

Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Director del Área de Mercados
C/Edison núm. 4
28006 Madrid

Colmenar Viejo (Madrid), a 19 de mayo de 2016

De conformidad con lo previsto en el artículo 228 del Texto Refundido de la Ley de Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

Se remiten notas de prensa relativas a las próximas presentaciones que sobre diversos estudios de Yondelis®, Aplidin® y lurbinectedina se llevarán a cabo en la 52º Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), que se celebrará en Chicago (Estados Unidos) del 3 de junio al 7 de junio.



PharmaMar anuncia nuevos avances con sus compuestos Yondelis[®], Aplidin[®] y lurbinedina durante ASCO 2016

- *Durante el encuentro, que reúne a más de 30.000 oncólogos de todo el mundo, se presentarán varios estudios relativos a los tres compuestos antitumorales de origen marino investigados y desarrollados por PharmaMar*
- *Se presentará en una sesión oral el estudio de Fase I de Aplidin[®] en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple*

Madrid, 19 de mayo de 2016.- PharmaMar (MSE:PHM) presentará los datos obtenidos en varios estudios clínicos llevados a cabo con sus compuestos antitumorales de origen marino: Yondelis[®], Aplidin[®] y lurbinedina, durante el 52º congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), que se celebrará del 3 al 7 de junio en Chicago (Estados Unidos). En este prestigioso encuentro internacional se darán cita más de 30.000 expertos de todo el mundo para debatir, analizar e intercambiar conocimientos sobre los avances en el tratamiento de los distintos tipos de cáncer.

Durante el congreso, se presentarán estudios relativos a estas tres moléculas investigadas y desarrolladas por PharmaMar. Estos estudios han sido seleccionados como presentación oral, discusión de póster y presentación de póster. En esta edición, PharmaMar presentará los resultados del estudio Fase I de Aplidin[®] en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple.

"El principal objetivo de PharmaMar es investigar nuevos compuestos de origen marino con novedosos mecanismos de acción que supongan un avance en el tratamiento de determinados tipo de tumores oncológicos y una importante aportación en términos de salud para el paciente", explica la Dra. Nadia Badri, VP de Asuntos Médicos de la unidad de negocio de oncología de PharmaMar.

Por su parte, el Dr. Arturo Soto, director de Desarrollo Clínico de la unidad de negocio de PharmaMar, apunta que *"los resultados que vamos a presentar en ASCO 2016 son la muestra de que avanzamos en este objetivo y de que contamos con un innovador y prometedor pipeline de fármacos para diferentes tipos de cáncer".*



Los estudios presentados durante el congreso están disponibles en <http://abstracts.asco.org>

Estudios destacados en ASCO 2016

Yondelis® (trabectedina)

Trabectedina es un novedoso fármaco antitumoral obtenido originalmente de la ascidia *Ecteinascidia turbinata* y que en la actualidad se produce de manera sintética. El fármaco ejerce su actividad en las células tumorales a través de su interacción con el complejo de transcripción y bloqueando la reparación del ADN.

- **Patient-Reported Outcomes from Randomized, Phase-3 study of Trabectedin (T) vs. Dacarbazine (D) in Advanced Leiomyosarcoma (LMS) or Liposarcoma (LPS) (Abstract #11061) – patrocinado por Janssen Products, L.P**

Sesión general de poster: Sarcoma. Lunes 6 de junio de 8:00 a.m. a 11:30 a.m

Autor principal: George Demetri, MD et al. Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, EE.UU.

- **Trabectedin (T)-related liver toxicity: Results of a pharmacokinetic study with T in patients with hepatic dysfunction (OVC1004) and experience from a phase 3 clinical trial (SAR3007) (Abstract #11064) – patrocinado por Janssen Products, L.P**

Sesión general de poster: Sarcoma. Lunes 6 de junio de 8:00 a.m. a 11:30 a.m

Autor principal: Emiliano Calvo, MD et al. Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC), Hospital Madrid Norte Sanchinarro, España

- **Cardiac Safety Analysis of Trabectedin (T) vs. Dacarbazine (D) in Patients (Pts) with Advanced Leiomyosarcoma (LMS) or Liposarcoma (LPS) After Prior Anthracycline Chemotherapy (Abstract #11060) – patrocinado por Janssen Products, L.P**



Sesión general de poster: Sarcoma. Lunes 6 de junio de 8:00 a.m. a 11:30 a.m

Autor principal: Scott M. Schuetze, MD et al. Universidad de Michigan, Ann Arbor, EE.UU.

