

Resultados del Congreso ASCO 2003 que finaliza hoy en Chicago

“La combinación de YondelisTM* con cisplatino es viable y activa; abre un nuevo camino en la lucha contra el cáncer”

Según José María Fernández Sousa-Faro, presidente de Zeltia

Chicago, 3 de junio de 2003: Los nuevos datos anunciados por PharmaMar demuestran que YondelisTM* (ET-743) tiene una actividad positiva en pacientes adultos con sarcomas de partes blandas (STB) avanzados. También se presentaron datos clínicos prometedores de Yondelis en combinación con cisplatino, así como los resultados de ensayos de fase II en sarcomas de células redondas (tumores que aparecen predominantemente en la población pediátrica). Los datos se presentaron en el Congreso anual de la *American Association for Clinical Oncology* (ASCO) de 2003, celebrado en Chicago (Illinois, EE.UU.) del 31 de mayo al 3 de junio. Se trata del congreso internacional de oncología clínica más importante y de mayor representación a nivel mundial, y ha reunido a más de 25.000 profesionales de la salud de todo el mundo.

Yondelis en el sarcoma de tejidos blandos

Durante la sesión de discusión de pósters, el Dr. J. A. López-Martín de PharmaMar, Madrid (España), comunicó los resultados de un estudio piloto que valoró la eficacia de Yondelis y su influencia en control tumoral en pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzados que participaron en tres ensayos pivotaes de fase II. En el momento de su entrada en el estudio, todos los pacientes tenían enfermedad progresiva, a pesar de haber recibido quimioterapia previa, y se les administró 1,5 mg/m² de Yondelis mediante infusión de 24 horas cada 3 semanas. De los 183 pacientes evaluados mediante medidas de eficacia convencionales, el 7,7% (n = 14) logró una respuesta objetiva (reducción tumoral > 50%), otro 7,7% (n = 14) logró

respuestas menores (reducción tumoral del 25% al 50%) y el 36,1% (n = 66) logró la estabilización de la enfermedad con una mediana de duración de 9 meses. En total, el 51,4% (n = 94) de los pacientes experimentó con el tratamiento con Yondelis un efecto clínico beneficioso en términos de control del crecimiento tumoral.

Las formas más adecuadas de evaluar la eficacia de los agentes antitumorales nuevos, en especial en el sarcoma de tejidos blandos, son objeto de extenso debate por parte de los expertos en oncología. La *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) validó el uso de las tasas de supervivencia sin progresión (SSP), que indican el porcentaje de pacientes cuya enfermedad no ha progresado llegado un momento específico, como una forma de evaluar la eficacia de un agente antitumoral antitumoral, en esta enfermedad

Al aplicar el criterio de valoración de SSP para el análisis de eficacia de Yondelis, se comprobó que la tasa de SSP a los 6 meses fue del 19,8%. Este dato es positivo a la luz de los resultados de un estudio de la EORTC, que sustenta que una tasa de SSP a los 6 meses por encima del 14% demuestra eficacia, y una tasa por debajo del 8% indica inactividad de los agentes antitumorales en sarcomas de partes blandas. Tras el tratamiento con Yondelis, el 47,5% y el 29,3% de los pacientes seguían con vida después de 1 y 2 años, respectivamente. La mediana de la supervivencia global fue de 10,3 meses, y 55 de 189 pacientes (29%) continuaban con vida más allá de los dos años.

El STB es un tipo de cáncer agresivo que puede metastatizar a otras partes del cuerpo. En Europa occidental, cada año se diagnostica STB en unas 9.000 personas. Más de la mitad de los pacientes con tumores de grado 3 fallece en los 5 años siguientes al diagnóstico, y los pacientes con enfermedad metastásica inoperable viven un promedio de 8 a 12 meses tras el diagnóstico. Existe una



necesidad urgente de nuevos agentes para tratar el STB, y no se ha desarrollado ningún tratamiento nuevo para esta indicación en los últimos 25 años.

