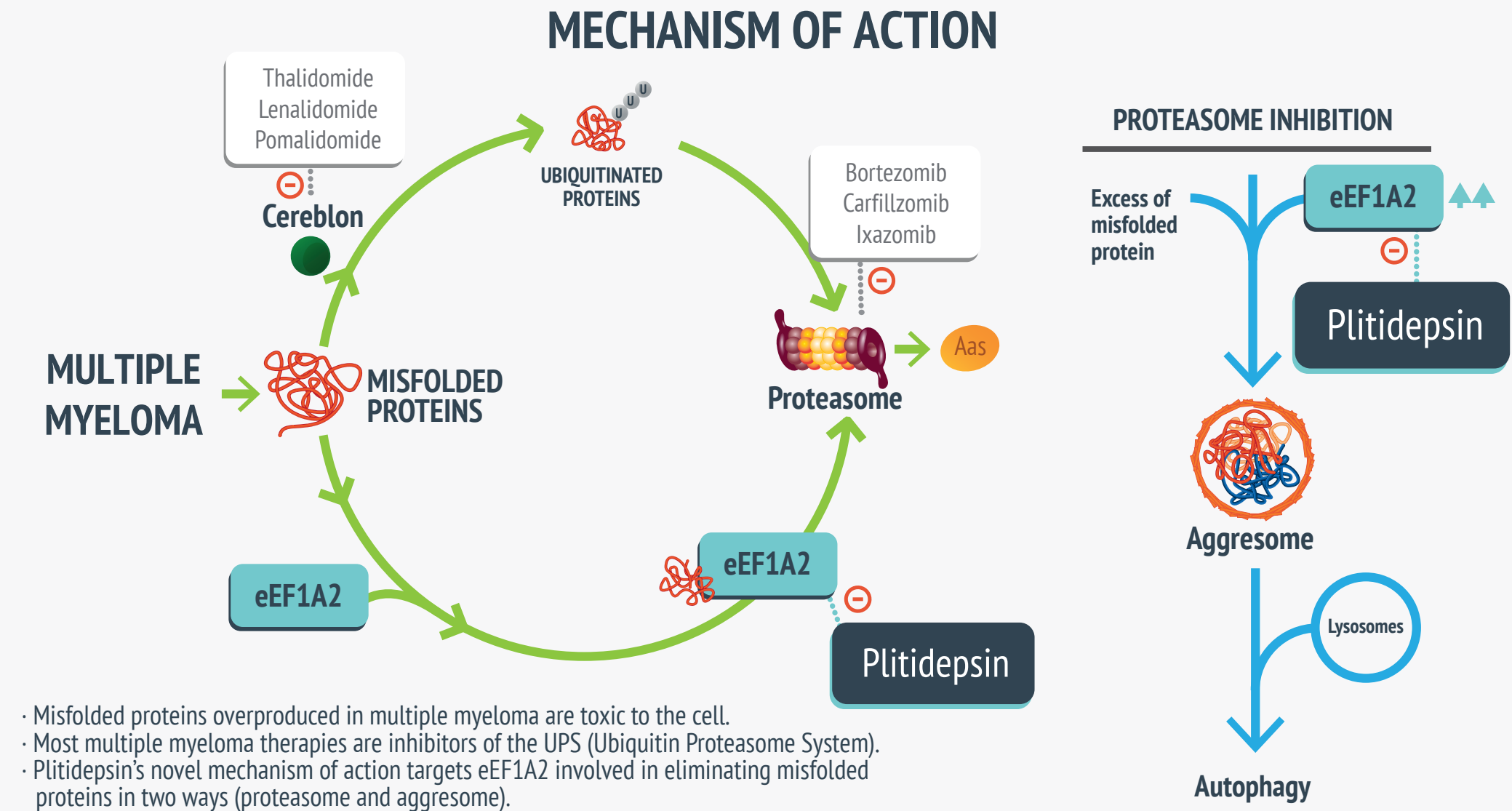
PATIENTS WITH RRRM ≥3-6 PRIOR LINES EXPOSED TO BORTEZOMIB AND LENALIDOMIDE OR THALIDOMIDE



Hematological parameters:
ANC ≥ 1.0 × 10⁹/l
Platelet count ≥ 50 × 10⁹/l
Hemoglobin ≥ 8.5 g/dl

Biochemical parameters:
AST and ALT ≤ 3 ULN
Creatinine clearance (CrCl) ≥ 30 ml/minute
CPK ≤ 2.5 × ULN
Albumin ≥ 2.5 g/dl

Normal left ventricular ejection fraction (LVEF) by ECHO or MUGA.



