

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

Madrid, 29 de Septiembre de 2009

Muy Sres. Nuestros:

Por la presente nos es grato enviarle, a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**, copia de la nota de prensa que Pharma Mar, S.A. –filial de ZELTIA, S.A.- distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy referente a la presentación en el Congreso Multidisciplinario ECCO 15 – 34th ESMO celebrado en Berlín del 20 al 24 de Septiembre de los datos de diversos estudios realizados con Yondelis® en cáncer de ovario y de sarcoma.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca Miranda
Secretario del Consejo de Administración



PharmaMar presenta 9 estudios nuevos de Yondelis® en cáncer de ovario y sarcoma en el congreso ECCO-ESMO de Berlín

La compañía del Grupo Zeltia reunió también a destacados oncólogos en un simposio satélite, incluido en el programa oficial, sobre la ampliación del papel de Yondelis® en la terapia antitumoral

Madrid, 29 Septiembre 2009: PharmaMar, compañía biofarmacéutica del Grupo Zeltia (ZEL.MC), ha presentado importantes resultados de 9 nuevos estudios con Yondelis® (trabectedina) para el tratamiento del cáncer de ovario y de sarcoma en el Congreso Multidisciplinario ECCO 15 – 34th ESMO, celebrado en Berlín del 20 al 24 de Septiembre.

Además, durante la celebración del congreso, la compañía del Grupo Zeltia reunió a destacados especialistas en tratamiento de sarcoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata y tumores pediátricos en un simposio satélite, incluido en el programa oficial, sobre la ampliación del papel de Yondelis® en la terapia antitumoral.

La sesión estuvo presidida por la profesora Nicoletta Colombo, de la Universidad de Milan-Bicocca (Italia), y contó con la participación del doctor Axel Le Cesne y la doctora Suzette Delaloge, del Instituto Gustave Roussy (Francia); el profesor Jalid Sehouli, del Department of Gynaecology European Competence Center for Ovarian Cancer (Alemania); el doctor Antonio González Martín, del MD Anderson International Madrid (España), y el doctor Bradley Monk, del Irvine Medical Center (Estados Unidos).

Yondelis® es un nuevo agente antitumoral de origen marino descubierto en el tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata* y producido actualmente de forma sintética. En septiembre de 2007 recibió la autorización de comercialización de la Comisión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos avanzado o metastático (STB). En 2008 se presentó un nuevo dossier de registro ante la European Medicines Agency (EMA), cuyo Comité Evaluador de Productos Medicinales de Uso Humano (CHMP) emitió la semana pasada una opinión positiva recomendando por la concesión de la autorización de comercialización en la Unión Europea de Yondelis® (trabectedina) administrado con CAELYX® (doxorubicina liposomal pegilada) para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente platino-sensible.



ESTUDIOS PRESENTADOS:

Tres de las presentaciones en Berlín proporcionan relevantes datos sobre Yondelis® (trabectedina) en **cáncer de ovario:**

- Un estudio de farmacogenómica analiza en pacientes de cáncer de ovario los biomarcadores asociados a la sensibilidad a trabectedina hallados en pacientes de sarcoma. Los biomarcadores analizados en el estudio muestran tendencias similares a las constatadas previamente en sarcoma. Los potenciales biomarcadores de trabectedina identificados en estudios retrospectivos en sarcoma son XPG, ERCC1 y BRCA1.
- Un análisis retrospectivo evalúa el perfil de seguridad por grupo de edad (mayores de 65 años vs. menores de 65 años) en 663 pacientes tratados en el estudio randomizado de fase III ET743-OVA-301. El perfil de seguridad de trabectedina + doxorubicina liposomal pegilada fue prácticamente idéntico entre sujetos menores y mayores de 65 años. Los resultados de este estudio muestran que esta nueva combinación sin platino ni taxano también es eficaz y segura en mujeres mayores (65 años en adelante) con cáncer de ovario recurrente.
- Un tercer estudio concluye que las revisiones realizadas por radiólogos y oncólogos independientes en el ensayo en Fase III OVA-301 refuerzan la metodología del estudio e incrementan la fiabilidad y la interpretabilidad de los resultados.

Seis de las presentaciones en el Congreso Multidisciplinario ECCO 15 – 34th ESMO proporcionaron importantes datos sobre Yondelis® (trabectedina) para el tratamiento del **sarcoma:**

- La administración de trabectedina en infusión de 24 horas cada tres semanas como tratamiento neoadyuvante en pacientes con liposarcoma mixoide / liposarcoma de células redondas avanzado obtuvo 4 respuestas patológicas completas (17,4%) y 6 respuestas radiológicas parciales (26%). La seguridad y tolerabilidad fue aceptable y consistente con el perfil de seguridad conocido de este compuesto. Por lo tanto, trabectedina se podría considerar como una opción en el ámbito neoadyuvante en pacientes con liposarcoma mixoide / liposarcoma de células redondas avanzado.
- Asimismo, se presentaron datos de Yondelis® administrado en un programa de uso compasivo como infusión de 3 horas cada 3 semanas en pacientes con sarcoma (tanto sarcoma de tejidos blandos como de huesos) previamente tratados de forma intensa. De acuerdo con el ensayo, este régimen fue muy bien tolerado y resultó en un beneficio clínico significativo en esta población de pacientes, en línea con la seguridad y el perfil de eficacia de la administración aprobada de 24 horas.



