

Madrid, 16 de mayo de 2005

Por la presente nos es grato enviarle copia de la nota de prensa que ZELTIA, S.A. distribuirá a los medios de comunicación en el día de hoy relativa a los resultados que en relación con cinco estudios clínicos de YONDELIS™ y uno de Kahalalide F, han sido presentados en el Congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrado en Orlando, Florida, del 13 al 17 de mayo de 2005, todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Sebastián Cuenca Miranda
Secretario General



Los ensayos de fase II con YONDELIS™(trabectedin) demuestran actividad en el cáncer de próstata, ovario y mama

Nuevos resultados presentados en ASCO

Orlando, Florida, 16 de mayo de 2005: En el Congreso anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), celebrado en Orlando, Florida, del 13 al 17 de mayo de 2005, se presentaron los resultados de cinco estudios clínicos de YONDELIS™ (trabectedin). YONDELIS está siendo desarrollado por PharmaMar en asociación con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.C.C. (J&JPRD).

Se presentó además un póster sobre un segundo fármaco contra el cáncer de PharmaMar, Kahalalide F.

Presentaciones sobre YONDELIS

El Dr. D. Michaelson del *Massachusetts General Hospital Cancer Center* de Boston, MA, EE.UU., realizó una Presentación Oral (domingo, 15 Mayo, 11:15 – 11:30 h) sobre los resultados de un estudio de fase II de una infusión semanal de tres horas de YONDELIS (trabectedin) en pacientes con carcinoma de próstata avanzado independiente de los andrógenos.

Este ensayo de fase II fue diseñado para evaluar la actividad de la administración semanal de YONDELIS en pacientes con cáncer de próstata independiente de los andrógenos con niveles elevados de PSA (antígeno prostático específico, un marcador biológico relacionado con actividad tumoral).

El objetivo primario del ensayo era evaluar las respuestas del PSA al tratamiento, confirmadas mediante la reducción de los niveles sanguíneos de PSA.

En este estudio han participado hasta la fecha 27 pacientes. Diecinueve pacientes recibieron YONDELIS como quimioterapia de segunda línea (debido a la aprobación de Taxotere® (docetaxel) en 2004 por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos como quimioterapia estándar de primera línea para el cáncer de próstata independiente de los andrógenos); ocho pacientes recibieron YONDELIS como tratamiento de primera línea. Catorce de los pacientes incluidos en el estudio eran resistentes a la quimioterapia a base de docetaxel.

Los resultados preliminares han demostrado una tasa de respuesta global del PSA en la población resistente al docetaxel de aproximadamente el 14% (dos de 14 pacientes). Se observó otra respuesta del PSA en un paciente que no había sido tratado previamente con quimioterapia. Tres pacientes más han presentado una reducción inicial del PSA que será valorada en evaluaciones subsiguientes, puesto



que siguen recibiendo tratamiento. Hasta la fecha, la tasa de respuesta global del PSA es del 12% (3/26, pacientes evaluables incluido el paciente que no había recibido quimioterapia previa). En todos los pacientes que respondieron al tratamiento se observó una mejoría de los síntomas, con una respuesta sostenida media del PSA de 23 semanas.

Los datos de seguridad preliminares indican que la administración semanal tiene una buena tolerancia: ningún paciente experimentó efectos secundarios de grado 4. Los efectos secundarios más frecuentes fueron fatiga, náuseas y anemia; sólo cinco pacientes experimentaron fatiga de grado 3.

La actividad observada en este estudio, incluida la actividad en pacientes resistentes a Taxotere® (docetaxel), respalda la realización de evaluaciones adicionales de YONDELIS en pacientes con cáncer de próstata.

"Son datos alentadores", afirmó el Dr. Michaelson. "Los resultados de este estudio sugieren que YONDELIS es eficaz en la reducción del PSA y en el alivio del dolor en aproximadamente el 12% de los hombres con cáncer de próstata avanzado. El dato más alentador es el hecho de que YONDELIS parece tener el mismo nivel de actividad en los hombres que presentan resistencia a la quimioterapia estándar con docetaxel, para los cuales actualmente no existe un tratamiento eficaz establecido. Por consiguiente, deben realizarse más estudios con YONDELIS en este contexto. Es posible que YONDELIS ofrezca nuevas esperanzas a los hombres que padecen cáncer de próstata avanzado".

Una cohorte adicional de pacientes se reclutará ahora para la expansión del estudio de YONDELIS en cáncer de próstata.

Póster "Resultados finales del estudio de fase II con trabectedin semanal de segunda y tercera línea en el carcinoma de ovario", presentado en la sesión sobre Cáncer Ginecológico (sábado 14 de mayo, 13:00 - 16:00 h) por el Dr. S. McMeekin del University of Oklahoma Health Science Center.

Se presentaron los resultados finales de un estudio de fase II sobre la administración semanal de YONDELIS (trabectedin) de segunda o tercera línea en el carcinoma de ovario.

