

Madrid, 29 de septiembre 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 datos que en relación con los compuestos clínicos, Kahalalido F, Aplidin<sup>®</sup> y Yondelis<sup>®</sup> - desarrollados por PHARMA MAR, S.A.-, se presentarán en el 31<sup>º</sup> Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), que se celebra en Estambul, Turquía, del 29 de septiembre al 3 de octubre 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 presenta nuevos datos sobre Kahalalido F y Aplidin® en el Congreso de la ESMO***

**Estambul, Turquía, 29 de septiembre de 2006:** PharmaMar, la compañía biofarmacéutica especializada en el tratamiento del cáncer, anuncia hoy que presentará nuevos datos sobre dos de sus compuestos clínicos, Kahalalido F y Aplidin®, en el 31º Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), que se celebra en Estambul, Turquía, del 29 de septiembre al 3 de octubre de 2006.

También se presentarán datos sobre el compuesto contra el cáncer líder de PharmaMar, Yondelis®, que demuestran su potencial en combinación con carboplatino y expanden su campo de aplicación potencial.

### **Kahalalido F**

Se presentarán los resultados de tres ensayos en fase II para evaluar la actividad antitumoral de Kahalalido F. En todos estos ensayos, los pacientes recibieron Kahalalido F mediante una infusión intravenosa semanal de una hora, en una dosis de 650 µg/m<sup>2</sup>. A continuación se expone un resumen de los datos.

El ensayo clínico en fase II de Kahalalido F como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado fue un ensayo multicéntrico no aleatorizado de 31 pacientes. Se observó una respuesta parcial, y estabilización de la enfermedad en ocho pacientes; la mayoría del beneficioclinico se dio en pacientes con carcinoma epidermoide.

El estudio en fase II de Kahalalido F como tratamiento de primera línea en pacientes con hepatocarcinoma (HC) fue un estudio no aleatorizado realizado en 22 pacientes con HC metastásico o irreseccable. Se comunicó estabilización de la enfermedad en diez pacientes (en siete pacientes esta estabilización tuvo una duración superior a tres meses; en cuatro, la duración fue superior a seis meses). En dos pacientes se observó una reducción del 50% en los niveles de alfa-fetoproteína, o AFP (considerado un indicador de mejoría de la enfermedad).

En el estudio en fase II de Kahalalido F en pacientes con melanoma maligno avanzado (MMA) participaron 24 pacientes. En cinco pacientes se produjo estabilización de la enfermedad con una duración superior a tres meses .

En todos estos ensayos, Kahalalido F fue muy bien tolerado y no se comunicaron acontecimientos adversos graves, lo que demuestra un excelente perfil de tolerabilidad.

### **Aplidin®**

Este ensayo de exploración en fase II de Aplidin® en pacientes con cáncer colorrectal o renal avanzado fue un estudio clínico y farmacocinético multicéntrico, abierto y aleatorizado sobre Aplidin®, solo o en combinación con L-carnitina, en pacientes con cáncer colorrectal o renal avanzado con progresión objetiva. Participaron 81 pacientes en dos grupos del estudio; en el grupo A se administró Aplidin® en una dosis de 5 mg/m<sup>2</sup>, y en el grupo B se administraron Aplidin® en una dosis de 7 mg/m<sup>2</sup> y L-carnitina.

Se observó actividad antitumoral en pacientes con cáncer renal previamente tratado (respuesta parcial del 5,4% y del 48,7% con estabilización de la enfermedad). En el 32,4% de los pacientes con cáncer renal se constató una estabilización de la enfermedad con una duración superior a 12 semanas. En los pacientes con cáncer colorrectal, el 24,3% de los pacientes mostraron una estabilización de la enfermedad por un tiempo superior a 12 semanas. . No se observaron diferencias de eficacia entre los dos grupos del estudio.

El perfil de seguridad fue similar al observado para Aplidin® en el estadio de fase I. La administración concomitante de L-carnitina permitió administrar una dosis más alta de Aplidin® (7 mg/m<sup>2</sup>), pero se asoció a una mayor incidencia de efectos secundarios en comparación con la observada con la dosis de 5 mg/m<sup>2</sup>, sin una mejoría en términos de eficacia. Estos datos apoyan la continuación del desarrollo clínico de Aplidin en una dosis de 5 mg/m<sup>2</sup> en cáncer renal.

### **Yondelis® (trabectedin)**

También se presentarán los resultados de un estudio en fase I de combinación con carboplatino y Yondelis® realizado en el RU y España con un total de 44 pacientes con cáncer de ovario muy pretratadas. Los datos muestran que la combinación fue bien tolerada y que los efectos secundarios observados con mayor frecuencia fueron neutropenia y trombocitopenia. En el Congreso de la ESMO de 2004 se presentaron los datos preliminares de este estudio.

Se ha observado una actividad antitumoral prometedora en el cáncer de ovario tras el fracaso de otros tratamientos. Se observaron 3 respuestas parciales (PR, 20%) y 3 estabilizaciones de la enfermedad (SD, 20%) con una duración superior a 3 meses, lo que justifica realizar estudios adicionales de esta combinación en la dosis recomendada.

