



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

Madrid, a 12 de septiembre de 2013

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 remite nota de prensa relativa a las próximas presentaciones que sobre doce estudios realizados con Yondelis®, PM01183 y PM060184 –compuestos desarrollados por Pharma Mar, S.A., filial de Zeltia, S.A.- se llevarán a cabo en el Congreso Europeo del Cáncer 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO), que se celebrará en Amsterdam (Holanda) del 27 de septiembre al 1 de octubre.

ZELTIA, S.A.

ZELTIA INFORMA:

Se presentarán en el Congreso Europeo del Cáncer 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO) resultados preliminares de doce estudios con compuestos de PharmaMar

Madrid, 12 de septiembre de 2013: En el 17 Congreso de la Organización Europea del Cáncer (ECCO), el 38 de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y el 32 de la Sociedad Europea para la Radioterapia y la Oncología (ESTRO) celebrado en Ámsterdam del 27 de septiembre al 1 de octubre, se presentarán doce estudios relativos a tres compuestos de origen marino de PharmaMar, filial biotecnológica del Grupo Zeltia (MC:ZEL).

El Grupo Francés de Sarcomas va a presentar uno de los abstract más relevantes "Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS): importance of maintenance therapy in responding patients after 6 cycles of trabectedin". Es uno de los análisis retrospectivos más grandes que se han realizado de la base de datos de pacientes de sarcoma de tejidos blandos avanzado (ASTS) tratados con Yondelis® entre enero de 2008 y diciembre del 2011 analizados en tiempo real. La mayoría de los pacientes tenían leiomiomasarcoma (36%), liposarcoma (18%) o STS sinovial (11%). En el estudio se incluyeron 885 pacientes con una media de edad de 54 años. Después de seis ciclos de tratamiento, el 75% de los pacientes con enfermedad no progresiva recibieron Yondelis® como tratamiento de mantenimiento y obtuvieron una tasa de supervivencia libre de progresión (PFS) y de supervivencia total (OS) superior a las de los pacientes que cesaron el tratamiento con Yondelis® después de los seis ciclos.

Otro estudio muy importante que se presentará con Yondelis® es "LMS-02: A Phase II single-arm multicenter study to determine the efficacy of doxorubicin in combination with trabectedin as a 1st line treatment of metastatic and/or locally advanced leiomyosarcoma of uterine (U-LMS) or soft tissue (ST-LMS) origin: results of the soft tissue group", estudio de fase II multicéntrico que evalúa la combinación de Yondelis® con doxorubicina en primera línea en pacientes con leiomiomasarcoma uterino avanzado local o metastático (U-LMS) o leiomiomasarcoma de tejido blando (ST-LMS). Ambos tipos de tumores son raros y con mal pronóstico. La combinación

de Yondelis[®] con doxorrubicina en pacientes con U-LMS tuvo unos resultados muy alentadores, por lo que este estudio se ha centrado en los pacientes con ST-LMS. Un total de 61 pacientes con una media de edad de 60 años fueron incluidos hasta enero del 2013. Para 36 pacientes con al menos una evaluación, el ratio de control de la enfermedad fue 94%, mientras que la mediana de progresión libre de enfermedad (PFS) a las 12 semanas es actualmente 95 (95%IC:84-99). Las toxicidades comunes observadas fueron neutropenia (40,7%) y trombopenia (19,7%). Por lo tanto, a pesar de la toxicidad esperada, la combinación de Yondelis[®] y doxorrubicina parece ser una efectiva primera línea de tratamiento para estos pacientes.

Otro estudio que se presentará con Yondelis es "GEIS-20-randomized, open, multicenter, prospective, phase II clinical trial of doxorubicin vs. trabectedin plus doxorubicin in the first line treatment of patients with advanced non operable and/or metastatic soft tissue sarcoma": la combinación en primera línea de Yondelis[®] con doxorrubicina no ha mostrado superioridad sobre el tratamiento con doxorrubicina en monoterapia en pacientes de STS.

Las diferencias en el diseño del estudio y de las poblaciones que han participado en cada uno de ellos limitan las comparaciones directas entre los estudios LMS02 y GEIS 20. Estas diferencias son, probablemente, la razón principal para la discrepancia en los resultados de ambos estudios.

El resto de estudios que se presentarán con Yondelis[®] son:

- "Safety of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy (DXCT) as first-line therapy in patients with translocation-related sarcoma (TRS)": de este estudio no ha surgido nada novedoso relativo a la seguridad de los productos. Ambos son bien tolerados y sus efectos adversos son, generalmente, controlados.
- "Phase I and Pharmacokinetic Study of Trabectedin in Japanese Patients with Soft Tissue Sarcoma": este estudio de escalada de dosis de fase I fue diseñado para definir la dosis recomendada (RD) de Yondelis[®] para la fase II así como el perfil farmacocinético de los pacientes de STS japoneses, la cual fue 1,2 mg/m² y la dosis máxima tolerada 1,5mg/m².

