



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

Madrid, a 7 de junio de 2012

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 adjunta copia de la nota de prensa que se distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy referente a las presentaciones de diversos estudios que en relación a Yondelis® (trabectedin) han sido realizadas en la Reunión Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (American Society of Clinical Oncology, ASCO) que ha tenido lugar en Chicago, EE.UU.”

ZELTIA, S.A.

## ZELTIA INFORMA:

### PHARMAMAR PRESENTA NUEVOS ESTUDIOS CON YONDELIS<sup>®</sup> EN EL CONGRESO ASCO

**Chicago (EEUU), 7 de junio de 2012:** PharmaMar, compañía biofarmacéutica del Grupo Zeltia (ZEL.MC), ha presentado nuevos estudios realizados con el antitumoral de origen marino Yondelis<sup>®</sup> (cuyo principio activo se conoce como trabectedina) en la Reunión Anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), que se ha celebrado en Chicago (Estados Unidos) del 1 al 5 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.

El primer estudio presentado ("Association between body weight and efficacy outcomes during trabectedin therapy for recurrent advanced soft tissue sarcoma (STS)") se basa en diferentes estudios preclínicos que han demostrado que Yondelis<sup>®</sup> actúa en el particular microambiente del tumor reduciendo la citoquina IL-6, la cual está involucrada en la aparición de caquexia (estado de involución general) en los pacientes. Este análisis exploratorio retrospectivo evalúa la asociación entre el incremento de peso del paciente durante el tratamiento y los resultados de eficacia en 319 pacientes adultos con STS recurrente. La conclusión de este análisis sugiere que el incremento de peso está asociado con resultados de eficacia favorables cuando los pacientes son tratados con Yondelis<sup>®</sup>. Es necesario realizar investigaciones adicionales para evaluar el pronóstico del cambio de peso como una fuente complementaria de evaluación para los resultados obtenidos a largo plazo y el impacto del fármaco en el microambiente del tumor.

El segundo estudio ("Growth modulation index (GMI) as a metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma (ASTS) patients receiving trabectedin as salvage therapy") versa sobre la propuesta del Dr. Von Hoff de que un Índice de Modulación del Crecimiento (GMI) mayor de 1,33 en los ensayos clínicos de cáncer es una señal de actividad del fármaco. La conclusión fue que en general, alrededor del 30% de los pacientes tratados con Yondelis<sup>®</sup> experimentaron

un GMI mayor de 1,33, independientemente del subtipo histológico, grado y número de líneas de quimioterapia anteriores.

En el tercer análisis presentado, titulado "Rechallenge with trabectedin in patients with locally advanced or metastático soft tissue sarcoma following drug Holiday: the experience of the French Sarcoma Group (FSG)", evaluó el beneficio clínico de Yondelis<sup>®</sup>, utilizado para tratar el sarcoma de tejidos blandos (STB) después del tratamiento de primera línea de ifosfamidias y/o antraciclinas cuando se vuelve a administrar tras retirar el tratamiento ya sea por indicación médica o por decisión del propio paciente. Este estudio se ha realizado con datos recogidos de seis centros del FSG que han declarado haber seguido esta metodología con sus pacientes. La conclusión es que debido a la falta de toxicidad acumulativa con Yondelis<sup>®</sup>, la reexposición al fármaco en pacientes que responden a Yondelis<sup>®</sup> tiene que ser considerada como una opción en el tratamiento del STS.

También se presentó otro estudio en la sesión "Trials in Progress" ("Randomized multicenter phase III trial of trabectedin (T) versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in patients with translocation-related sarcoma (TRS)"). Un tercio de los subtipos de sarcoma presentan una traslocación cromosómica específica que da lugar a un factor de transcripción desregulado. Este factor terminará produciendo un fenotipo maligno. Existe evidencia *in vitro* acerca de la habilidad de Yondelis<sup>®</sup> de interferir con el factor de transcripción aberrante. También se ha constatado que los pacientes con estas traslocaciones, como por ejemplo los afectados con liposarcoma mixoide (traslocación FUS-CHOP), se han beneficiado de un control tumoral de larga duración en respuesta a Yondelis<sup>®</sup>. Por lo tanto, en este estudio de fase III multicéntrico randomizado se evaluará cuál es el tratamiento más adecuado para este tipo de pacientes en primera línea de tratamiento: trabectedina o doxorubicina, comparando la supervivencia libre de progresión del grupo de pacientes tratados con uno u otro fármaco.

Un estudio (independiente) presentado fue "Preclinical study of trabectedin (TR) and Poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) inhibitor combination in soft tissue sarcoma (STS)" en el cual se ha combinado *in vitro* Yondelis<sup>®</sup> con Olaparib, un inhibidor de PARP-1 cuyo mecanismo de acción es desactivar los mecanismos de reparación de la escisión de bases del ADN causando la acumulación de roturas en la doble cadena del ADN, debido al gran interés clínico que existe de aumentar la actividad de Yondelis<sup>®</sup> combinándolo con otros antitumorales. Los resultados validan la justificación biológica para combinar Yondelis<sup>®</sup> e inhibidores PARP-1 en STS y sugiere valorar esta combinación de fármacos en el tratamiento clínico.

Otro trabajo presentado fue "Trabectedin in pretreated pediatric patients with relapsed or progressive advanced sarcomas: Toxicity and efficacy" que tiene el objetivo de describir la toxicidad y la eficacia de Yondelis® en un grupo de paciente pediátricos de sarcoma recurrente ya que para este tipo de pacientes hay información escasa acerca de la eficacia y la toxicidad del producto. La conclusión del estudio es que Yondelis® fue generalmente bien tolerado.

Además se presentaron dos últimos trabajo titulados "Analysis of Hohn (HC) and porth-a-cath (PAC) central venous catheters (CVC) adverse events (AEs) and related costs in advanced soft tissue sarcomas (STS) treated with trabectedin (TR) 24-hour (24-h) infusion therapy" y "Whole-body PET/MR in soft tissue sarcoma (STS) patients.

#### **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 español. Yondelis® está actualmente aprobado para el tratamiento de los sarcomas de tejidos blandos en 39 países de fuera del EEE (Espacio Económico Europeo) y en 25 de esos países para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente platino sensible además de Brasil; en los 30 países del EEE está también aprobado para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos y del cáncer de ovario recurrente platino sensible. Yondelis® también está en desarrollo de fase II en cáncer de mama y cánceres pediátricos. PharmaMar cuenta con otros cinco nuevos compuestos en desarrollo clínico: Aplidin®, Irvalec®, Zalypsis®, PM01183 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 y enfermedades del Sistema Nervioso Central. 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; Noscira, biotecnológica centrada en el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos contra el Alzheimer y otra enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nervioso Central; Genómica, primera compañía española en el campo del diagnóstico molecular; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi), y un sector químico compuesto por Zelnova y Xylazel, dos compañías rentables y líderes en sus respectivos segmentos de mercado.

### **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](http://www.pharmamar.com) y en la web de Zeltia: [www.zeltia.com](http://www.zeltia.com)