En el estudio, llevado a cabo en pacientes con cáncer de ovario avanzado previamente tratadas, se utilizó una pauta de administración semanal mediante una infusión de 0,58 mg/m². En el grupo sensible al platino (intervalo sin tratamiento igual o superior a 6 meses) recibieron tratamiento 55 pacientes. La tasa de respuesta fue del 28,8% y la mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) fue de 5,1 meses. En el grupo resistente al platino (intervalo sin tratamiento inferior a 6 meses) recibieron tratamiento 64 pacientes. La tasa de respuesta fue del 4,8% y la mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) fue de 2,0 meses. Los efectos adversos de grados 3-4 en ciclos agrupados consistieron en elevación reversible de la ALT (alanina aminotransferasa) hepática (12%), neutropenia (8%), fatiga (5%) y náuseas/vómitos (4%).



Las conclusiones de este estudio son que YONDELIS es activo y bien tolerado cuando se administra en forma de infusión de 3 horas durante tres semanas en un ciclo de 4 semanas, en las pacientes sensibles al platino.

Éste es el segundo estudio en el que YONDELIS ha demostrado tener actividad en segunda línea en el cáncer de ovario. La actividad con esta dosis y esta pauta de administración de YONDELIS es comparable a la comunicada con otros agentes utilizados en el tratamiento de segunda línea después del tratamiento con platino.

Póster "Resultados finales de un estudio de combinación entre trabectedin y doxorrubicina liposómica pegilada (PLD) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas", presentado en la sesión sobre Terapia del Desarrollo, Terapia Molecular (domingo 15 de mayo, 8:00 - 12:00 h) por el Dr R. Cohen del Fox Chase Cancer Center.

Se presentaron los resultados finales de un estudio de combinación sobre YONDELIS (trabectedin) y doxorrubicina liposómica pegilada (PLD) en pacientes con neoplasias malignas avanzadas (fase I).

Se llevó a cabo un ensayo de fase I de 30 pacientes que habían recibido tratamiento previo intenso para estudiar la combinación de YONDELIS y doxorrubicina liposómica pegilada (PLD), conocida como CAELYX® en Europa, y como DOXIL® (doxorrubicina HCl, inyección liposómica) en EE.UU. La dosis recomendada de YONDELIS en combinación con 30 mg/m² de PLD cada tres semanas es de 1,1 mg/m² cada 21 días. La combinación fue bien tolerada, y de los 30 pacientes incluidos, seis experimentaron una respuesta parcial (2 sarcomas, 1 tumor de cabeza y cuello, 1 adenocarcinoma peritoneal, 1 adenocarcinoma vaginal y 1 tumor neuroectodérmico) y 14 tuvieron enfermedad estable durante más de tres meses.

YONDELIS ha demostrado tener actividad en el cáncer de ovario de segunda línea, como se ha publicado previamente. Este estudio demuestra que la combinación de YONDELIS con PLD es bien tolerada cuando se administra en dosis terapéuticas casi completas durante períodos prolongados. Se está llevando a cabo un estudio de fase III pivotal para registro en pacientes con cáncer de ovario que compara la combinación de YONDELIS con DOXIL frente a DOXIL como agente único, para demostrar que YONDELIS más DOXIL es superior a DOXIL como agente único en el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de ovario.

Póster "Control tumoral y respuestas objetivas: experiencia en un centro con ecteinascidina-743 (ET-743, Yondelis), un compuesto activo para el tratamiento de pacientes con sarcomas óseos y sarcomas de tejidos blandos avanzados", presentado en la sesión sobre Sarcoma (domingo 15 de mayo, 13:00 - 17:00 h) por el Dr. P. Schöffski y cols. del University Hospital Gasthuisberg de Lovaina (Bélgica).

Este póster resumió los datos sobre YONDELIS (trabectedin) en el tratamiento de pacientes con sarcomas óseos y sarcomas de tejidos blandos avanzados.



Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de datos procedentes de un solo centro sobre pacientes que recibieron YONDELIS en un programa de uso compasivo para pacientes específicos patrocinado por PharmaMar. Un total de 89 pacientes recibió tratamiento con YONDELIS administrado en forma de infusión de 24 h cada tres semanas.

Este análisis llegó a la conclusión de que YONDELIS inducía respuestas duraderas y control tumoral en una proporción clínicamente relevante de pacientes con sarcoma que habían recibido tratamiento previo intenso (RR: 6,7%; el beneficio clínico a los tres y los seis meses fue del 43% y del 25% respectivamente; la mediana de la duración de la respuesta fue de 9,8 meses), y los efectos adversos fueron aceptables.

Póster “Trabectedin en el cáncer de mama de tercera línea: estudio multicéntrico, aleatorizado, de fase II que compara dos pautas de administración”, que será presentado hoy en la sesión de pósters sobre Cáncer de Mama de 14:00 a 18:00 h por el Dr. J. Gurtler y cols. del Fox Chase Cancer Center.