Este estudio demuestra que la combinación de Yondelis® y carboplatino es factible y activa en dosis próximas al máximo tolerado para ambos agentes. Esta combinación expande el uso potencial de Yondelis en diversos tipos tumorales en los que los compuestos a base de platino son los principales agentes quimioterápicos.

Asimismo se presentarán los resultados de un ensayo en fase II de Yondelis® administrado en forma de infusión intravenosa de 3 horas en pacientes con sarcoma. Participaron en el estudio en diversos países europeos un total de 75 pacientes con sarcomas de tejidos blandos (STB), osteosarcomas (OS), rhabdomyosarcomas (RMS) o tumores de la familia del tumor de Ewing (TFE) que habían experimentado progresión durante el tratamiento estándar. Los resultados preliminares se presentaron en ASCO en 2003.

Los resultados finales en STB demostraron que Yondelis® en forma de infusión de 3 horas es un agente bien tolerado y activo, y que la magnitud del efecto antitumoral parece encontrarse en el mismo rango que el producido con la infusión continua de 24 horas, una pauta con actividad conocida en STB (estudio pivotal STS-201, base de una solicitud de autorización de comercialización actualmente en evaluación por el CHMP de la EMEA). Además, la respuesta más duradera se observó en un paciente con liposarcoma mixoide, cáncer que recientemente ha demostrado ser sensible a este agente. En los TFE y en el RMS se observó cierto grado de actividad antitumoral que justifica realizar investigaciones adicionales.

En relación con las presentaciones del Congreso de la ESMO, el Dr. M. A. Izquierdo, Director de Desarrollo Clínico de PharmaMar, señaló:

“Los datos sobre Kahalalido F confirman el excelente perfil de tolerabilidad comunicado en estudios previos, y determinan el que esté justificado realizar evaluaciones clínicas adicionales con esta clase de compuestos en combinación para explorar su índice terapéutico. La prometedora actividad observada con Aplidin® en el cáncer renal, así como el hecho de que es un inhibidor de la vía del VEGF, que se sabe que es importante en el cáncer renal, hacen del desarrollo del compuesto en dicha indicación una prioridad, en particular en combinación con

fármacos antiangiogénicos establecidos en este tipo de cáncer. Aplidin® continúa su desarrollo clínico completo en tumores sólidos y hematológicos así como en tumores pediátricos.

Los datos más recientes sobre Yondelis confirman su actividad antitumoral en diversos sarcomas. También demuestran su potencial como terapia de combinación con carboplatino y su posible aplicación en diversos tumores en los que el carboplatino es parte de la quimioterapia estándar.”

###

## Notas para los editores

### **Aplidin®** (plitidepsina)

Aplidin (*plitidepsin*) es un ciclodepsipéptido sintético aislado originalmente del tunicado marino *Aplidium albicans*. El mecanismo de acción de Aplidin parece implicar el estrés oxidativo y sigue siendo objeto de investigación. Aplidin induce una apoptosis rápida y también inhibe el circuito autocrino del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que es esencial en la vascularización y el crecimiento de los tumores. Se ha comprobado que las líneas de células tumorales de leucemia humana y linfoma son especialmente sensibles a Aplidin en modelos resistentes a antitumorales convencionales. En la actualidad se está llevando a cabo la evaluación en fase II de Aplidin en neoplasias malignas sólidas y hematológicas en Europa, Estados Unidos y Canadá. También se encuentra en ensayos de fase I de desarrollo clínico en niños con tumores sólidos malignos y leucemia.

Aplidin ha sido designado medicamento huérfano por la CE y la FDA para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y para el mieloma múltiple (MM).

### **Kahalalido F**

Kahalalido F es un depsipéptido derivado del molusco marino *Elysia rufescens*. Kahalalido F altera la función de las membranas lisosómicas e induce la muerte celular mediante oncosis. Se ha comprobado que la actividad antitumoral es independiente de la resistencia a múltiples fármacos (MDR) y del estado de la p53, y que además está relacionada con la expresión basal del ErbB3.

Kahalalido F se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II para carcinoma hepatocelular, cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y melanoma.

Kahalalido F también se está evaluando para el tratamiento de la psoriasis severa.

### **Yondelis® (trabectedina)**

Yondelis se aisló inicialmente del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*. Yondelis™ tiene un mecanismo de acción específico. 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 el proceso del ciclo celular. En julio de 2006, Yondelis® fue presentado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para obtener la aprobación reguladora para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos (STB). Además de en el STB, Yondelis® se está estudiando en un

ensayo fundamental en fase III del cáncer de ovario y en fase II del cáncer de próstata y de mama. La Comisión Europea (CE) y la *Food and Drug Administration* (FDA) de EE. UU. le concedieron la designación de fármaco huérfano para el STB y el cáncer de ovario.

Yondelis® está siendo desarrollado por PharmaMar junto con Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. Si los estudios clave tienen éxito y respaldan la aprobación de comercialización, el acuerdo entre ambas partes estipula que PharmaMar se hará cargo de la comercialización de Yondelis® en Europa, en tanto que Ortho Biotech Products, L.P. y Janssen-Cilag (compañías de J&J) comercializarán este producto en EE. UU. y el resto del mundo, respectivamente.

### **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 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

Victoria Bartolome, Llorente & Cuenca

Tel. +34 91 563 77 22

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/>