



Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Director del Área de Mercados
C/ Miguel Ángel 11, 1º
28010 Madrid

Madrid, a 4 de noviembre de 2013

De conformidad con lo previsto en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

Se remite nota de prensa relativa a las presentaciones que sobre diversos estudios con Yondelis® se han realizado en el 18º Congreso de la Sociedad de Oncología del Tejido Conectivo (CTOS) celebrado en Nueva York (EE.UU.).

ZELTIA, S.A.

ZELTIA INFORMA:

Yondelis[®] (trabectedina), protagonista en el 18^o Congreso de la Sociedad de Oncología del Tejido Conectivo (CTOS) con veintiún estudios

- Algunos de los trabajos más recientes que se están llevando a cabo con trabectedina (Yondelis[®]), el producto de origen marino de PharmaMar, filial biotecnológica del Grupo Zeltia (MC:ZEL), centraron el programa científico de uno de los congresos internacionales de referencia en el ámbito oncológico.
- La combinación de trabectedina+doxorrubicina ofrece beneficios clínicos significativos en pacientes con leiomiomas uterino metastásico o con leiomiomas de tejidos blandos, ofreciendo un aceptable perfil de seguridad
- En sarcomas relacionados con translocaciones genéticas, trabectedina puede ser considerado como una opción de tratamiento de primera línea.

Madrid, 04 de noviembre de 2013.-Algunos de los trabajos más recientes que se están llevando a cabo con trabectedina (Yondelis[®]), el producto de origen marino de PharmaMar, filial biotecnológica del Grupo Zeltia (MC:ZEL), centraron el programa científico de uno de los congresos internacionales de referencia en el ámbito oncológico. Del 30 de octubre al 2 de noviembre se celebró en Nueva York la 18^o edición del congreso de la Sociedad de Oncología del Tejido Conectivo (ConnectiveTissueOncologySociety, CTOS). Con diferentes formatos (presentaciones orales, posters o abstracts), en total se dieron a conocer los resultados de veintiún estudios en los que se emplea trabectedina.

De estos estudios, uno de los más relevantes fue el titulado "**LMS-02: A phase II single-arm multicenter study of trabectedin in combination with doxorubicin as first line treatment of metastatic and/or locally advanced**

leiomyosarcoma of uterine (U-LMS) or soft tissue (ST-LMS) origin: results from both cohorts, for the French Sarcoma Group". En este estudio, se evidencian los beneficios de la administración combinada de trabectedina y doxorubicina en el tratamiento en primera línea del leiomiomasarcoma, un sarcoma de tejidos blandos raro y tremendamente agresivo que muestra una quimiosensibilidad moderada a fármacos como doxorubicina. Este estudio, coordinado por el Grupo Francés de Sarcomas, demuestra que la asociación de doxorubicina y trabectedina es un tratamiento válido de primera línea para estos tumores.

Un total de 105 pacientes, con una mediana de edad de 60 años, fueron reclutados para este estudio (44 con un leiomiomasarcoma uterino metastásico y 61 con un leiomiomasarcoma de tejidos blandos). Tras evaluar a los pacientes que han recibido al menos dos ciclos de tratamiento combinado, en la cohorte de enfermos con un leiomiomasarcoma uterino (n=44), se documentan 25 casos de respuesta parcial al tratamiento y en 13 se observa una estabilización de la enfermedad, lo que supone en conjunto una tasa de control de la enfermedad superior al 86%.

Ya en el subgrupo de pacientes con leiomiomasarcoma de tejidos blandos, de los 36 casos analizados hasta el momento, se objetivó un caso de respuesta completa al tratamiento, 13 respuestas parciales y 20 casos con estabilización de la enfermedad, lo que se traduce en una tasa de control de la enfermedad del 94%. A las 12 semanas, la tasa de supervivencia sin progresión de la enfermedad alcanza el 86% en el subgrupo de pacientes con leiomiomasarcoma uterino y llega hasta el 95% en la cohorte con un leiomiomasarcoma de tejidos blandos.

Los autores de este estudio, Florence Duffaud y cols., concluyen que "la combinación de trabectedina+doxorubicina es un régimen terapéutico activo en primera línea, que ofrece significativos beneficios clínicos en pacientes con leiomiomasarcoma uterino o con un leiomiomasarcoma de tejidos blandos, mientras que su perfil de seguridad es manejable y no llega a afectar a la eficacia del tratamiento".

También se dieron a conocer los resultados del estudio "***Randomized phase III trial of trabectedin (T) versus doxorubicin-based chemotherapy (DXCT) as first-line therapy in patients (pts) with translocation-related sarcoma (TRS)***", un ensayo prospectivo aleatorizado de Fase III en el que han participado 121 pacientes con diferentes subtipos de sarcomas relacionados con translocaciones genéticas. El objetivo primario del estudio fue determinar la eficacia de ambos tratamientos, comparando la tasa de supervivencia libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés); ya como objetivos secundarios, se ha comparado también la supervivencia total (OS por sus siglas en inglés) de ambos tratamientos.