- Misfolded proteins overproduced in multiple myeloma are toxic to the cell.
- Most multiple myeloma therapies are inhibitors of the UPS (Ubiquitin Proteasome System).
- Plitidepsin's novel mechanism of action targets eEF1A2 involved in eliminating misfolded proteins in two ways (proteasome and aggresome).

Losada A et al. Plitidepsin inhibits autophagy, the main mechanism of acquired resistance to bortezomib. AACR-NCI-EORTC meeting 2017. Abstract B057.
Hotokezaka Y et al. Interaction of the Eukaryotic Elongation Factor 1A with Newly Synthesized Polypeptides. J Biol Chem 2002.
Anatoli B et al. Association of translation factor eEF1A with defective ribosomal products generates a signal for aggresome formation. J Cell Sci 2012.

IMPORTANT - See also: 3065 Plitidepsin Regulates Viability and Function of Myeloma Cells and Bone Cells in Combination with Other Anti-MM Drugs
Sunday, December 10, 2017, 6:00 PM-8:00 PM. Bldg A, Lvl 1, Hall A2 (Georgia World Congress Center)

OBJECTIVES

Primary:
Progression free survival according to IMWG.

Secondary:
Overall survival, response rate and duration of response.
Efficacy after crossover.
Safety profile.
Pharmacokinetic and pharmacodynamics analysis.