- **A phase 1b trial with the combination of trabectedin and olaparib in relapsed patients (pts) with advanced and unresectable bone and soft tissue sarcomas (BSTS): an Italian Sarcoma Group (ISG) study (TOMAS study) (Abstract #11018)**

Sesión general de poster: Sarcoma. Lunes 6 de junio de 8:00 am a 11:30 am

Sesión de discusión de poster. Lunes 6 de junio de 3:00pm a 4:15 pm en S406

Autor principal: Giovani Grignani, MD, et al. Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Candiolo

Aplidin® (plitidepsina)

Plitidepsina es un medicamento antitumoral de origen marino en fase de investigación para tumores hematológicos, incluyendo un ensayo de fase Ib en mieloma múltiple en recaída o refractario en triple combinación junto con bortezomib y dexametasona y un estudio de fase II en linfoma de células T angioinmunoblástico en recaída o refractario. Recientemente ha mostrado resultados positivos en un ensayo pivotal en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple.

- **Phase I study of plitidepsin in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. (Abstract #8006)**

Presentación oral: Neoplasias hematológicas. Viernes 3 de junio de 3:00 pm a 6:00 pm. Tiempo de presentación: 5:00 pm a 5:12 pm. Tiempo de presentación: 5:00 pm a 5:12 pm. Orador: María Victoria Mateos, MD Hospital Universitario de Salamanca, España

Autor principal: María Victoria Mateos, MD et al.

PM1183 (lurbinectedina)

PM1183 es un compuesto en investigación clínica que pertenece a los inhibidores de la enzima ARN polimerasa II. Es esencial para el proceso de transcripción, inhibiendo el crecimiento tumoral, lo que provoca la muerte del tumor. La eficacia de PM1183 está siendo investigada en varios tipos de tumores sólidos.

- **CORAIL trial: Randomized Phase III Study of Lurbinectedin (PM01183) versus Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) or Topotecan (T) in Patients with Platinum-resistant Ovarian Cancer. (Abstract #TPS5597)**

Sesión general de poster: tumores ginecológicos. Lunes 6 de junio de 1:00 pm a 4:30 pm.

Autor principal: S. Gaillard et al. MD, Duke Cancer Institute, Durham, EE.UU

Sobre YONDELIS® (trabectedina)

YONDELIS® (trabectedina) es un novedoso fármaco antitumoral obtenido originalmente de la ascidia *Ecteinascidia turbinata* y que en la actualidad se produce de manera sintética. El fármaco ejerce su actividad en las células tumorales a través de su interacción con el complejo de transcripción y bloqueando la reparación del ADN. YONDELIS® (trabectedina) está aprobado en casi 80 países de Europa, Norteamérica, Asia y América del Sur para el tratamiento de sarcoma de tejidos blandos avanzado, o subtipos específicos de L-sarcomas, como agente único. Está también aprobado en casi 70 países fuera de Estados Unidos para cáncer de ovario recurrente y sensible a platino en combinación con DOXIL®/CAELYX® (doxorubicina liposomal pegilada). PharmaMar desarrolla y comercializa YONDELIS® en Europa, mientras que Janssen Products, L.P. tiene los derechos para desarrollar y vender YONDELIS® en el resto del mundo excepto en Japón, donde PharmaMar ha firmado un acuerdo de licencia con Taiho Pharmaceutical.

Sobre Aplidin® (plitidepsina)

Plitidepsina es un compuesto antitumoral de origen marino en fase de investigación obtenido de la ascidia *Aplidium albicans*. Se une específicamente al factor eEF1A2 y actúa sobre la función no canónica de esta proteína, lo que provoca en último término la muerte de las células tumorales a través de la apoptosis (muerte celular programada). Plitidepsina se encuentra actualmente en desarrollo clínico para tumores hematológicos, incluyendo un ensayo de fase Ib en mieloma múltiple en recaída o refractario con triple combinación de tratamiento con plitidepsina, bortezomib y dexametasona y un estudio de Fase II en linfoma de células T angioinmunoblástico en recaída o refractario. También se ha finalizado un ensayo de Fase III en mieloma múltiple en recaída o refractario. Plitidepsina ha recibido designación de fármaco huérfano en la Unión Europea y Estados Unidos.

