

Comisión Nacional del Mercado de Valores  
Att. Director del Área de Mercados  
Paseo de la Castellana nº 19  
28046 Madrid

Madrid, a 20 de noviembre de 2008

Se adjunta nota de prensa que Pharma Mar distribuirá a los medios de comunicación referente al anuncio realizado en el día de hoy por Ortho Biotech Products, L.P. - sociedad perteneciente al Grupo Johnson&Johnson- de la presentación por dicha Compañía a la FDA (U.S. Food and Drug Administration) de una solicitud de autorización de comercialización (New Drug Application (NDA)) para Yondelis® en combinación con DOXIL® para el tratamiento del cáncer de ovario refractario. Todo ello a fin de que sea registrada como **HECHO RELEVANTE.**

Atentamente,

Sebastián Cuenca  
Secretario del Consejo de Administración  
Zeltia, S.A.

## **PharmaMar anuncia que Ortho Biotech Products, LP presenta ante la FDA el dossier de registro de Yondelis® para el tratamiento del cáncer de ovario refractario**

- ▶ ***Ortho Biotech Products, LP anunció hoy la presentación de una solicitud de registro de nuevo fármaco (NDA) ante la Food and Drug Administration (FDA) para Yondelis (trabectedina) administrada en combinación con DOXIL para el tratamiento del cáncer de ovario refractario (ROC).***
- ▶ ***PharmaMar presentará el dossier de registro ante la EMEA para Yondelis (trabectedina) para el tratamiento del cáncer de ovario refractario en diciembre de 2008***
- ▶ ***La presentación del dossier de Yondelis ante la FDA por parte de Ortho Biotech Products, LP conlleva el pago de un Milestone a PharmaMar***

**Madrid, 20 Noviembre 2008:** Ortho Biotech Products, LP anunció hoy la presentación de una solicitud de registro de nuevo fármaco (NDA) ante la Food and Drug Administration (FDA) para trabectedina administrada en combinación con DOXIL ® (doxorubicina liposomal pegilada) para el tratamiento del cáncer de ovario refractario (ROC). Si se aprueba, trabectedina en combinación con DOXIL proporcionará a estas pacientes en los Estados Unidos una nueva opción de tratamiento distinta del platino.

La presentación del dossier de Yondelis ® (trabectedin) ante la FDA por parte de Ortho Biotech Products, LP conlleva el pago de un milestone a PharmaMar.

La solicitud de registro se hace tras un ensayo multicéntrico, randomizado de fase III ET743-OVA-301, uno de los mayores estudios realizados en cáncer de ovario refractario, que compara la combinación de trabectedina y DOXIL con DOXIL solo en 672 pacientes. El estudio demostró que los pacientes tratados con la combinación experimentaban una mejoría estadísticamente significativa en la variable principal de supervivencia libre de progresión (PFS, o tiempo que transcurre durante y después del tratamiento en el que la enfermedad no avanza) en comparación con los pacientes tratados con DOXIL solo.

El cáncer de ovario refractario refiere al carcinoma epitelial de ovario que recurre después del tratamiento. Según el Instituto Nacional del Cáncer (NCI), se estima que 21.650 mujeres serán diagnosticadas de cáncer de ovario y 15.520 mujeres morirán por esta

enfermedad en los EE.UU. en 2008. Aproximadamente el 75 por ciento de los casos son diagnosticados en una fase avanzada.<sup>i</sup>

Trabectedina está siendo desarrollado por PharmaMar conjuntamente con Ortho Biotech Oncology Research & Development, una unidad de Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development (ORD). PharmaMar comercializa Yondelis® en Europa (incluida Europa del Este) y Japón, mientras que Ortho Biotech Products, LP tiene los derechos de comercialización para el resto del mundo.

PharmaMar presentará el dossier de registro ante la EMEA en diciembre de 2008 para el tratamiento del cáncer de ovario refractario. Trabectedin se comercializa actualmente en la Unión Europea como Yondelis® para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos en adultos tras el fracaso del tratamiento estándar.

