

Madrid, 19 de abril de 2007

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 de diversos estudios que en relación a los compuestos YONDELIS<sup>®</sup>, APLIDIN<sup>®</sup> y ZALYPSIS<sup>®</sup> han sido presentados por Pharma Mar, S.A. en la Reunión Anual de la American Association for Cancer Research (AACR), que ha tenido lugar en Los Angeles, EE.UU, del 15 al 18 de abril de 2007, todo ello a fin de que sea registrada como **OTRAS COMUNICACIONES**.

Sin otro particular les saluda atentamente,

Sebastián Cuenca Miranda  
Secretario del Consejo de Administración



***PharmaMar presenta en AACR  
datos de farmacogenómica y mecanismo de acción***

**19 de abril de 2007, Los Angeles, USA:** PharmaMar ha presentado resultados de varios estudios en la reunión Anual de la American Association for Cancer Research (AACR), que tiene lugar en Los Angeles del 15-18 de abril. Se presentaron 15 pósters y se hicieron dos presentaciones orales que destacan los avances de la compañía en su programa de desarrollo de fármacos antitumorales de origen marino. Los pósters incluyeron resultados de la investigación preclínica y clínica de YONDELIS<sup>®</sup>, APLIDIN<sup>®</sup> y ZALYPSIS<sup>®</sup> junto con los resultados de mecanismo de acción y farmacogenómica de YONDELIS<sup>®</sup> y APLIDIN<sup>®</sup>

Deben destacarse las siguientes conclusiones:

- Los patrones de reparación de ADN de expresión génica predicen la sensibilidad de los pacientes de sarcoma a trabectedin (**YONDELIS<sup>®</sup>**). El patrón predictivo puede convertirse en una herramienta útil para personalizar el tratamiento de los tumores sensibles, un enfoque de especial importancia en cánceres de ovario y mama. Para confirmar estos resultados, pueden ser necesarios más estudios en tumores sensibles a trabectedina. Ello queda reflejado en el abstract nº 144 con el título “*DNA repair functionality as a molecular signature for sensitivity(S)/Resistance(R) in Sarcoma Patients treated with Trabectedin (ET-743, YONDELIS<sup>®</sup>)*”, autores Casali et al.
- Se han encontrado mayores evidencias del efecto de YONDELIS<sup>®</sup> en varias rutas de reparación del ADN en el abstract 4947, “*The Role of PARP (poly ADP-ribose polymerase) and PARP Inhibitors in YONDELIS<sup>®</sup> (Trabectedin) Mediated Cytotoxicity*” by Kathleen Scotto et al, que se presentó oralmente durante el minisimposio *Pathways to Apoptosis*. Esta evidencia está en línea con los estudios que se están llevando a cabo y puede ayudar a definir tanto la actividad del compuesto como los pacientes que potencialmente pueden beneficiarse del tratamiento con YONDELIS<sup>®</sup>.

- En el abstract nº 1965 “*Generation of DNA double strand breaks during Trabectedin DNA damage measured through induction of  $\gamma$ H2ax*” de autoría conjunta del Grupo de Hematopoyesis y Terapia Génica del CIEMAT (Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas) y PharmaMar, el principal hallazgo del que se informa es una mayor susceptibilidad a YONDELIS® de las células que carecen de una reparación eficaz de la doble cadena de ADN.
- El nivel de expresión del inhibidor de CDK p27 es un marcador farmacodinámico de la sensibilidad a **APLIDIN®** y apoya la consideración de esta proteína como predictor de respuesta. El nivel de p27 es también un instrumento potencial para optimizar el desarrollo clínico de tumores sensibles a APLIDIN®. Esta conclusión se presentó en el estudio nº 1536: *Levels of p27kip1 determine plitidepsin sensitivity*, presentado por PharmaMar y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)
- La combinación de APLIDIN® con Velcade® para el tratamiento del mieloma múltiple ha arrojado resultados alentadores *in vivo* e *in vitro* que sugieren que la combinación de ambos compuestos puede dar como resultado una terapia valiosa en este contexto clínico. Se presentó en *Antitumor activity of APLIDIN® in combination with Velcade® (Bortezomib) in human multiple myeloma*, por Sasak et al. con el nº 4762.
- **ZALYPSIS®**, el alcaloide sintético relacionado con la Jorumycina, ha mostrado una fuerte actividad citotóxica contra un variado panel de células pancreáticas. ZALYPSIS® a una dosis de 0.3 mg/kg/día (5 dosis diarias, 2 ciclos) dio como resultado una reducción significativa del volumen del tumor comparado con los animales no tratados, tal y como aparece en el nº de póster 1519, presentado con el título: *Antitumor Activity of ZALYPSIS® in human pancreas tumors*, firmado por Doreen LePage et al de PharmaMar USA.
- Otro estudio muestra que ZALYPSIS® es un potente inductor de la rotura de la doble cadena en el ADN lo que explica la muerte celular inducida por el agente. El estudio publicado en el abstract nº 5733 con el título *Genome-wide screen*