PATIENT CHARACTERISTICS

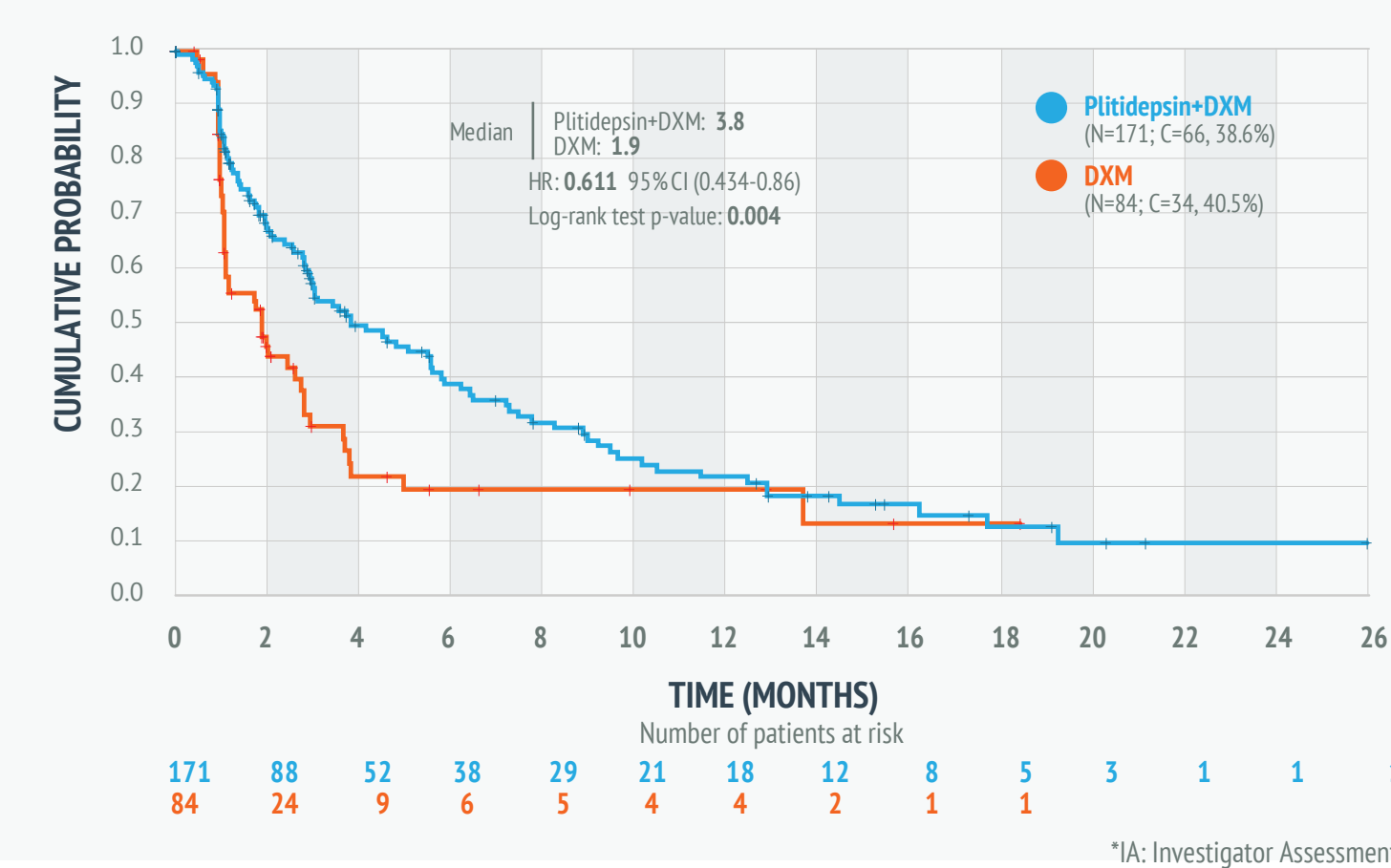
		ARM A (n=171) Plitidepsin + DXM		ARM B (n=84) DXM	
		N	%	N	%
AGE	Median (range)	64 (36-85)		65 (42-85)	
ISS stage	III	55 (33.7%)		23 (29.9)	
NUMBER OF PRIOR LINES	Median (range)	4 (2-6)		4 (3-7)	
TIME FROM DIAGNOSIS (months)		71.8 (0.1-277.2)		70.0 (19.5-178.9)	
REFRACTORY TO LAST PRIOR THERAPY		126	73.7	62	73.8
REFRACTORY	to bortezomib	98	58.7	49	58.3
	to lenalidomide	123	73.7	67	81.7
	to bortezomib and lenalidomide	75	43.9	40	47.6
	to thalidomide	66	58.4	27	50.9
	to pomalidomide	13	7.6	13	15.5
PRIOR SCT	≥1	115	67.3	55	65.5
CYTOGENETIC RISK*	High risk	45	48.9	19	44.2
	Standard risk	47	51.1	24	55.8

* Missing information in 79 patients from arm A and 41 from arm B.

