

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

Madrid, a 15 de Septiembre de 2008

De conformidad con lo previsto en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, por la presente nos es grato comunicarle el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

“Adjunta les remitimos nota de prensa que PHARMA MAR, S.A. –filial de Zeltia, S.A.- distribuirá a los medios de comunicación en la tarde de hoy relativa a la presentación de los resultados del ensayo de Fase III pivotal de Yondelis en cáncer de ovario (OVA-301) en el Simposio Presidencial del 33º Congreso de la Asociación Europea de Oncología Médica (ESMO) que se celebra en Estocolmo.

A la vista de los indicados datos, y tal y como ya se anunció públicamente el pasado 7 de agosto de 2008, Pharma Mar ha confirmado que presentará a la EMEA durante el último trimestre de este año la solicitud de autorización para una nueva indicación de Yondelis en el tratamiento de cáncer de ovario avanzado. Asimismo, Ortho Biotech Products, L.P. también ha confirmado a Pharma Mar su plan de presentar antes del final de este año a la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) la correspondiente solicitud de aprobación para Yondelis (New Drug Application, NDA) en esta indicación.

Asimismo también les informamos que mañana a las 10:00 horas (CET), tendrá lugar una tele conferencia con analistas e inversores institucionales. Tras la finalización de la tele conferencia y hasta el 23 de septiembre, la grabación completa de la misma estará disponible en el número de teléfono no gratuito (+34) 917889714 (código de acceso 809218)".

Atentamente,

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

## EL ESTUDIO PIVOTAL DE YONDELIS® EN CÁNCER DE OVARIO MUESTRA UNA PROLONGACIÓN ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA Y CLÍNICAMENTE RELEVANTE DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

- *El estudio pivotal OVA-301 alcanzó sus objetivos con éxito. La supervivencia libre de progresión (PFS), variable principal del ensayo, fue más prolongada, con diferencia estadísticamente significativa y clínicamente relevante a favor de Yondelis® (trabectedina) en combinación con Doxil® (doxorubicina liposómica pegilada) en comparación con Doxil® como agente único.*
- *Estos resultados se apoyan además en una mayor tasa de respuesta con la combinación de Yondelis® y satisfacen las variables acordadas previamente con las autoridades sanitarias.*
- *El perfil de seguridad de Yondelis® en este gran ensayo aleatorizado está en consonancia con resultados anteriores con este agente, que tiene efectos secundarios manejables. La adición de Yondelis® a Doxil® no dio lugar a efectos tóxicos inesperados.*
- *El estudio se presentó en el Simposio Presidencial, para el que ESMO selecciona aquellos estudios clínicos con evidencia que pudiera dar lugar a un cambio en la práctica clínica habitual.*
- *PharmaMar tiene previsto presentar el dossier de registro a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el último trimestre de 2008.*
- *Ortho Biotech Products, L.P. ha confirmado a PharmaMar su plan de presentar la solicitud de aprobación para Yondelis® en cáncer de ovario a la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) antes de final de 2008.*
- *La decisión de las agencias reguladoras sobre la aprobación de Yondelis® en cáncer de ovario puede tener lugar en 2009.*
- *El cáncer epitelial de ovario representa el 4% del total de cánceres en la mujer en el mundo occidental con un estimado de 205.000 nuevos casos diagnosticados en 2006 en todo el mundo. Es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico. Más de 125.000 mujeres al año mueren por causa de esta enfermedad en todo el mundo.*

**Estocolmo, 15 de septiembre de 2008:** Los resultados positivos definitivos del estudio pivotal aleatorizado de Fase III de Yondelis® en cáncer de ovario han sido presentados durante el Simposio Presidencial en el congreso ESMO en Estocolmo.

ESMO selecciona para el Simposio Presidencial de 2008 los estudios clínicos con evidencia que pudiera dar lugar a un cambio en la práctica clínica habitual.

En total, 672 pacientes en 124 hospitales en 21 países de todo el mundo han participado en el estudio pivotal OVA-301, iniciado en 2005. Este es el mayor ensayo clínico realizado hasta el momento en cáncer de ovario refractario.

El objetivo para la variable principal de evaluación, la supervivencia libre de progresión (PFS) se cumplió. La mediana de PFS fue de 7,3 meses para los pacientes que recibieron la combinación trabectedina + Doxil<sup>®</sup> frente a 5,8 meses para los tratados solo con Doxil<sup>®</sup>. El riesgo relativo (*hazard ratio* [HR]) fue 0,79, lo que representa una diferencia estadística ( $p=0.019$ ) y una reducción clínicamente significativa (21%) del riesgo de progresión o muerte durante el período de observación. Este resultado, derivado de una revisión independiente de radiología en pacientes con enfermedad radiológicamente medible, está en consonancia con el 28% de reducción del riesgo de la revisión oncológica independiente (HR=0,72;  $p=0.0008$ ) más relevante clínicamente, ya que tiene en cuenta los datos clínicos además de las imágenes radiológicas de la progresión. Los resultados de la revisión oncológica independiente están en consonancia con las evaluaciones realizadas por los investigadores del estudio (HR=0,72;  $p=0.0002$ ). De este modo, las tres medidas de PFS han demostrado de manera coherente una prolongación estadísticamente significativa y clínicamente relevante de la supervivencia libre de progresión. Estos resultados están apoyados por una mayor tasa de respuesta (28% frente a 19%) con el uso de trabectedina + Doxil<sup>®</sup> en combinación.