*reveals antitumor ZALYPSIS® as a strong inducer of DNA Double Strand Breaks, Herrero et al. Fue seleccionado para presentación oral en el minisimposio sobre Chaperones and Novel Mechanisms of Cytotoxics.*

Mediante su actividad continuada de innovación en I+D, PharmaMar muestra su compromiso con la comunidad dedicada a la investigación sobre el cáncer, mediante el desarrollo de tratamientos clásicos y de marcadores de respuesta para establecer pautas de medicina personalizada.

### **Sobre YONDELIS®**

YONDELIS® fue aislado originalmente del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*. YONDELIS tiene un mecanismo de acción diferente: Es un agente antitumoral único que se une al surco menor del ADN e interacciona con los factores de transcripción y las enzimas de reparación del ADN e interfiere en diferentes procesos del ciclo celular.

Actualmente la EMEA está llevando a cabo el proceso de evaluación de la solicitud de autorización de comercialización de YONDELIS® para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos (STB). Dicha solicitud está basada en los resultados de un ensayo randomizado, comparativo en sarcomas previamente tratados, conocido como STS-201. Además de para el tratamiento de STB, YONDELIS® está siendo investigado en un estudio pivotal de Fase III en cáncer de ovario y en Fase II en cánceres de mama y próstata. YONDELIS® ha sido designado medicamento huérfano para el STB por la Comisión Europea (CE) en 2001 y por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos en 2004. En cáncer de ovario fue designado medicamento huérfano en el 2003 por la CE y en el 2005 por la FDA.

Trabectedin está siendo desarrollado por PharmaMar conjuntamente con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C (J&JPRD). Si los estudios clave concluyen con éxito y respaldan la aprobación para su comercialización, el acuerdo entre ambas partes prevé que PharmaMar comercializará YONDELIS® en Europa (incluída Europa de Este), mientras que Ortho Biotech Products, L.P. lo comercializará en EE UU y Janssen-Cilga en el resto del mundo.



### **Sobre APLIDIN®**

APLIDIN® es un ciclodepsipéptido sintético aislado inicialmente del tunicado marino *Aplidium albicans*, y que actualmente se fabrica sintéticamente. Es un potente inductor de la apoptosis. En la actualidad se está llevando a cabo la evaluación en fase II de APLIDIN® en neoplasias malignas sólidas y hematológicas incluidas las pediátricas en Europa, Estados Unidos y Canadá. Hasta el momento han sido tratados más de 500 pacientes.

En otoño de 2005 se inició un programa clínico de estudios de combinación con APLIDIN®. Diversas líneas celulares correspondientes a carcinoma renal, leucemia humana, mieloma múltiple, melanoma y linfoma se mostraron particularmente sensibles a APLIDIN® durante el desarrollo preclínico. No existe evidencia de resistencia cruzada con los agentes terapéuticos usados comúnmente en el tratamiento de neoplasias hematológicas.

### **Sobre ZALYPSIS®**

ZALYPSIS® (PM00104) es una molécula de origen semisintético relacionado con la familia de los compuestos naturales Joromicina y Renieramicina obtenidas de moluscos y esponjas.

ZALYPSIS® ha mostrado una significativa actividad en distintos tipos de modelos de tumores humanos. Está actualmente en ensayos de Fase I en pacientes con tumores sólidos avanzados y linfoma. Se ha iniciado la evaluación biológica de ZALYPSIS® para elucidar su mecanismo de acción.

### **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 J&JPRD), en ensayos clínicos de fase III, designado fármaco huérfano para sarcomas de tejidos blandos y para 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 ZALYPSIS<sup>®</sup> y PM02734, 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:**

Pedro L. González, 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/es/press/>