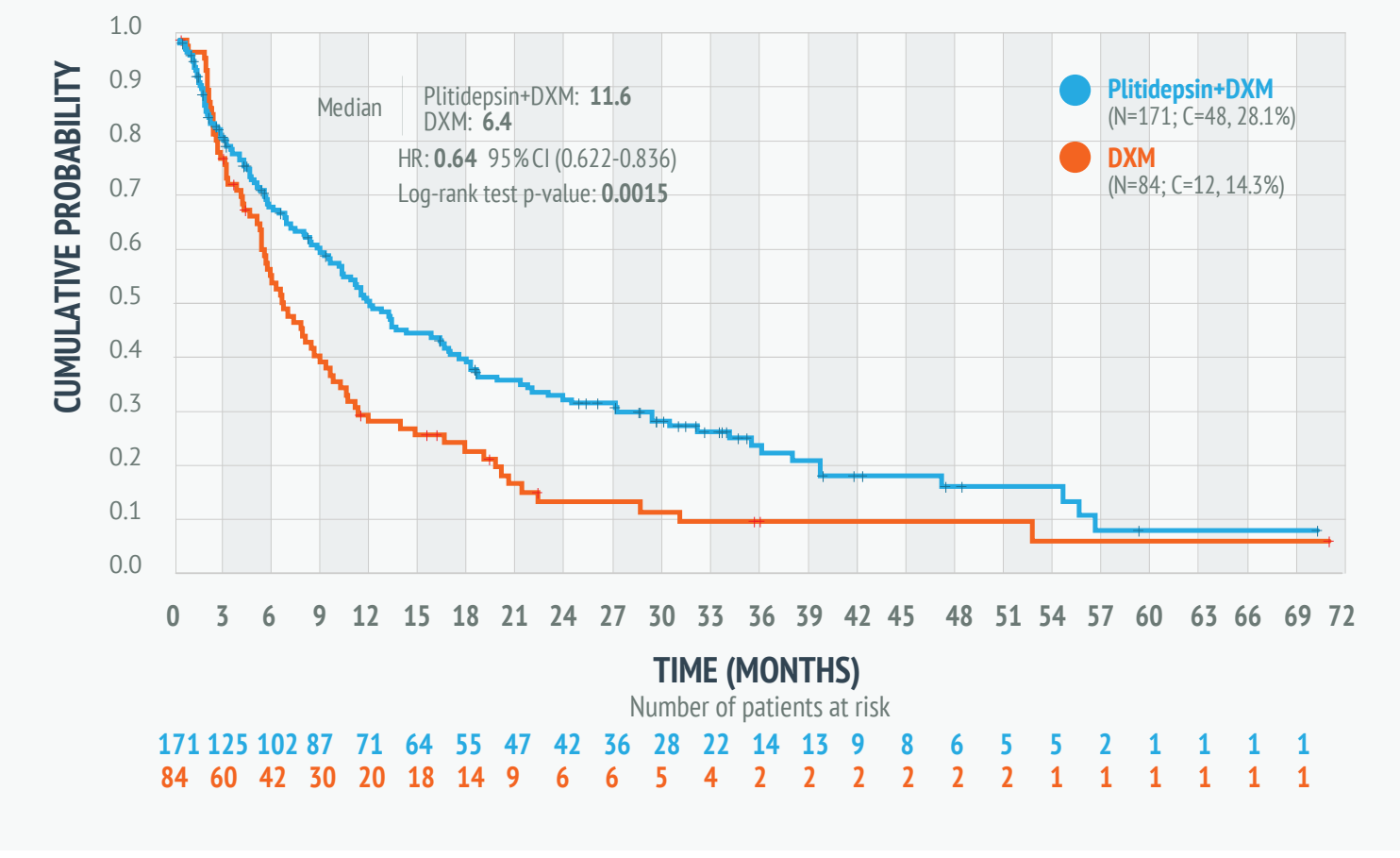
Abbreviations: ISS: international staging system, SCT: stem cell transplant

