

Comisión Nacional del Mercado de Valores  
Att. Sr. D. Antonio Más  
Paseo de la Castellana nº 19  
28046 Madrid

Madrid, 4 de abril de 2006

Muy Sres. Nuestros:

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 referente a los resultados preclínicos que en relación a sus compuestos Aplidin®, Zalypsis® y PM02734 han sido comunicados por Pharma Mar, S.A. en la 97ª Reunión Anual de la American Association for Cancer Research (AACR), que tiene lugar en Washington del 1 al 5 de abril de 2006, todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca Miranda  
Secretario General

***PharmaMar logra nuevos avances con sus compuestos  
antitumorales***

***La biofarmacéutica presenta sus últimos estudios sobre Aplidin<sup>®</sup>,  
Zalypsis y PM02734 en el congreso de la AACR***

**Washington (Estados Unidos), 4 de Abril de 2006:** PharmaMar ha anunciado hoy la presentación de cinco pósteres en la 97<sup>a</sup> Reunión Anual de la American Association for Cancer Research (AACR), que tiene lugar en Washington del 1 al 5 de abril de 2006, en los que se detallan los avances de las investigaciones preclínicas de tres de sus compuestos, Aplidin<sup>®</sup>, Zalypsis<sup>®</sup> y PM02734.

Lo más destacado de PharmaMar de la reunión de la AACR de este año, es lo siguiente:

**Aplidin<sup>®</sup>**

Aplidin (plitidepsin) es un ciclodepsipéptido, aislado originalmente del tunicado marino *Aplidium albicans*, y que en la actualidad se produce sintéticamente. Induce una rápida apoptosis (modalidad específica de muerte celular, implicada en el control del desarrollo y el crecimiento).

Aplidin está siendo evaluado en ensayos clínicos de Fase II en tumores malignos sólidos y hematológicos, incluido pediátricos, en Europa, Estados Unidos y Canadá. Hasta la fecha han sido tratados más de 500 pacientes. A finales de 2005 se inició un programa de estudios clínicos de Aplidin en combinación con otros fármacos antitumorales. En los estudios preclínicos llevados a cabo, las líneas celulares de leucemia, mieloma y linfoma, se mostraron particularmente sensibles a Aplidin. No hay evidencia de resistencia cruzada (cross-resistance) a los fármacos usados normalmente en el tratamiento de tumores hematológicos.

Uno de los estudios presentados en la AACR muestra que en xenoinjertos específicos, la combinación de Aplidin con carboplatino demuestra que se potencia la actividad antitumoral frente al medicamento administrado en monoterapia.

Actualmente, la combinación de Aplidin y carboplatino está siendo investigada en ensayos clínicos de Fase I en pacientes con tumores sólidos y hematológicos avanzados.

Un segundo estudio analiza Aplidin frente a un panel de líneas de células tumorales de riñón tanto *in vitro* como *in vivo*. En ensayos citotóxicos *in vitro*, Aplidin se muestra activa frente a líneas de células tumorales de riñón humano. En otro estudio de determinación de dosis, fueron implantadas subcutáneamente células tumorales de riñón humano en ratones atímicos o desnudos (*nude mice*) y se les dejó crecer *in situ*. Los animales fueron elegidos aleatoriamente para el tratamiento. En estos modelos preclínicos se probó Aplidin en combinación con agentes de tratamiento estándar que incluyen interferon e interleukina. Los resultados del estudio en los xenoinjertos de tumores renales muestran que Aplidin potencia moderadamente el efecto antitumoral de cada uno de los agentes cuando se emplea, en la misma dosis, en monoterapia.

El tercer estudio de Aplidin estaba orientado a la caracterización de la base molecular de la resistencia a Aplidin, que es un área de investigación activa. Usando una aproximación basada en proteómica, fueron identificadas 36 proteínas diferentes entre las células cancerígenas humanas del tipo salvaje y las resistentes a Aplidin. Las proteínas detectadas, cuyos niveles fueron alterados en las células resistentes a Aplidin, están relacionadas con la regulación de la supervivencia de las células, la transformación celular, estado redox y la unión del citoesqueleto de actina a la membrana. Estas proteínas son candidatas a mediar la acción o sensibilidad de las células cancerígenas humanas a este medicamento. El estudio concluye que deben realizarse nuevos estudios sobre el mecanismo de acción y sensibilidad de las células cancerígenas humanas a Aplidin para confirmar la función de dichas proteínas.

El doctor Glynn Faircloth, vicepresidente de I+D Preclínico de PharmaMar USA, afirmó: “Los resultados obtenidos en los estudios sobre Aplidin proporcionan la mejor evidencia preclínica obtenida hasta ahora sobre el uso del medicamento en terapia de combinación. Examinando los efectos de Aplidin en estudios combinados, esperamos ampliar su potencial terapéutico en distintos tipos de cáncer, y dirigir estudios clínicos de combinación en un futuro próximo. En definitiva, investigar los niveles moleculares proporciona información sobre posibles proteínas para futuros estudios sobre el mecanismo de acción de Aplidin y la sensibilidad de las células

tumorales humanas al fármaco. En conjunto, estos datos adicionales representan una herramienta valiosa para ayudar al programa de desarrollo clínico de este prometedor compuesto”.

### **Zalypsis®**

Zalypsis® (PM00104) es un nuevo alcaloide sintético relacionado con la Joromicina y las renieramicinas, actualmente en ensayos clínicos de Fase I. El objetivo de los estudios presentados era investigar la influencia de la dosis y de la pauta de dosis en la toxicocinética de Zalypsis en modelos animales, lo que era parte del análisis para apoyar los estudios toxicológicos multiciclo de Zalypsis. Los estudios preliminares sobre el mecanismo de acción de Zalypsis estudian los cambios de ciclo, las propiedades de unión al ADN y la inhibición transcripcional. Zalypsis ha demostrado una significativa actividad *in vitro* contra las líneas celulares de tumores sólidos y no sólidos así como una significativa actividad *in vivo* en varias líneas celulares humanas tales como mama y próstata xenoinjertadas en ratones.

### **PM02734**

El novedoso compuesto PM02734, de la familia de los kahalalidos actualmente en ensayos clínicos de Fase I, muestra actividad antitumoral *in vitro* frente a líneas celulares de mama, colon, pulmón, neuroblastoma, próstata, sarcoma y tiroides. Estudios farmacocinéticos (PK) *in vivo* demuestran que PM02734 presenta parámetros PK, es decir, un exposición diferente del medicamento en las distintas especies animales. Se están realizando estudios en tumores de mama y próstata para incorporar esta información de cara a optimizar la exposición del fármaco y determinar así su actividad óptima.

### **Sobre 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 clínica de PharmaMar incluye actualmente 6 productos: Yondelis® (codesarrollado con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development), en ensayos clínicos de fase III, designado fármaco huérfano para el sarcoma de tejidos blandos y para el cáncer de ovario por la Comisión Europea (CE) y por la Food & Drug Administration (FDA). Aplidin® se encuentra en ensayos de fase II, designado fármaco huérfano para la leucemia linfoblástica aguda y para el mieloma múltiple por la CE y la FDA. Kahalalide F está

en ensayos de fase II, y ES-285, Zalypsis® y PM02734, en ensayos clínicos de fase I.

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia, grupo europeo con destacada presencia en los sectores de Biotecnología y Química de Gran Consumo. (Bolsa española, ZEL).

**Si desea más información, póngase en contacto con:**

Medios de comunicación:

Lola Casals, Comunicación de PharmaMar

tel.: +34 91 846 6000

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/>