Yondelis en combinación con cisplatino

En función de sólida base molecular y preclínica, se llevó a cabo un ensayo de fase I de combinación de ET-743 con cisplatino, y el Dr. Grasselli, del Instituto Nacional del Cáncer en Milán (Italia), también presentó en esta conferencia resultados avanzados del mismo. Los resultados demuestran la viabilidad de la administración a pacientes adultos con cáncer previamente tratado de dosis farmacológicamente adecuadas (o terapéuticas) de ambos compuestos; los datos de seguridad concuerdan con la ausencia prevista de superposición de efectos secundarios, y la neutropenia reversible fue el efecto secundario más prevalente. Se han incluido 14 casos en el nivel de dosis recomendado potencial (cohorte de pacientes en expansión), sin datos de efectos secundarios hematológicos y no hematológicos graves (es decir, vómitos, fatiga, nefrotoxicidad, toxicidad biliar, etc.) . Los datos farmacocinéticos demuestran que ET-743 no influyó en la disponibilidad plasmática del cisplatino.

Los datos preclínicos sugerían que esta combinación podía tener la capacidad de superar la resistencia farmacológica, y esta hipótesis está siendo validada en este estudio clínico, en el cual se ha comunicado la existencia de actividad en cáncer de ovario resistente al tratamiento con platino-taxol; En este ensayo también se han comunicado respuestas consistentes en mujeres con adenocarcinoma de útero avanzado previamente tratado.

La combinación de ET-743 y cisplatino se considera viable y activa, por lo que está justificado realizar estudios para desarrollar esta pauta innovadora que incluye ET-743 en el carcinoma de ovario resistente, en el adenocarcinoma uterino previamente tratado y en otros tipos de tumores.

La disponibilidad de esta combinación a base de Yondelis abre una nueva vía de desarrollo que va más allá de los logros clínicos alcanzados con ET-743 administrado en monoterapia.



Yondelis en el sarcoma de células redondas de las poblaciones adulta y pediátrica

El Dr. P. Casali del Istituto Nazionale di Tumori, Milán (Italia) comunicó los nuevos hallazgos de un estudio de fase II sobre la actividad de Yondelis en el sarcoma de Ewing (óseo), en el sarcoma desmoplásico de células redondas (principalmente abdominal) y en el rabdomiosarcoma (sarcoma muscular) en una población de 28 pacientes con un promedio de edad de 25 años (intervalo de 14 a 55). Todos los pacientes habían sido tratados previamente con quimioterapia y recibieron 1,1 mg/m², 1,3 mg/m² o 1,5 mg/m² de Yondelis en infusión i.v. de 3 h. De los 25 pacientes evaluables, dos pacientes con sarcoma de Ewing experimentaron una respuesta parcial duradera, y otro logró la estabilización de la enfermedad. Además, un paciente pediátrico con rabdomiosarcoma logró una respuesta parcial de menor duración. En una dosis de 1,3 mg/m², los efectos secundarios fueron controlables y no se observó una elevación de grado 4 de las enzimas hepáticas.

Estos datos sugieren que Yondelis, en una dosis de 1,3 mg/m², es un agente antitumoral prometedor para estos sarcomas de las poblaciones adulta y pediátrica. Este dato resulta especialmente interesante, ya que el sarcoma de Ewing, el sarcoma desmoplásico de células redondas y el rabdomiosarcoma son tumores agresivos que afectan más a menudo a la población pediátrica que a la adulta y son responsables de casi el 10% de todos los cánceres de la infancia.

El Presidente, José M^a Fernández Sousa, al hacerse públicos estos datos, realizó las siguientes declaraciones:

“Los nuevos datos aportados por PharmaMar confirman que Yondelis™* (ET-743) tiene una actividad positiva en sarcomas de tejidos blandos (STB) agresivos y pretratados. Los datos muestran el impacto de Yondelis en la historia natural de esta enfermedad, habiéndose alcanzado una mediana de supervivencia de 10,3 meses, con una importante fracción (29’1 %) de largos supervivientes, que alcanzan



más de dos años de supervivencia (55 pacientes de los 189 que entraron en el estudio)”).

“Por otra parte, he de destacar que la mayoría de los agentes quimioterápicos muestran su mayor potencial cuando se usan en combinación. Actualmente, tenemos en marcha 10 de estos estudios y en este Congreso se han presentado resultados de extraordinaria importancia del primer estudio de combinación de nuestro compuesto con cisplatino. Esta combinación ha sido considerada como viable y activa”.