#### **Acerca del estudio ET743-OVA-301**

Los pacientes del estudio fueron reclutados en 124 centros en 21 países. Por el protocolo de estudio, los datos fueron evaluados por un examen de radiología ciego e independiente y por una revisión de oncología ciega e independiente. La combinación de trabectedina/DOXIL demostró una mejoría estadísticamente significativa en comparación con la progresión libre de enfermedad (PFS) de DOXIL por sí sola (mediana de PFS 7,3 versus 5,8 meses, respectivamente) y una reducción estadísticamente significativa del 21% en el riesgo de progresión o muerte durante el período de observación en el examen independiente de pacientes con enfermedad medible radiológicamente [HR = 0,79, IC del 95% (0,65, 0,96),  $p = 0,0190$ ]. Este resultado es coherente con los resultados de la revisión independiente de oncología que tiene en cuenta datos clínicos y datos de imagen en la evaluación de la progresión. En esta revisión, hubo un 28% de reducción del riesgo de la progresión de la enfermedad o la muerte con la combinación trabectedina/ DOXIL (HR = 0.72, 95% CI (0.60; 0.88),  $p = 0.0008$ ).

Criterios de valoración secundarios incluyeron tasa de respuesta, supervivencia global, y seguridad. Un aumento estadísticamente significativo en la tasa de respuesta fue observado con la combinación trabectedina y DOXIL (28%) en comparación con DOXIL por solo (19%), según fue medido en el examen independiente de radiología. Un análisis final especificado en el protocolo sobre está previsto después de 520 eventos. El perfil de seguridad en el estudio está en consonancia con la experiencia anterior con trabectedina y DOXIL.

---

<sup>i</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) para la combinación trabectedina/DOXIL en comparación con DOXIL solo, fueron los siguientes respectivamente:

- Reacciones hematológicas como neutropenia (77% versus 38%, con neutropenia febril en el 8% de los casos y sepsis en el 1% de los casos), leucopenia (48% versus 26%), anemia (48% versus 25%) y trombocitopenia (36% versus 8%).
- Reacciones gastrointestinales que incluyen náuseas (74% versus 42%), vómitos (56% versus 30%) y diarrea (26% versus 19%)
- La elevación de las Enzimas hepáticas (transaminasas) fueron más comunes en el brazo de combinación, pero en general fueron reversibles y no estaban asociadas con evidencia de daño hepático crónico u otras consecuencias clínicas. Estas consecuencias clínicas incluyen un aumento de la alanina aminotransferasa (55% versus 9%) y el aumento de la aspartato aminotransferasa (40% versus 10%)
- Fatiga (46% versus 36%)

Además, los eventos adversos asociados comúnmente a DOXIL, como el síndrome pie-mano (HFS) y estomatitis, se produjo en un menor número de pacientes que recibieron la combinación frente a DOXIL solo (24% versus 54% y 20% versus 33%, respectivamente).

### **Acerca de Trabectedina**

Trabectedina es un nuevo agente antitumoral que fue originalmente derivado del tunicado caribeño, *ecteinascidia turbinata* ("ascidia"). El compuesto se produce actualmente de manera sintética. Trabectedina se une al surco menor del ADN, interfiriendo con la división celular y los procesos de transcripción genética y la maquinaria de reparación del ADN. Trabectedina está actualmente en Fase II y III de desarrollo en el cáncer de ovario, el cáncer de mama, de próstata refractario a la hormona del cáncer y para ampliar su uso en sarcoma.

Trabectedina está siendo desarrollado por PharmaMar conjuntamente con Ortho Biotech Oncology Research & Development, una unidad de Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development (ORD). PharmaMar comercializa Yondelis® en Europa (incluida Europa del Este) y Japón, mientras que Ortho Biotech Products, LP tiene los derechos de comercialización para el resto del mundo.

### **Sobre PharmaMar**

PharmaMar es una empresa biofarmacéutica española perteneciente al Grupo Zeltia, comprometida con el avance en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de nuevos

marinos derivados de los medicamentos. PharmaMar cuenta con cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico. Yondelis ® ha recibido la autorización para la comercialización de la Comisión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos avanzado. Yondelis ® está siendo comercializado en la Unión Europea para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos en adultos tras el fracaso de la terapia estándar. Yondelis® se encuentra también en estudios de Fase III en cáncer de ovario refractario, y de Fase II en próstata, mama y cánceres pediátricos. Aplidin ®, Zalypsis ®, y Irvalec® son nuevos agentes de origen marino en desarrollo clínico. PharmaMar cuenta además con una extensa cartera de productos en investigación preclínica y un potente programa de I+D.

#### **Para más información**

##### **Relación con Medios (tel. +34 91 846 60 00)**

Fernando Mugarza  
Carlos Martínez de la Serna  
Carolina Lanzas Otazu

##### **Capital Markets (Ph: +34 91 444 45 00)**

Alfonso Hurtado de Mendoza  
Florencia Radizza

Esta nota está también disponible en la sección de Noticias de la web: [www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)