

Madrid, 4 de abril de 2005

ZELTIA, S.A., de conformidad con lo establecido en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, procede por medio del presente escrito a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE:**

“YONDELIS® (trabectedin), compuesto desarrollado conjuntamente por PharmaMar (filial de Zelita, S.A.) y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C., ha comenzado un ensayo clínico internacional multicéntrico de Fase III pivotal en pacientes con cáncer de ovario.

Este estudio de fase III compara el tratamiento de monoterapia con doxorrubicina liposomal (conocido como Caelyx® en Europa y Doxil® en Estados Unidos) versus la combinación de Yondelis y Caelyx (Doxil) en pacientes con cáncer de ovario que hayan recaído tras haber recibido una primera línea de quimioterapia convencional. Este estudio randomizado se llevará cabo en 110 centros de 16 países, estimándose incluir en el mismo un total de 650 pacientes.

El diseño de dicho estudio ha sido revisado tanto por la FDA (EE.UU.) como por la EMEA, a través de sendos procesos de evaluación de protocolo (SPA-Special Protocol Assessment; PA- Protocol Assistance).”

En relación con esta noticia, se adjunta a la presente nota de prensa que ZELTIA, S.A. distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy.

Sebastián Cuenca
Secretario General



Comienza la fase III en pacientes con cáncer de ovario con YONDELIS® (trabectedin)

Madrid, 4 de abril de 2005: PharmaMar anunció hoy que en colaboración con su socio Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (J&JPRD), ha comenzado un ensayo clínico internacional multicéntrico de fase III pivotal con YONDELIS® (trabectedin) en pacientes con cáncer de ovario.

Este estudio de fase III compara el tratamiento de monoterapia con doxorubicina liposomal, un producto* de Johnson & Johnson (conocido como CAELYX® en Europa* y DOXIL® en Estados Unidos) versus la combinación de YONDELIS y CAELYX (DOXIL) en pacientes con cáncer de ovario que hayan recaído tras haber recibido una primera línea de tratamiento convencional. En dicho estudio randomizado participan 110 centros de 16 países (incluyendo Estados Unidos, Europa, Asia y América del Sur), que incluirán un total de 650 pacientes. El objetivo primario del ensayo es probar la hipótesis de que la terapia en combinación con YONDELIS y CAELYX (DOXIL) aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión de las pacientes con cáncer de ovario que hayan recaído. Además se llevarán a cabo estudios complementarios de farmacogenómica, que ayudarán a conocer mejor la biología del cáncer de ovario y a seleccionar las pacientes que más se beneficiarán de la combinación de ambos fármacos.

Este protocolo fue revisado por la autoridad reguladora americana, U.S. Food and Drug Administration (FDA), a través del proceso de Evaluación Especial del Protocolo (Special Protocol Assessment, SPA). El procedimiento SPA permite al patrocinador del ensayo clínico la obtención de asesoramiento oficial escrito por parte de la FDA en ensayos clínicos pivotaes de fase III. Dicho estudio fue revisado asimismo por la autoridad reguladora europea, European Medicines Evaluation Agency (EMA), a través de un proceso similar llamado Asistencia en el Protocolo (Protocol Assistance, PA).

“PharmaMar y J&JPRD estamos comprometidos en desarrollar YONDELIS rápidamente para que pueda ser considerado como el tratamiento para estas pacientes de cáncer de ovario con recaída y que actualmente son consideradas incurables.” dijo el Dr. Miguel Ángel Izquierdo, Director de Desarrollo Clínico de PharmaMar. "Existe una necesidad de ofrecer opciones de tratamientos adicionales para ayudar a controlar esta enfermedad, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia de las pacientes que la sufren. Basándonos en los datos de los ensayos de fase II con YONDELIS en monoterapia en pacientes con cáncer de ovario en recaída, así como en los datos de los ensayos de fase I con YONDELIS en combinación con CAELYX (DOXIL) creemos que podremos aportar una nueva opción a estas pacientes “.

En estudios previos de fase II, YONDELIS demostró actividad en pacientes con cáncer de ovario que habían recaído de su enfermedad tras la administración del tratamiento estándar de primera línea. En estas pacientes, YONDELIS obtuvo una tasa de respuestas (disminución significativa del tumor) de hasta el 43%¹. La doxorubicina liposomal (CAELYX®/DOXIL®) es un fármaco ya aprobado para este uso terapéutico en esta población de pacientes. Dado que la combinación de YONDELIS con CAELYX (DOXIL) también demostró actividad y tolerabilidad en un estudio previo², la base teórica del estudio es que la combinación de 2 medicamentos activos puede mejorar la tasa de supervivencia de dichas pacientes.