RESULTS

PFS WITH CONFIRMATION OF PD ACCORDING TO IA*



OVERALL SURVIVAL TWO STAGE METHOD. EXTENDED ANALYSIS



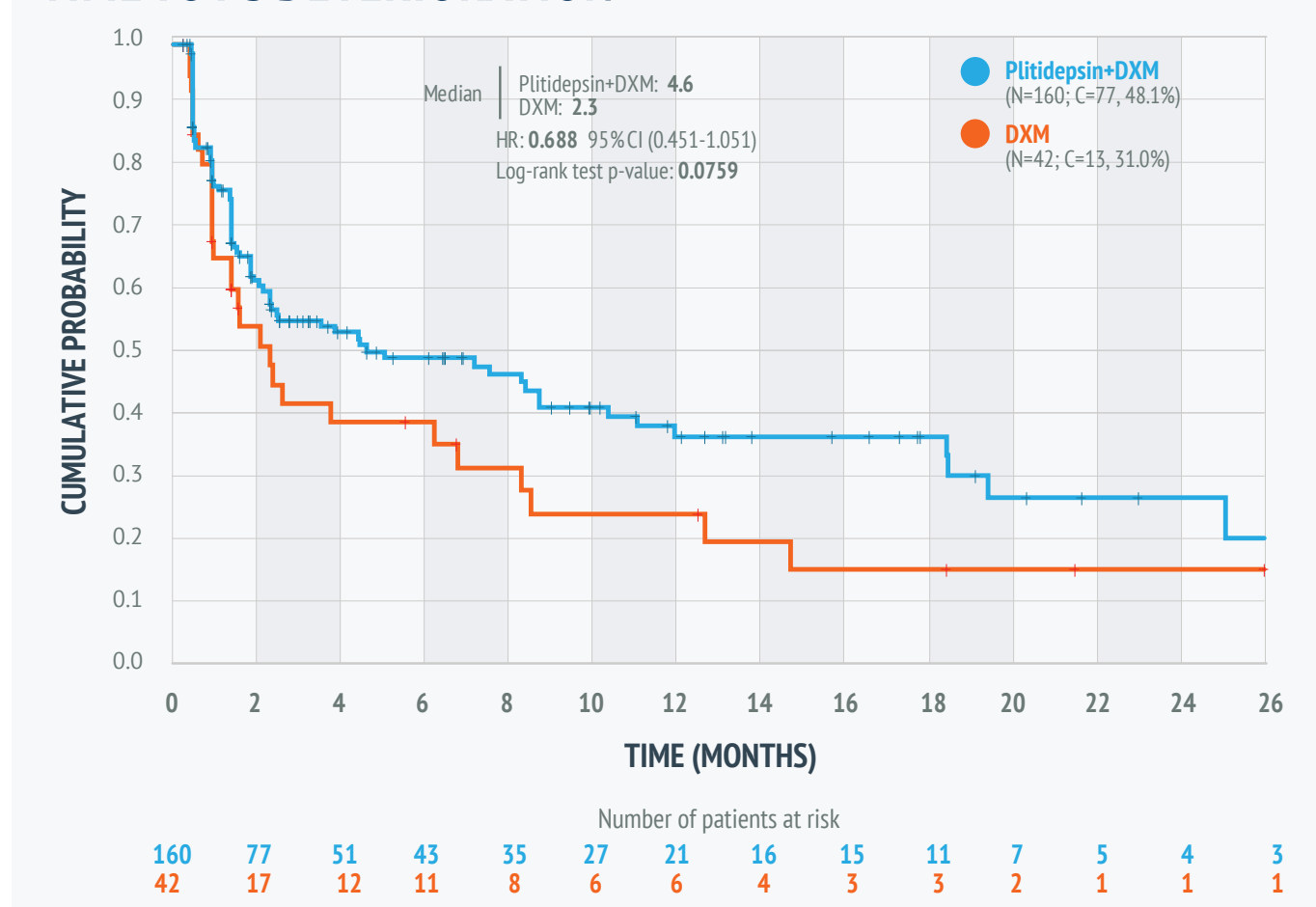
SAFETY

OVERALL SAFETY

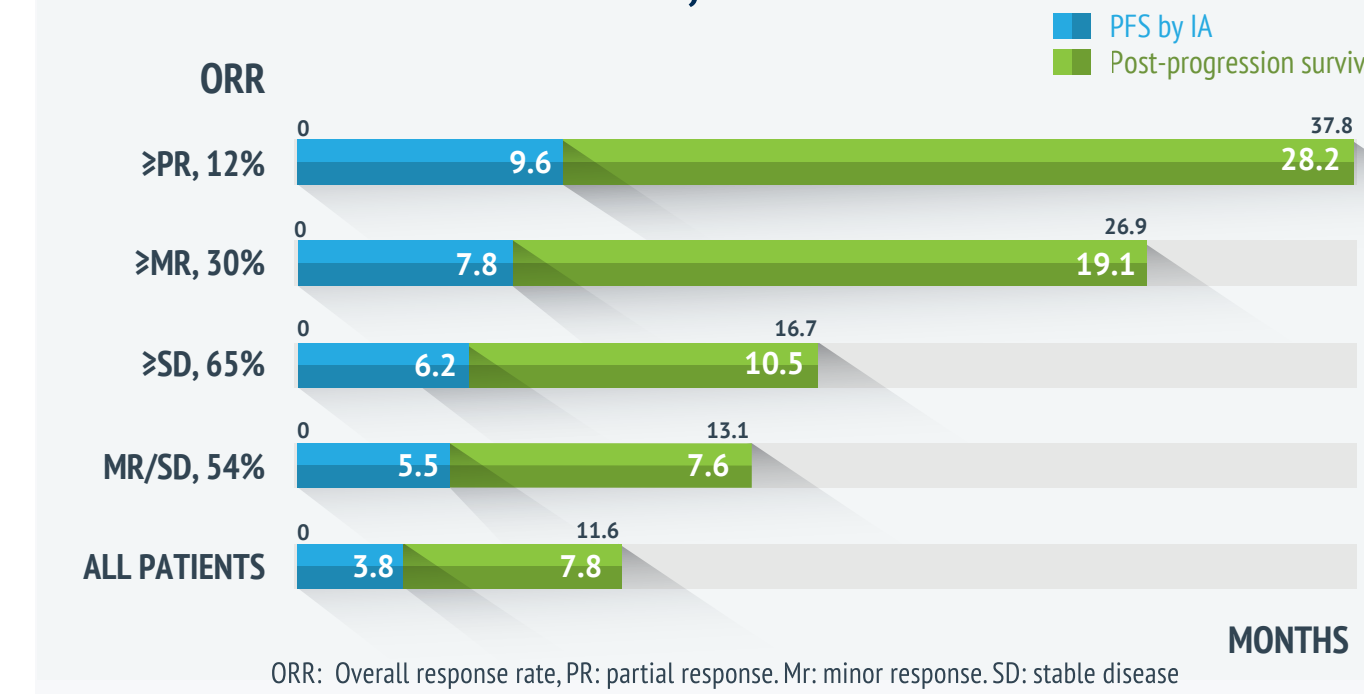
	Plitidepsin DXM %	Poma DXM (SanMiguel) %	Pano Borte DXM (Richardson) %	Daratumumab (Lonial) %	Bortezomib (Richardson) %	Lena DXM (Dimopoulos) %
Anemia	31*	33	15	17	10	9
Thrombocytopenia	22*	22	64	14	30	11
Neutropenia	16*	48	14	12	14	30
Muscular weakness		5				7
Thromboembolism						11
Febrile neutropenia		10				3
Infection		34	15	6		10
Neuropathy					8	
Diarrhoea			20		7	
Myalgia	5					
CPK increased	20*					
ALT increased	14*					
Treatment related Discontinuation	9	4	18.2	4.7	38.4	8.8
Treatment related Deaths	0.6	4.6	7.8	0	1.3	2.8

* Laboratory abnormalities regardless of relationship

TIME TO PS DETERIORATION



CORRELATION BETWEEN ORR, PFS AND OS.



CONCLUSION

The PFS shows a statistically significant 39% risk reduction in terms of progression or death in favor of the experimental arm.

There is a statistically significant difference in OS analysis in favor of the experimental arm over the control arm once crossover effect is discounted (two-stage and RPSFT methods).

Survival results for patients with partial response (median of 37.8 months), or clinical benefit (median of 27 months), as well as the survival of 17 months in patients with disease control rate (found in 65% of patients) are