Sobre lurbinectedina (PM1183)

Lurbinectedina es un compuesto en investigación clínica que pertenece a los inhibidores de la enzima ARN polimerasa II. Es esencial para el proceso de transcripción, inhibiendo el crecimiento tumoral, lo que provoca la muerte del tumor. La eficacia de PM1183 está siendo investigada en varios tipos de tumores sólidos, incluidos un estudio de fase III en cáncer de ovario resistente a platino, un ensayo de fase II en cáncer de mama asociado a BRCA1/2, y un estudio de Fase Ib en cáncer microcítico de pulmón.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica con sede en Madrid, líder mundial en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos antitumorales de origen marino. PharmaMar tiene una importante cartera preclínica de compuestos y un potente programa de I+D. La compañía desarrolla y comercializa YONDELIS® en Europa y dispone de otros tres compuestos en desarrollo clínico para tumores sólidos y hematológicos: plitidepsina, lurbinectedina y PM184. PharmaMar es una compañía biofarmacéutica global con presencia en Alemania, Italia, Francia, Suiza, Reino Unido, Bélgica y EE.UU. PharmaMar también tiene la participación mayoritaria de otras compañías: GENOMICA, primera empresa española en el campo del diagnóstico molecular; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi), y dos empresas del sector químico, Zelnova Zeltia y Xylazel. Para más información, visite nuestra web: www.pharmamar.com

Nota importante

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, son 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.

Contacto con los medios de comunicación

Paula Fdez. Alarcón – Media Relations Manager (+34 638 79 62 15)

pfalarcon@pharmamar.com

Teléfono: +34 918466000



Contacto con los inversores

Teléfono: +34 914444500

O visita nuestra página web www.pharmamar.com



PharmaMar comunica resultados positivos en el ensayo de Fase I de plitidepsina en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica

- *Los datos se presentarán el 3 de junio en una sesión oral durante el 52 congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (abstract #8006)*
- *Se obtuvo una tasa de respuesta del 56% de los pacientes tratados, con una duración de respuesta de seis meses o más en el 90 % de ellos. El 72 % de los pacientes presentó beneficio clínico*

Madrid, 19 de mayo de 2016.- PharmaMar (MSE:PHM) anuncia resultados positivos del estudio de Fase I con plitidepsina en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La doctora María Victoria Mateos, del departamento de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca, España, e investigadora principal del ensayo, presentará los datos en una sesión oral el próximo 3 de junio durante el 52 congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés), que tendrá lugar en Chicago (Estados Unidos) entre el 3 y el 7 de junio.

El objetivo principal del estudio era identificar la dosis recomendada para la triple combinación (dexametasona / bortezomib / plitidepsina) administrada cada cuatro semanas en los 20 pacientes que participaron. También se evaluó la eficacia y el perfil de seguridad.

La tasa de respuesta global fue del 56 %, incluyendo una muy buena respuesta parcial (VGPR) en el 33 % de los pacientes, y una remisión parcial en un paciente triple refractario. La supervivencia media libre de progresión (SLP) fue de 8,3 meses.

Además, el 90 % de los pacientes presentó una duración de respuesta de seis meses o más y se ha observado un beneficio clínico en el 72 % de los casos.

No se observaron toxicidades limitantes de dosis en ninguno de los pacientes evaluados, por lo tanto se fijó como la dosis recomendada para la triple

combinación la dosis plena de plitidepsina y bortezomib cuando se usan en monoterapia. El tratamiento fue bien tolerado. La toxicidad hematológica fue manejable y la toxicidad no hematológica leve, a excepción de un caso de aumento de la creatinina.

De los 20 pacientes que participaron en el estudio, 10 aún siguen en tratamiento. La edad media era de 65 años y todo ellos habían recaído después de haber recibido previamente una media de 3,5 regímenes terapéuticos (rango entre 1 y 10). El 45 % de estos pacientes había sido sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (8 autólogos y 1 alogénico). De los 18 pacientes evaluables para eficacia, el 83 % (15 pacientes) habían recibido previamente bortezomib y lenalidomida. De ellos, uno fue refractario a bortezomib, y siete lo fueron a lenalidomida.