Cáncer de ovario

En Estados Unidos y Europa Occidental el cáncer 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 con antecedentes familiares de la enfermedad. Casi el 70% de las mujeres con cáncer epitelial de ovario, el tipo más frecuente de cáncer de ovario, no son diagnosticadas hasta que la enfermedad está avanzada. Sólo el 15%-20% de estas mujeres

¹ C. Sessa et al. J Clin Oncol 23 (March 20, 2005): 1867-1874.

² Full poster presentation at the 29th European Society for Medical Oncology Congress (ESMO) held in Vienna, Austria from 29 October to 2 November 2004. Trabectedin in Combination with Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) is a well-tolerated regimen with good dose intensity in patients with advanced malignancies

sobreviven más de cinco años; esta tasa es cercana al 90% para las pacientes en estadio I de la enfermedad y del 70% para aquellas en estadio II.

En 2004, se estima que se diagnosticaron 25,580 casos nuevos de cáncer de ovario en Estados Unidos y que más de 16,000 mujeres murieron a causa de esta enfermedad. En la Unión Europea, hubo cerca de 48,000 casos nuevos y aproximadamente 31,000 muertes en 2004 (Globocan 2002, IARC, OMS). Según la Organización Mundial de la Salud, las tasas más altas se producen en Estados Unidos, Canadá, Escandinavia y Europa del Este.

YONDELIS®

YONDELIS (trabectedin) es el compuesto en desarrollo más avanzado de PharmaMar, aislado originalmente del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*, pero actualmente producido mediante síntesis química. YONDELIS está siendo desarrollado por PharmaMar conjuntamente con su socio Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. PharmaMar comercializará YONDELIS en Europa (incluida Europa del Este), mientras que Tibotec Therapeutics, división de Ortho Biotech Products, L.P., lo comercializará en EE. UU., y Ortho Biotech, division de Janssen-Cilag, lo hará en el resto del mundo.

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, L.L.C., Ortho Biotech Products, L.P. y Tibotec Therapeutics forman parte de la Johnson & Johnson Family of Companies, el mayor fabricante de productos de salud más extendido a nivel mundial.

En la actualidad se llevan a cabo ensayos de fase II con YODENLIS para sarcoma de tejidos blandos (en un ensayo comparativo pivotal) y para cáncer de próstata.

En los estudios clínicos realizados hasta ahora, YONDELIS ha mostrado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad. El acontecimiento adverso más frecuente parece ser la neutropenia, que es reversible y controlable. También se observaron elevaciones de las transaminasas, si bien fueron transitorias.

YONDELIS constituye una entidad química nueva con un exclusivo mecanismo de acción multicomponente. Es el único agente quimioterápico que se une al surco menor del ADN y

produce una flexión hacia el surco mayor del ADN, ejerciendo su efecto terapéutico a través de interferencia con diversos procesos de la división celular.

* DOXIL se comercializa en Estados Unidos por Tibotec Therapeutics, una División de Ortho Biotech Products, L.P., y en Israel por Janssen-Cilag. Schering-Plough Corporation, bajo un acuerdo de licencia, posee los derechos exclusivos para comercializar este medicamento como CAELYX® en todo el mundo excluyendo Japón.

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 de productos clínicos de PharmaMar incluye a YONDELIS® (codesarrollado con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development) actualmente en ensayos clínicos de fase III y también designado fármaco huérfano para el sarcoma de tejidos blandos por la Comisión Europea (CE) en 2001 y por la FDA en 2004, y fármaco huérfano para el cáncer de ovario por la CE en 2003. También incluye Aplidin®, en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda por la CE en 2003 y por la FDA en 2004, y para el mieloma múltiple por la FDA y la CE en 2004; así como Kahalalide F, en ensayos de fase II, y ES-285 y Zalypsis®, en ensayos clínicos de fase I.

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

Para más información, póngase en contacto con:

Medios: Lola Casals, Comunicación PharmaMar (Tel.: 91 846 6000)
Coro Egaña, Comunicación Grupo Zeltia (Tel.: 91 444 4500)

Inversores: Catherine Moukheibir, Operaciones de Mercados de Capitales
(Tel.: 91 444 4500)

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