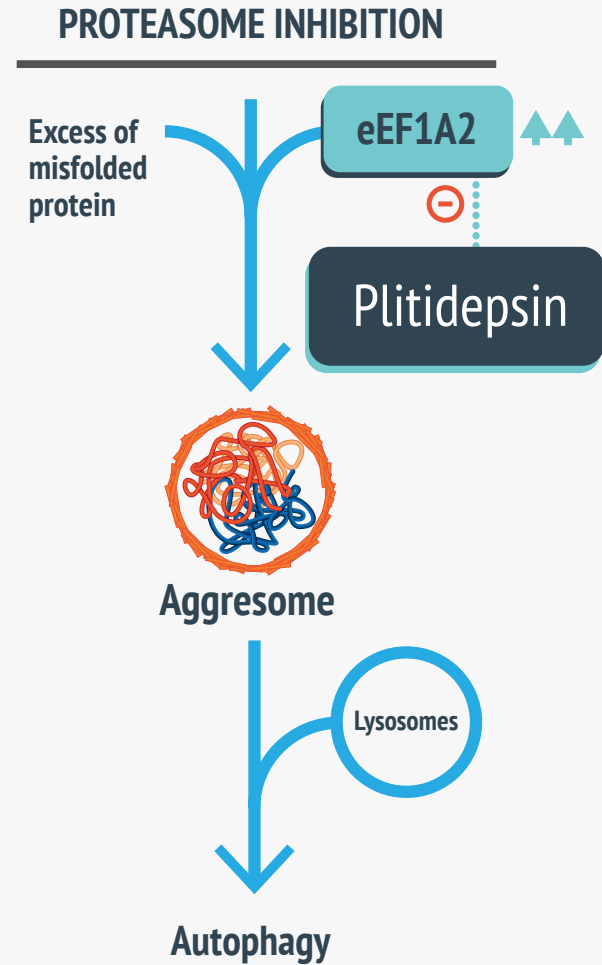
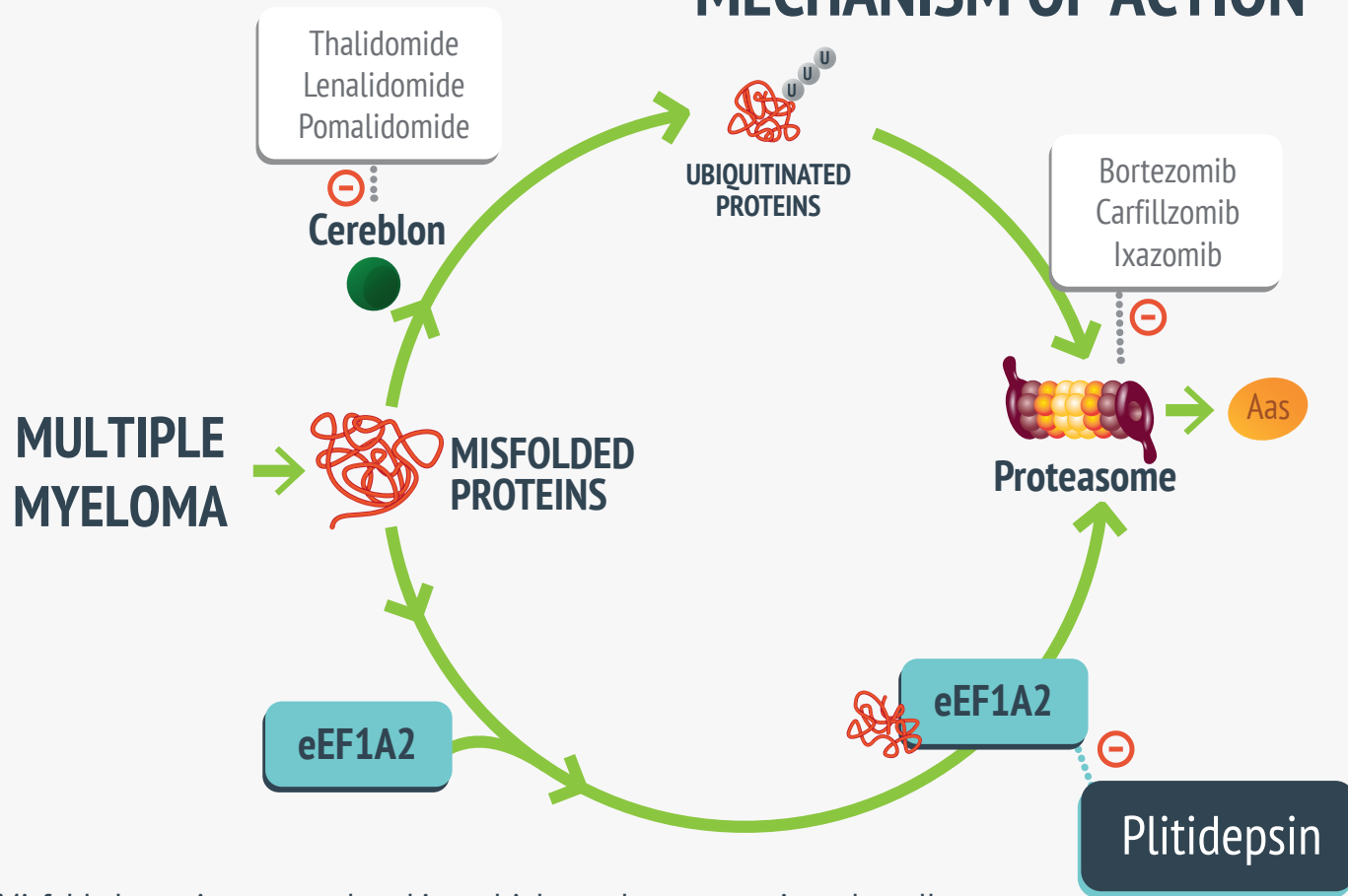
of relevance in the setting of an extensively pretreated MM patient population, where the expected median survival is about nine months.