En el *abstract #8006*, la Dra. Mateos y su equipo explica que a pesar de los recientes avances en el tratamiento del mieloma múltiple por la introducción de los nuevos inhibidores del proteosoma (IP), de los nuevos fármacos inmunomoduladores (IMiDs) y de los anticuerpos monoclonales, la enfermedad sigue siendo incurable. Por eso, existe la necesidad de investigar con nuevos compuestos con mecanismos de acción novedosos. Plitidepsina cumple con este criterio, ya que se une específicamente al factor eEF1A2, una proteína sobreexpresada en mieloma múltiple que contribuye a su patogénesis. Los resultados positivos de este ensayo clínico de Fase I se unen a la de otros ensayos de Fase II y III en los que plitidepsina ha demostrado actividad y un perfil de seguridad favorable en combinación con dexametasona.

Sobre mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tipo relativamente raro de cáncer de la sangre. Representa el 10% de todas las neoplasias hematológicas malignas y está causado por células plasmáticas malignas que se multiplican rápidamenteⁱ. Las células plasmáticas normales son células blancas sanguíneas que forman parte del sistema inmune, se encuentran en la médula ósea y se encargan de producir los anticuerpos necesarios para combatir infeccionesⁱⁱ. Las células anormales producen un tipo de anticuerpo anómalo que se acumula en el organismo, impidiendo un correcto desarrollo de las células normales. Casi todos los pacientes con mieloma múltiple sufren un progreso de la enfermedad desde una etapa inicial asintomática hasta una etapa en la que la enfermedad se ha establecido. En 2015 se diagnosticaron 26.850 nuevos casos en los EE.UU., y cerca de 11.200 personas murieron a causa de esta enfermedadⁱⁱⁱ. En Europa, la incidencia es de 4,5 a 6 casos diagnosticados por 100.000 habitantes y año^{iv}.

Sobre plitidepsina

Plitidepsina es un compuesto antitumoral de origen marino en fase de investigación obtenido de la ascidia *Aplidium albicans*. Se une específicamente al factor eEF1A2 y actúa sobre la función no canónica de esta proteína, lo que provoca en último término la muerte de las células tumorales a través de la apoptosis (muerte celular programada). Plitidepsina se encuentra actualmente en desarrollo clínico para tumores hematológicos, incluyendo un ensayo de fase Ib en mieloma múltiple en recaída o refractario con triple combinación de tratamiento con plitidepsina, bortezomib y dexametasona y un estudio de fase II en linfoma de células T angioinmunoblástico en recaída o refractario. También se ha finalizado un ensayo de fase III en mieloma múltiple en recaída o refractario. Plitidepsina ha recibido designación de fármaco huérfano en la Unión Europea y Estados Unidos.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica con sede en Madrid, líder mundial en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos antitumorales de origen marino. PharmaMar tiene una importante cartera preclínica de compuestos y un potente programa de I+D. La compañía desarrolla y comercializa YONDELIS® en Europa y dispone de otros tres compuestos en desarrollo clínico para tumores sólidos y hematológicos: plitidepsina, PM1183 y PM060184. PharmaMar es una compañía biofarmacéutica global con presencia en Alemania, Italia, Francia, Suiza, Reino Unido, Bélgica y EE.UU. PharmaMar también tiene la participación mayoritaria de otras compañías: GENOMICA, primera empresa española en el campo del diagnóstico molecular; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi), y dos empresas del sector químico, Zelnova Zeltia y Xylazel. Para más información, visite nuestra web: www.pharmamar.com

Nota importante

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, son 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.

Contacto con los medios de comunicación

Paula Fdez. Alarcón – Media Relations Manager (+34 638 79 62 15)

pfalarcon@pharmamar.com

Teléfono: +34 918466000



Contacto con los inversores

Teléfono: +34 914444500

O visita nuestra página web www.pharmamar.com

ⁱ <http://www.cancer.org/cancer/multiplemyeloma/detailedguide/multiple-myeloma-what-is-it>

ⁱⁱ <http://www.myeloma.org.uk/information/what-is-myeloma/>

ⁱⁱⁱ <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>

^{iv} <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>