La variable secundaria más importante de valoración de OVA-301 es la supervivencia global. Los datos provisionales de supervivencia presentados en ESMO son inmaduros (55% de censuras) y el análisis final se llevará a cabo tras 520 eventos. No obstante, existe una tendencia positiva con una reducción del 15% en el riesgo de muerte de los pacientes en la combinación de Yondelis<sup>®</sup>.

Con trabectedina, ya sea como agente único o en combinación con Doxil<sup>®</sup>, hay poca toxicidad clínicamente sintomática asociada normalmente a los agentes quimioterápicos de uso habitual. En consonancia con la experiencia anterior con Yondelis<sup>®</sup>, la neutropenia es la toxicidad más común (77%) en comparación con el 38% de los pacientes con Doxil<sup>®</sup> en monoterapia, con baja incidencia de consecuencias clínicas como la neutropenia febril (8%) y la sepsis (1%). Del mismo modo, la elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas) fue más frecuente en la combinación, aunque reversible y sin daño permanente del hígado u otras consecuencias clínicas. La adición de trabectedina ha permitido que la dosis de Doxil<sup>®</sup>

sea más baja, lo que puede haber contribuido a la menor incidencia de la toxicidad relacionada con Doxil<sup>®</sup> observada en la combinación. En concreto, el síndrome de eritema palmo-plantar se observó en el 54% de los pacientes que recibieron Doxil<sup>®</sup> solo, en comparación con el 24% de los pacientes tratados con trabectedina + Doxil<sup>®</sup>. Del mismo modo, se observó estomatitis en un menor número de pacientes que recibieron la combinación trabectedina + Doxil<sup>®</sup> (20%) en comparación con aquellos que recibieron Doxil<sup>®</sup> en monoterapia (33%).

Los datos de eficacia y seguridad de OVA-301 apoyan el uso de la combinación de trabectedina y Doxil<sup>®</sup>, régimen sin derivados del platino, que puede ser una opción alternativa en cáncer de ovario refractario.

PharmaMar tiene previsto presentar una solicitud de autorización de comercialización para esta indicación a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en el último trimestre de 2008. Ortho Biotech Products, L.P. ha confirmado a Pharma Mar su plan de presentar a la Food and Drug Administration de EE.UU. (FDA) la correspondiente solicitud de aprobación para Yondelis<sup>®</sup> (New Drug Application, NDA) para cáncer de ovario antes de final de 2008.

La decisión de las agencias reguladoras sobre la aprobación de Yondelis<sup>®</sup> en cáncer de ovario en la Unión Europea y en los Estados Unidos podría tener lugar en 2009.

Yondelis<sup>®</sup> ha sido designado fármaco huérfano para el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos y para cáncer de ovario en la Unión Europea, Estados Unidos y Suiza.

Yondelis<sup>®</sup> está siendo desarrollado por PharmaMar conjuntamente con Johnson&Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. El acuerdo entre ambas partes prevé que PharmaMar comercializará Yondelis<sup>®</sup> en Europa (incluida Europa del Este), y Johnson&Johnson lo comercializará a través de sus filiales Ortho Biotech Products, L.P. en EE UU y Janssen-Cilag en el resto del mundo.

## **PharmaMar**

PharmaMar es la compañía biofarmacéutica líder mundial del Grupo Zeltia, comprometida con el avance en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de nuevos medicamentos de origen marino. PharmaMar cuenta con cuatro compuestos en desarrollo clínico; Yondelis<sup>®</sup> ha recibido autorización para la comercialización de la Comisión Europea para el sarcoma de tejidos blandos. Aplidin<sup>®</sup>, Zalypsis<sup>®</sup> e Irvalec<sup>®</sup> se encuentran en ensayos clínicos para distintas indicaciones oncológicas. Además, PharmaMar cuenta con una extensa cartera de productos en investigación preclínica y un potente programa de I+D.

## **Yondelis<sup>®</sup>**

Yondelis<sup>®</sup> se comercializa actualmente en la Unión Europea para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos en adultos, tras el fracaso de la terapia estándar. Yondelis<sup>®</sup> está siendo estudiado en tumores de alta prevalencia como el cáncer de próstata, mama y pulmón. Además, se están llevando a cabo estudios clínicos en sarcoma como un estudio de fase III de Yondelis<sup>®</sup> en primera línea en pacientes con tumores asociados a traslocaciones, y un ensayo de Fase II en niños con rhabdomiosarcoma recurrente, sarcoma de Ewing sarcoma y otros sarcomas de tejidos blandos.

## **Nota importante**

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial del Grupo Zeltia (Bolsa española, ZEL) que se negocia en la Bolsa española desde 1963 y 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:**

Departamento de Mercado De Capitales (tel. +34 91 444 45 00)

Glen Spencer Chapman

Florencia Radizza

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

Fernando Mugarza

Carlos Martínez de la Serna

Carolina Lanzas Otazu

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