Finalmente, dijo: **“Sin ninguna duda, a la vista de estos resultados, se abre un nuevo camino en la lucha contra determinados tumores, como pueden ser los casos del adenocarcinoma uterino, el cáncer de ovario resistente y otros tipos de tumores. No sería sorprendente que viésemos nuevas actividades en el resto de los estudios de combinación”.**

Yondelis

Yondelis es el compuesto líder de PharmaMar, y está actualmente en ensayos clínicos de fase II para el cáncer de mama, ovario y endometrio, y ha finalizado ensayos fundamentales de fase II para el sarcoma de tejidos blandos. Esta compleja molécula actúa mediante un exclusivo mecanismo de acción multicomponente que implica la capacidad de destruir las células cancerosas mediante apoptosis independiente de p-53, interfiriendo en vías específicas de reparación del ADN y en la transcripción génica.

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^{TM*} (codesarrollado con Ortho Biotech Products L.P.), Aplidin^{®*} y kahalalide F (en ensayos clínicos) y ES-285 (programado para comenzar los ensayos clínicos). La extensa cartera de productos en investigación preclínica de



PharmaMar comprende 15 compuestos, seis 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™ es la marca registrada de ET-743.

¹ M van Glabbeke, et al. J Clin Oncol 1999; 17:150-157.

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

Maren Koban

Tel: + 44 (0) 20 7973 4497

Fax: + 44 (0) 20 7413 3110

E-mail: mkoban@hillandknowlton.com



ASCO 2003 Annual Congress held in Chicago

**“The combination of Yondelis? with cisplatin is feasible and active; it opens new possibilities in the fight against cancer”,
José María Fernández Sousa-Faro, Chairman of Zeltia, declares.**

Chicago 3 June 2003: New data announced on behalf of PharmaMar show that Yondelis™* (ET-743) has positive activity in advanced adult soft tissue sarcoma (STS). Encouraging clinical data of Yondelis in combination with cisplatin and Phase II results in small round cell sarcomas (tumors that occur predominantly in children) were also reported. The data were presented at the 2003 Annual Meeting of the American Association for Clinical Oncology (ASCO) held in Chicago, Illinois, 31 May–3 June. This is the largest and most significant international clinical oncology meeting and has attracted more than 25,000 healthcare professionals from all over the world.

Yondelis in advanced soft tissue sarcoma

During the poster discussion session Dr J.A. Lopez-Martin from PharmaMar, Madrid, Spain, reported the results of an exploratory analysis that assessed the efficacy of Yondelis and its influence on the tumor growth rate (TGR) in patients with advanced soft tissue sarcoma participating in three pivotal Phase II trials. At study entry, all patients had progressive disease, despite having received previous chemotherapy, and were administered 1.5 mg/m² Yondelis by 24-h infusion every 3 weeks. Of the 183 patients evaluated using conventional efficacy measurements, 7.7% (n = 14) achieved objective response (> 50% tumor shrinkage), a further 7.7% (n = 14) achieved minor response (25% to 50% tumor shrinkage), and 36.1% (n = 66) had stabilization of the disease with a median duration of 9 months. In total, 51.4% (n = 94) of patients showed clinical benefit in terms of tumor growth control from treatment with Yondelis.



The best ways to evaluate the efficacy of novel anti-tumor agents, particularly in soft tissue sarcoma, are the subject of much debate among oncology experts. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) endorsed the use of progression free survival (PFS) rates, denoting the percentage of patients whose disease has not progressed by a defined time point, as a way to evaluate the efficacy of an anti-tumour agent, in this disease.

Applying the PFS endpoint for efficacy analysis of Yondelis, the 6-month PFS rate was found to be 19.8%. This compares favorably with results of an EORTC study which recommends that a 6-month PFS rate above 14% shows efficacy, and below 8% inactivity of anti-tumor agents in STS.¹ Following Yondelis treatment 47.5% and 29.3% of patients were alive after 1 and 2 years, respectively. Median overall survival time was 10.3 months with 55/189 (29%) patients being alive at two years or beyond.

STS is an aggressive type of cancer that can metastasise to other parts of the body. In Western Europe 9,000 people are diagnosed with STS every year. More than half of patients with grade 3 tumours die within 5 years of diagnosis and patients with

inoperable metastatic disease on average live only 8 to 12 months following diagnosis. There is an urgent need for new agents to treat STS and no new treatment for this indication has been developed in the last 25 years.

