



José Abascal, 2-1º  
Tel.: 34 91 444 45 00  
Fax: 34 91 593 29 54  
28003 MADRID

Madrid, 19 de junio de 2003

Muy Sres. Nuestros:

Por la presente nos es grato comunicarles el siguiente **HECHO RELEVANTE:**

PHARMA MAR, S.A., filial de ZELTIA, S.A., ha iniciado la fase I de estudios clínicos de ES-285 convirtiéndose así en el cuarto compuesto de la Compañía en desarrollo clínico, tras Yondelis™ (ET-743), Aplidin® (APL) y Kahalalide F.

El programa de Fase I valorará la idoneidad de diferentes dosis y pautas de ES-285 en pacientes con tumores malignos sólidos avanzados, para los cuales no dispone actualmente de otra opción terapéutica.

Durante la fase estudios preclínicos, ES-285 mostró actividad selectiva en tumores como el de próstata, mama, hígado, riñón y melanoma, así como un potencial destacado contra las metástasis y la vascularización tumorales.

Sin otro particular les saluda atentamente,

  
Iñigo Zurita Goñi  
Secretario General

P.S. Se adjunta nota de prensa que se repartirá a los medios en el día de hoy

## **ES-285, el cuarto compuesto de PharmaMar, ha entrado en fase de desarrollo clínico**

**Madrid, 19 de junio de 2003:** PharmaMar anunció hoy que ES-285 ha entrado en ensayos clínicos de fase I para el tratamiento de tumores sólidos. ES-285 es un nuevo agente antitumoral derivado de la almeja comestible del Ártico *Mactromeris polinyma*, y es el cuarto compuesto de la extensa cartera de productos de PharmaMar que entra en fase de desarrollo clínico.

El programa de fase I valorará la idoneidad de diferentes dosis y pautas de ES-285 en pacientes con tumores malignos sólidos avanzados, para los cuales no se dispone actualmente de otras opciones terapéuticas. Dos protocolos de estudio independientes que investigan la viabilidad de diferentes pautas de infusiones intravenosas de 3 horas de este agente ya han sido aprobados por los comités de ética respectivos de dos diferentes centros oncológicos europeos, y se están planificando otras pautas. La incorporación de pacientes ya ha comenzado.

En estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* a gran escala, ES-285 ha demostrado tener una actividad selectiva en diversos tipos de tumores humanos, como el de hígado, próstata, mama y riñón, así como en el melanoma. Este agente también ha demostrado tener un potencial importante contra las metástasis y la vascularización tumorales, por lo que combina enfoques muy diversos para el tratamiento del cáncer. José María Fernández Sousa, Presidente de PharmaMar, manifestó: "ES-285 ha demostrado tener una actividad notable en estudios preclínicos, y nos sentimos muy esperanzados respecto de su desarrollo clínico. La incorporación de este cuarto agente a nuestro portafolio de productos en desarrollo clínico pone de relieve el valor de los fármacos de origen marino en el tratamiento del cáncer."

ES-285 tiene un mecanismo de acción novedoso que lo diferencia de otros agentes antitumorales, ya que altera el citoesqueleto de las células cancerosas. Los estudios moleculares sugieren que es posible que ES-285 logre este efecto mediante una actuación preferente sobre la actividad de la proteína Rho (una proteína de unión a

GTP que es un factor esencial para la formación de las fibras del citoesqueleto y para la migración celular, así como para la proliferación de las células tumorales) por medio de una señalización que utiliza los receptores de los genes de diferenciación endotelial EDG (*endothelial cell differentiation genes*) como LPA y S1P.

## **PharmaMar**

PharmaMar es una compañía líder en oncología, dedicada a avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. La cartera de productos de PharmaMar incluye actualmente Yondelis<sup>TM</sup>\* (codesarrollado con OrthoBiotech Products L.P.), Aplidin<sup>®</sup>\*, Kahalalide F y ES-285 (en ensayos clínicos). La extensa cartera de productos en investigación preclínica de PharmaMar comprende 14 compuestos, cinco de los cuales se encuentran en fase de evaluación avanzada.

PharmaMar es una filial del Grupo Zeltia, una compañía que cotiza en la bolsa española y que forma parte del índice Ibex-35. Puede encontrar PharmaMar en Internet en la dirección <http://www.pharmamar.com>.

\* Yondelis<sup>TM</sup> es la marca registrada de ET-743, y Aplidin<sup>®</sup> es la marca registrada de APL.

Si desea más información, póngase en contacto con:

Lola Casals

Tel: + 34 91 846 6025

Fax: + 34 91 823 4501

E-mail: [lcasals@pharmamar.com](mailto:lcasals@pharmamar.com)

Maren Koban

Tel: + 44 (0) 20 7973 4497

Fax: + 44 (0) 20 7413 3110

E-mail: [mkoban@hillandknowlton.com](mailto:mkoban@hillandknowlton.com)