- Un análisis internacional post-hoc, multicéntrico, randomizado, abierto, que compara dos dosis diferentes de trabectedina en un subgrupo de 93 pacientes tratados con trabectedina en segunda línea, muestra mejores resultados de eficacia, como el tiempo hasta la progresión y la supervivencia libre de progresión, en pacientes tratados con trabectedina tras el fracaso de antraciclina de primera línea + ifosfamida en relación con los pacientes con tratamiento previo más extenso. El perfil de seguridad de trabectedina en este subgrupo fue manejable y en consonancia con la experiencia previa.
- En Berlín también se presentó un análisis conjunto retrospectivo de 8 ensayos clínicos multicéntrico de fase II en 81 pacientes diagnosticados con sarcoma relacionado con translocaciones (TRS) que fueron tratados con 3 regímenes diferentes. Trabectedina mostró una tasa de respuesta general (ORR) del 10%, y una tasa de control tumoral del 59% en los subtipos de TRS, lo que justifica continuar con la investigación. En la actualidad está en marcha un ensayo aleatorio que compara trabectedina con quimioterapia basada en doxorubicina como terapia de primera línea en pacientes con TRS.
- También se presentaron los datos de eficacia y seguridad de trabectedina por edad (menores de 60 años frente a mayores de 60 años) en un análisis conjunto retrospectivo de cinco ensayos de fase II de trabectedina en sarcoma de tejidos blandos con 83 pacientes mayores de 60 años (24 de ellos mayores de 70 años). En esta población de pacientes, trabectedina mostró un perfil de seguridad aceptable y manejable, y parece ser mejor tolerado que otros fármacos de uso común tales como doxorubicina o ifosfamida, que son más susceptibles de causar toxicidad cardíaca y renal limitante de dosis. En este análisis no se halló evidencia de toxicidad acumulativa o final de una disfunción orgánica con trabectedina, lo que permite la administración de tratamientos prolongados. Además, se registró una eficacia antitumoral similar en los pacientes menores y mayores de 60 años.
- Finalmente, se expuso la experiencia obtenida en centro con la administración ambulatoria de trabectedina como infusión de 24 horas a través de catéter mediante bombas portátiles Baxter LV10, la opción preferida por 3/4 de los pacientes con sarcoma. Un análisis de los datos de 21 pacientes pretratados de sarcoma de tejido blando que recibieron 130 ciclos de trabectedina a través de un catéter mediante bombas ha demostrado que el tratamiento portátil es eficaz, factible y seguro, probablemente eficiente en coste y puede considerarse como práctica en este contexto clínico.



Listado de abstracts:

"Influence of an independent review on PFS and response assessments in a phase III clinical trial in relapsed"

M. Bidzinski, A. Poveda, J. Vermorken, S. Kaye, A. Makhson, A. Jagiello-Grusfeld, C. Poole, J. Gómez, T. Parekh, B. Monk

"Safety analysis of trabectedin in combination with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) vs PLD alone in ovarian cancer patients 65 years of age and older"

I. Vergote, J. E. Pujade Lauraine, A. Lisayanskaya, J. Rolski, S. Vasantha, P. Santabárbara, E. Bayever, A. Poveda

"Trabectedin 3-hour infusion every 3 weeks in pre-treated advanced sarcoma patients: a compassionate-use administration experience"

A. Yovine, P. Casali, F. Grosso, J. B. Vermorken, G. Demetri, J.S. Whelan, E. Almorín, P. Lardelli, M. Peñas, P. Schoffski

"Efficacy of second-line trabectedin in patients with advanced liposarcomas and leiomyosarcomas progressing despite prior conventional chemotherapy"

S. Chawla, J. Y. Blay, S. Schuerze, D. Morris, P. Ritch, A. Le Cesne, P. Casali, J. Pérez, E. Bayever, G. Demetri

"Administration of 24-hour intravenous infusions of trabectedin (Yondelis®) every 3 weeks in ambulatory patients with mesenchymal tumors via the disposable elastomeric pump Baxter LV10: a feasible, convenient, effective and patient-friendly palliative treatment option"

P. Schöffski, L. Cerbonea, M. Stabs, P. Woltera, H. Dumeza, P. Clementa, H. Wildiersa, R. Paridaensa, A. T. van Osterom

"A phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with non metastatic advanced myxoid / round cell liposarcoma (MRCL)"

A. Gronchi, E. Palmerini, G. Demetri, I. Pérez, P. Lardelli, S. Pilotti, P. Hohenberger, N. Bui, M. M. Milhem, S. Bonvalot

"Translocation-related sarcomas (TRS): a retrospective analysis of activity with trabectedin"

A. Le Cesne, S. Cresta, R. Maki, J. Y. Blay, J. Verweij, A. Poveda, P. Casali, C. Balaña, A. Nieto, G. Demetri

"Efficacy and safety of trabectedin in soft tissue sarcoma (STS) are independent of patient age"