Yondelis in combination with cisplatin

On the basis of a strong molecular and preclinical rationale, a phase I trial combining ET-743 and Cisplatin was implemented and mature results have been also presented in this conference by Dr Grasselli from the Italian National Cancer Institute in Milan (Italy). The results demonstrate the feasibility to deliver to adult pre-treated cancer patients pharmacologically appropriate (or therapeutic doses) of both compounds; the safety data is consistent with the expected lack of overlapping toxicities, being reversible neutropenia the most prevalent toxicity. At the potential



recommended dose level (cohort of patients under expansion) 14 cases have been entered with no evidence of severe haematological and non-haematological toxicities (i.e. vomiting, fatigue, renal, biliary...). The pharmacokinetic data demonstrates no influence of ET-743 in the Cisplatin plasma disposition.

The preclinical data suggested the capability of this combination to overcome drug resistance and such hypothesis is being validated in this clinical study with reported activity in platin-taxol refractory ovarian cancer. Additionally consistent responses in women with advanced pre-treated uterine adenocarcinoma are being reported in this trial.

The combination of ET-743 and Cisplatin is considered feasible and active, therefore studies to develop this innovative ET-743 containing regimen in resistant ovarian cancer, in pre-treated uterine Adenocarcinoma and in other disease settings are warranted.

The availability of this Yondelis containing combination opens a new developmental avenue beyond the clinical achievements obtained with ET-743 given as single agent

The chairman, José M. Fernández Sousa said: "Most important chemo-therapeutic agents show their full potential in combination. There are currently 10 on-going combination studies of Yondelis. The results presented at ASCO are the ones reported from the first combination (Yondelis and Cisplatin) and we are starting to see activity in uterine adenocarcinoma and resistant ovarian cancer. I will not be surprised to see new activities reported from other combination studies".

Yondelis in adult and childhood small round cell sarcoma

New findings from a Phase II study regarding the activity of Yondelis in Ewing's (bone) and desmoplastic small round cell (mainly abdominal) sarcoma and rhabdomyosarcoma (muscle sarcoma) in a population of 28 patients with an average



age of 25 years (range 14 to 55), were reported by Dr P. Casali from the Istituto Nazionale di Tumori, Milan, Italy. All patients had received previous chemotherapy and were given 1.1, 1.3 or 1.5 mg/m² Yondelis as 3-h i.v. infusion. Out of 25 evaluable patients, two with Ewing's sarcoma experienced long-lasting partial response, and another achieved disease stabilization. In addition, one pediatric patient with rhabdomyosarcoma achieved a shorter-lasting partial response. At a dose of 1.3 mg/m² side effects were manageable and no grade 4 elevation of liver enzymes was observed. These data suggest that Yondelis at a dose of 1.3 mg/m² is a promising anti-tumor agent for these childhood and adult sarcomas, this is of particular interest since Ewing's and desmoplastic small round cell sarcoma and rhabdomyosarcoma are aggressive tumors which occur more frequently in children than adults and account for nearly 10% of all childhood cancers.

Yondelis

Yondelis™ is PharmaMar's lead compound currently in Phase II clinical trials for breast, ovarian and endometrial cancer and has completed pivotal Phase II trials for STS. The complex molecule acts through a unique multicomponent mechanism of action that involves the ability to kill cancer cells by p-53 independent apoptosis, interfering with specific DNA repair pathways and gene transcription.

PharmaMar

PharmaMar is a biopharmaceutical leader in oncology, advancing cancer care through the discovery and development of innovative marine-derived medicines. PharmaMar's product portfolio currently includes Yondelis™, co-developed with OrthoBiotech Products L.P., Aplidin® and Kahalalide F in clinical trials, and ES-285, set to enter clinical trials. PharmaMar's extensive preclinical pipeline comprises 15 candidate drugs, six of them in late-stage evaluations.

PharmaMar is a subsidiary of the Zeltia Group, which is traded on the Spanish stock exchange, and is part of the Ibex-35 stock market index. PharmaMar can be found on the Web at <http://www.pharmamar.com>.



* Yondelis™ is the registered trademark of ET-743.

¹ M van Glabbeke, et al. *J Clin Oncol* 1999; 17:150-157.

For more information, please contact:

Lola Casals

Tel: + 34 91 846 6025

Fax: + 34 91 823 4501

E-mail: lcasals@pharmamar.com

Maren Koban

Tel: + 44 (0) 20 7973 4497

Fax: + 44 (0) 20 7413 3110

E-mail: mkoban@hillandknowlton.com