- “Hyperthermia-mediated BRCA2-degradation and cytotoxicity of trabectedin in human soft-tissue sarcoma (STS) cells”: en estudios anteriores se demostró que la hipertermia combinada con la quimioterapia mejora la respuesta al tratamiento y la supervivencia de los pacientes de STS de alto riesgo, ya que la exposición al calor inhibe la reparación de daños celulares producidos por la quimioterapia ya que degrada la proteína BRCA2, crucial para la reparación del daño celular. En este estudio se combinó Yondelis® con hipertermia y se analizó el efecto de esta combinación en cuatro líneas de células tumorales humanas. La conclusión que se extrajo es que el tratamiento concomitante de Yondelis® con hipertermia aumenta su actividad.
- “A retrospective analysis of Trabectedin infusion in an outpatient setting by Peripherally Inserted Central venous Catheters (PICC): a multicentric italian experience”: este estudio sugiere que la infusión de Yondelis® por catéter venoso central insertado periféricamente (PICC) a un paciente ambulatorio, es seguro y bien aceptado. PICC ha mostrado un ratio coste/eficiencia preferible a la infusión de Yondelis® por el sistema PORT.
- “Efficacy of trabectedin for advanced soft tissue sarcoma: a retrospective single center analysis”: en este estudio los pacientes con ASTS tratados con Yondelis® desde noviembre del 2006 hasta abril del 2012 en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, fueron analizados retrospectivamente. La conclusión que se extrajo es que los resultados obtenidos confirman los hallazgos que se mostraron en previos estudios, confirmando que Yondelis® es un fármaco activo para el tratamiento del ASTS.

Otros dos abstracts muy relevantes hacen referencia al compuesto PM01183, uno de los más prometedores de PharmaMar:

- “Lurbinectedin (PM01183) activity in platinum-resistant/refractory ovarian cancer patients: updated results of an ongoing randomized study”: este estudio de fase II ha demostrado que el compuesto PM01183 es superior en términos de tasa de respuesta global y progresión libre de enfermedad a topotecán en pacientes con cáncer de ovario platino resistente/refractario. La toxicidad del producto es predecible y manejable.
- “Lurbinectedin (PM01183) in combination with doxorubicin (DOXO): preliminary results of a phase Ib study”: en este estudio de fase Ib los

pacientes fueron incluidos en cohortes sucesivas con el propósito de definir la RD de PM01183 cuando se combina con doxorrubicina con o sin profilaxis con factores estimulantes de colonias (CSF). La RD es 4mg de PM01183 + 50mg/m² de doxorrubicina. Esta combinación está dando lugar a tasas de respuesta impresionantes, incluyendo 4 respuestas completas en pacientes con cáncer de ovario, de mama, de endometrio y con sarcoma sinovial. La actividad global ha sido notable en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas de segunda línea (5 de los 8 pacientes han tenido respuesta parcial la tratamiento, ORR = 63%) y en pacientes con cáncer de endometrio avanzado después de haber sido tratados con una línea previa para enfermedad metastásica (de los 3 pacientes de este estudio ha habido una respuesta completa, una parcial, estos dos pacientes todavía continúan en el estudio, y una estabilización de 10 meses). La toxicidad de la combinación es manejable y predecible.

También se presentarán dos estudios con el compuesto más joven y novedoso de PharmaMar, el PM060184:

- "First-in-Man Phase I, Open-label, Dose-escalating Clinical and Pharmacokinetic Study of the Novel microtubule inhibitor PM060184 Administered over 10 Minutes on Days 1, 8, and 15 Every Four Weeks to Patients with Advanced Malignant Solid Tumors": las conclusiones de este estudio son que el compuesto es bien tolerado y muestra un perfil de seguridad manejable en la dosis recomendada, definida como 12 mg/m². Además han sido halladas evidencias de actividad en varios tipos de tumores, incluyendo dos respuestas parciales en cáncer de cérvix y en cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- "Phase I, Open-label, Dose-escalating Clinical and Pharmacokinetic Study of the Novel microtubule inhibitor PM060184 Administered over 10 Minutes on Day 1 and 8 Every Three Weeks to Patients with Advanced Malignant Solid Tumors": las conclusiones de este estudio de fase I han sido que el compuesto es bien tolerado y muestra un perfil de seguridad manejable en la dosis recomendada del compuesto, definida como 9,3 mg/m². Ha habido evidencias de actividad en términos de reducción del tumor y prolongación de la estabilización de la enfermedad en pacientes muy pretratados.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) es la principal organización europea profesional comprometida con el avance de la especialidad de oncología médica y la promoción desde un punto de vista multidisciplinar del abordaje del cáncer y su atención médica. La misión de ESMO es avanzar en el tratamiento del cáncer a través del fomento y la difusión de las mejores prácticas científicas que tengan como objetivo la mejora de la práctica clínica y la medicina a través de la evaluación de las innovaciones más relevantes que se producen año tras año en el ámbito oncológico.

El 17^a ECCO - ESMO 38^o - 32^o Congreso Europeo del Cáncer ESTRO se organiza en colaboración con ESSO 33, EACR, EONS y SIOPE. Los Congresos Europeos del Cáncer (ECC) son, por ello, únicos en Europa y brindan una gran oportunidad educativa multidisciplinaria y multiprofesional en oncología, facilitando la participación de todos y todas las especialidades de oncología.

El Programa Científico del ECC 2013 ofrecerá avances de vanguardia y conocimientos en materia de investigación científica y clínica, en el manejo del paciente y la práctica a través de simposios científicos y educativos, sesiones especiales, conferencias de enseñanza, talleres, debates, etc...

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 de origen marino. PharmaMar cuenta con otros cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico: Aplidin®, PM01183, Zalypsis® 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. 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; Genómica, primera compañía española en el campo del diagnóstico molecular basado en el análisis del DNA; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi).

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 y en la web de Zeltia: www.zeltia.com