G. Demetri, J. Y. Blay, A. Yovine, I. Judson, R. Maki, S. Schuetze, M. Von Mehren, S. Chawla, C. Levedinsky, A. Le Cesne

"Correlation of RNA expression of DNA repair genes with clinical outcomes of advanced ovarian cancer (OC) pts treated with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) vs Trabectedin (T) + PLD in the ET743-OVA-301 clinical trial"

A. Poveda, S. Raye, T. Herzog, P. Ghatage, H. Meerpohl, H. Ngan, J. Emerich, J. C. Tercero, D. Ricci, B. Monk



Sobre Yondelis

Yondelis® es un nuevo agente antitumoral que fue originalmente derivado del tunicado caribeño *Ecteinascidia turbinata* ("ascidia"). El compuesto se produce actualmente de manera sintética. Yondelis® se une al surco menor del ADN, interfiriendo con la división celular y los procesos de transcripción genética y la maquinaria de reparación del ADN.

Bajo acuerdo de licencia con PharmaMar SA, Centocor Ortho Biotech Products, L.P. posee los derechos de comercialización mundiales para trabectedin excepto en Europa, donde el producto es comercializado como YONDELIS® por PharmaMar SA., y Japón, donde PharmaMar SA y Taiho Pharmaceutical CO., LTD. tienen un acuerdo de licencia para desarrollar y comercializar Yondelis®.

Sobre el cáncer de ovario

En Occidente, el cáncer epitelial de ovario representa el 4% de todos los cánceres que afectan a las mujeres y es la quinta causa de muerte por cáncer en la población femenina (según American Cancer Society [ACS], Cancer Reference Information, 2005).

La tasa de mortalidad por esta enfermedad no ha cambiado sustancialmente en los últimos 50 años. La edad mediana de las mujeres con cáncer de ovario es de 60 años, aunque puede afectar a mujeres más jóvenes, sobre todo en casos con antecedentes familiares de la enfermedad. Un 70% de las mujeres con cáncer de ovario son diagnosticadas tarde, cuando la enfermedad está ya en etapas avanzadas (estadios III y IV). Sólo el 15%-20% de las pacientes con enfermedad avanzada sobreviven cinco o más años; esta tasa llega casi al 90% en las pacientes en estadio I de la enfermedad (el más temprano) y al 70% para aquellas en estadio II (intermedio).

Se estima que en 2006 se diagnosticaron 205.000 casos nuevos de cáncer de ovario en el mundo y que más de 125.000 mujeres morirán a causa de esta enfermedad (Globocan, 2005).

Según los datos de las recomendaciones clínicas ESMO 2009, la incidencia bruta de cáncer de ovario en la Unión Europea es 18/100000 mujeres por año y la mortalidad es 12/100000 mujeres por año. La edad media al diagnóstico es de 63 años y la incidencia aumenta con la edad y aumenta en la octava década.

Sobre el Sarcoma de Tejidos Blandos (STB)

Los STB son un grupo heterogéneo de más de 50 tipos de tumores que aparecen en el tejido adiposo, músculo, tejido nervioso, tendones y sangre y vasos linfáticos. Casi la mitad de estos tumores afectan a las extremidades. Según los datos de GEIS (grupo español de investigación en sarcomas) los sarcomas de tejidos blandos (STB) tienen una incidencia de alrededor de 3/100,000 nuevos casos por año, lo que representa el 2% de la mortalidad global por cáncer. La incidencia más alta se sitúa en torno a pacientes de 50 años de edad.

La tasa de supervivencia de los pacientes con STB a los cinco años es de alrededor del 90% cuando se detecta temprano (fase I), es decir, cuando el tumor es pequeño y sin metástasis. Sin embargo, la tasa de supervivencia a los cinco años en pacientes con enfermedad metastásica es del 10-20%. Se estima que la esperanza de vida en pacientes con metástasis es 8-12 meses después de haber recibido la primera línea de terapia.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica del Grupo Zeltia y líder mundial en el descubrimiento y el desarrollo de nuevos medicamentos de origen marino contra el cáncer. Yondelis® es el primer fármaco anticancerígeno español, que se comercializa actualmente en varios países de la Unión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos. PharmaMar cuenta con cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico además de Yondelis® que ha recibido autorización para la comercialización de la Comisión Europea para el sarcoma de tejidos blandos. Yondelis® también está en la fase III para el cáncer de ovario y de la fase II de próstata, mama y cánceres



pediátricos. Aplidin®, Irvalec®, Zalypsis® y PM01183 en ensayos clínicos. PharmaMar también tiene una rica cartera preclínica de candidatos, y un fuerte programa de investigación y desarrollo.

Nota importante

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial Zeltia, S.A. (Bolsa española, ZEL), compañía 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 Pharma Mar o Zeltia. 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 Pharma Mar o Zeltia.

Para más información:

Medios de comunicación (tel. +34 91 846 60 00)

Fernando Mugarza

Mercado de Capitales (Ph: +34 91 444 45 00)

José Luis Moreno
Florencia Radizza

Esta nota está también disponible en la sección de Noticias de la web de PharmaMar: www.pharmamar.com