Este póster analizará datos sobre YONDELIS (trabectedin) en el tratamiento de tercera línea del cáncer de mama. En un estudio multicéntrico de fase II se distribuyó aleatoriamente a pacientes con cáncer de mama avanzado previamente tratadas con antraciclinas más taxanos para recibir YONDELIS semanalmente o cada 3 semanas.

“PharmaMar y J&JPRD están comprometidos con el desarrollo de YONDELIS en función de los alentadores datos clínicos disponibles. Ambas compañías consideran que YONDELIS puede formar parte del arsenal terapéutico para beneficiar a los pacientes que padecen cánceres incurables, y así satisfacer en muchas situaciones clínicas una necesidad médica no cubierta”, afirmó el Dr. Miguel Angel Izquierdo, Director de Desarrollo Clínico de PharmaMar.

Presentación sobre Kahalalide F

Póster “Estudio clínico y farmacocinético de fase I de búsqueda de dosis de Kahalalide F (KF) administrado en forma de infusión prolongada en pacientes con tumores sólidos”, presentado en la sesión sobre Terapia del Desarrollo, Quimioterapia Citotóxica (domingo, 15 de mayo, 8:00 - 12:00 h) por el Dr. R. Salazar y cols. del Instituto Catalán de Oncología, Barcelona (España).

Este póster presentó los datos de un ensayo de fase I de Kahalalide F en pacientes con tumores sólidos.

El criterio de valoración principal del estudio fue identificar la dosis recomendada y determinar la seguridad, el perfil de efectos adversos y los efectos adversos limitantes



de dosis (DLT) para Kahalalide F cuando se administra semanalmente como infusión de 3 h o de 24 h. Los objetivos secundarios consistieron en estudiar la farmacocinética de Kahalalide F y documentar la actividad antitumoral.

En este póster se presentaron los resultados del grupo de tres horas. En conjunto, la mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados (G1-2). Sólo alcanzaron los grados 3-4 la hipersensibilidad y las anomalías de laboratorio. Los aumentos asintomáticos y reversibles de las transaminasas constituyeron los DLT para esta pauta.

La dosis recomendada para la fase II para la pauta de tres horas fue de 1 mg/m² por semana.

Se comunicó una respuesta completa (RC) en un paciente con melanoma y se observó enfermedad estable (EE) con una duración superior a 3 meses en pacientes con cáncer de pulmón (CPNM), cáncer de colon y adenocarcinoma de origen desconocido. Estos hallazgos sugieren objetivos potenciales para la evaluación de fase II de Kahalalide administrado en forma de infusiones de 3 h semanales.

La conclusión del estudio fue que Kahalalide F puede administrarse de forma segura en infusión intravenosa semanal de 3 horas en una dosis de 1 mg/m². Está justificado llevar a cabo estudios de fase II en pacientes con tumores sólidos.

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), si éste es aprobado, 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 clínicos con YONDELIS de fase III pivotal en cáncer de ovario, de fase II 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 efecto secundario 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® (doxorubicin HCl liposome injection) 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.

Kahalalide F

Kahalalide F es un depsipéptido, un nuevo agente antitumoral de origen marino aislado del molusco marino *Elysia rufescens*.

Kahalalide F altera la función de la membrana lisosómica, un mecanismo que lo diferencia de todos los demás agentes antitumorales conocidos. Otros mecanismos de acción son la inhibición de la expresión de TGF-alfa, el bloqueo de las vías de señalización intracelular corriente abajo del receptor del EGF y de ErbB2 y la inducción de apoptosis no mediada por p53. Los estudios demuestran que Kahalalide F induce necrosis de las células in vivo (oncosis) y presenta selectividad por los tumores en vez de por las células normales in vitro. Su actividad es independiente de la expresión de multirresistencia farmacológica (MDR).

Kahalalide F está actualmente en ensayos clínicos de Fase II en varios tumores sólidos: melanoma, pulmón no microcítico y carcinoma hepatocelular. Está también en marcha un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de psoriasis severa.

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 actualmente: YONDELIS® (codesarrollado con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development), en ensayos clínicos de fase III, 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 y por la FDA en 2005. Aplidin® se encuentra 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. Kahalalide F está 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).

Si desea más información, póngase en contacto con:

Medios de comunicación: Lola Casals, Comunicación de PharmaMar (tel.: +34 91 846 6000)



Coro Egaña, Comunicación Corporativa de Zeltia (tel.:
+34 91 444 4500)

Inversores: Catherine Moukheibir, Operaciones de Mercado de Capitales de Zeltia
(tel.: +34 91 444 4500)

Esta nota de prensa también está disponible en la sección de noticias del sitio web de PharmaMar: <http://www.pharmamar.com/en/press/>