Plitidepsin with dexamethasone is well-tolerated and most of adverse events were manageable. This new treatment regimen of plitidepsin + DXM introduces a valuable therapeutic option with a novel mechanism of action, expanding the therapeutic armamentarium of multiple myeloma as most of patients who become resistant to proteasome inhibition tend to overexpress eEF1A2, the target of plitidepsin.

DISCLOSURES

Dr. Spicka: Celgene: Research Funding; Celgene, Amgen, BMS, Janssen, Takeda, Sanofi: Honoraria; Celgene, Amgen, BMS, Janssen, Takeda, Sanofi, Pharmamar: Speakers Bureau. **Dr. Ocio:** Novartis: Consultancy, Honoraria; Takeda: Consultancy, Honoraria; AbbVie: Consultancy; Pharmamar: Consultancy; Seattle Genetics: Consultancy; Array Pharmaceuticals: Research Funding; Mundipharma: Research Funding; Celgene: Honoraria, Research Funding; Amgen: Honoraria, Research Funding; Sanofi: Research Funding; BMS: Honoraria; Janssen: Honoraria. **Dr. Oakervee:** There are no relationships to disclose. **Dr. Greil:** Roche: Honoraria, Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees, Other: travel support, Research Funding; Novartis, Celgene: Research Funding; Takeda: Honoraria, Research Funding; BMS, Amgen: Honoraria. **Dr. Bahh:** PharmaMar, Bristol Myers Squibb: Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees; Bristol Myers Squibb, Specialised Therapeutics, ApoPharma, Novartis: Honoraria; Celgene, AstraZeneca, Pharmacyclics: Research Funding. **Dr. Catley:** There are no relationships to disclose. **Dr. Huang:** Celgene International Srl: Research Funding. **Dr. D'Rozario:** Roche: Consultancy. **Dr. Dimopoulos:** Amgen Inc, Celgene Corporation, Janssen Biotech Inc, Onyx Pharmaceuticals, an Amgen subsidiary, Takeda Oncology: Consultancy, Honoraria, Other: Advisory Committee: Amgen Inc, Celgene Corporation, Janssen Biotech Inc, Onyx Pharmaceuticals, an Amgen subsidiary, Takeda Oncology; Novartis: Consultancy, Honoraria; Genesis Pharma: Research Funding. **Dr. Rodríguez:** PharmaMar: Employment. **Dr. Martínez:** PharmaMar: Employment. **Dr. Extremara:** PharmaMar: Employment. **Dr. Alfaro:** PharmaMar: Employment. **Dr. Carella:** There are no relationships to disclose. **Dr. Meuleman:** Amgen, Celgene, Janssen: Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees. **Dr. Hájek:** Amgen, Takeda, BMS, Celgene, Novartis, Janssen: Consultancy, Honoraria, Membership on an entity's Board of Directors or advisory committees, Research Funding; AbbVie: Consultancy, Honoraria; PharmaMar: Consultancy, Honoraria. **Dr. Symeonidis:** There are no relationships to disclose. **Dr. Min:** There are no relationships to disclose. **Dr. Cannell:** There are no relationships to disclose. **Dr. Ludwig:** Takeda: Consultancy, Research. **Dr. Sonneveld:** There are no relationships to disclose. **Dr. Mateos:** There are no relationships to disclose.

MECHANISM OF ACTION



- Misfolded proteins overproduced in multiple myeloma are toxic to the cell.
- Most multiple myeloma therapies are inhibitors of the UPS (Ubiquitin Proteasome System).
- Plitidepsin's novel mechanism of action targets eEF1A2 involved in eliminating misfolded proteins in two ways (proteasome and aggresome).

Losada A et al. Plitidepsin inhibits autophagy, the main mechanism of acquired resistance to bortezomib. AACR-NCI-EORTC meeting 2017. Abstract B057.

Hotokezaka Y et al. Interaction of the Eukaryotic Elongation Factor 1A with Newly Synthesized Polypeptides. J Biol Chem 2002.

Anatoli B et al. Association of translation factor eEF1A with defective ribosomal products generates a signal for aggresome formation. J Cell Sci 2012.