Las conclusiones de este estudio prospectivo indican que la PFS y la OS con trabectedina son comparables a las alcanzadas con el tratamiento estándar basado en doxorubicina en primera línea de tratamiento, con un perfil de

seguridad similar a lo esperado. Por lo tanto, Sant P. Chawla y cols. concluyen que "trabectedina puede ser considerado como una opción de tratamiento de primera línea para los sarcomas relacionados con translocaciones genéticas".

Asimismo, junto con los tres trabajos anteriores, se discutió el estudio **"Theantitumor and antimetastaticactivity of trabectedinisopotiatedby PARP-1 inhibition in preclinicalmodels of bone and softtissue sarcomas"** en una presentación oral. En este estudio experimental, en el que se han empleado modelos preclínicos de sarcomas de tejidos blandos y de hueso, se observa como el efecto antitumoral de trabectedina se potencia significativamente cuando se asocia con olaparib, un inhibidor de la PARP-1 (una enzima clave en la reparación del ADN). Los autores concluyen que la inhibición de la PARP-1 potencia la eficacia de trabectedina frente a tumores mesenquimales, animando a evaluar este efecto en estudios clínicos.

Otrosestudios de interés

"Exploratory analysis for the evaluation of response (RECIST VS. CHOI CRITERIA) in the phase III trial of trabectedin vs. doxorubicin-based chemotherapy as first-line treatment of patients with translocation-related sarcoma (TRS)". Este estudio compara las diferencias que se obtienen con dos métodos distintos de evaluación. El análisis por medio de los criterios RECIST, basado exclusivamente en medidas dimensionales, deja fuera una importante fracción de respuestas al tratamiento con trabectedina; sin embargo, este efecto se remedia en gran parte empleando los criterios Choi. Se hipotetiza que el mecanismo de acción de trabectedina es diferente al de los fármacos citotóxicos convencionales y que el criterio dual dimensión/densidad es más apto para evaluar sus beneficios (como en el caso de las terapias diana). Esto puede ser debido, según los investigadores, al mecanismo de acción único de Yondelis® sobre el microambiente tumoral. Este proyecto ha sido financiado parcialmente por el Centro de Desarrollo Tecnológico e Industrial (CDTI) y por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a través del programa operativo Fondo Tecnológico.

"Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma (STS): importance of maintenance therapy in responding patients". Se trata de un análisis retrospectivo realizado por el Grupo Francés de Sarcoma con la base de datos de pacientes de sarcoma de tejidos blandos avanzado (ASTS) tratados con trabectedina entre enero de 2008 y diciembre del 2011 en 26 centros de referencia para sarcoma en Francia. Este trabajo, efectuado en condiciones de práctica clínica real, pone de manifiesto que los pacientes con sarcoma avanzado de tejidos blandos tratados con trabectedina tienen una supervivencia sin progresión de la enfermedad (PFS) y una supervivencia global (OS) comparables, o incluso mejores, que las observada en los ensayos clínicos. El estudio demuestra que el tratamiento de mantenimiento con trabectedina en pacientes con enfermedad sin progresión tras 6 ciclos de tratamiento inicial está asociado a tasas estadísticamente superiores de PFS y OS.

"Non-progression rate in patients with advanced soft tissue sarcoma receiving 6 cycles of trabectedin: first results of T-DIS TRIAL". En este estudio prospectivo con una cohorte de pacientes con sarcoma avanzado de tejidos blancos se observa como después de 6 ciclos de tratamiento con trabectedina la tasa de pacientes que no muestran progresión de su enfermedad es muy superior a la esperada en el plan estadístico inicial (42% vs 23%) basado en las últimas publicaciones.

"Thermo-sensitization of trabectedin in human soft tissue sarcoma (STS) cells: hyperthermia-mediated BRCA2-degradation is involved in enhanced cytotoxicity". En la misma línea que el estudio anterior, y liderado por el mismo grupo de investigadores, se presenta un estudio con líneas celulares de sarcoma de tejidos blandos en el que se muestra una reducción dosis-dependiente de la supervivencia clonogénica tras la administración de trabectedina. El tratamiento concomitante con Yondelis® e hipertermia eleva la citotoxicidad. La degradación de BRCA-2 mediado por calor y el deterioro de la recombinación homóloga dependiente de la reparación de las roturas de doble cadena en el ADN parecen ser mecanismos implicados en la termosensibilización de la letalidad inducida por trabectedina.

"Trabectedin-related liver enzyme elevation in patients with soft tissue sarcoma: not a good reason to discontinue the treatment". A pesar de que el tratamiento con trabectedina puede elevar las enzimas hepáticas (transaminasas) en algunos pacientes, este evento no siempre justifica la suspensión de esta terapia. Éste, al menos, es el principal mensaje que se desprende de un estudio presentado por el grupo de Vincenzi y cols., en el que se destaca que el incremento transitorio de las transaminasas es un efecto indeseado frecuente en pacientes tratados con trabectedina, pero puede ser manejado fácilmente, no es acumulativo y no afecta a los resultados de eficacia. Los autores subrayan, por lo tanto, que "la elevación de las enzimas hepáticas no debe ser una indicación para determinar la discontinuación del tratamiento con trabectedina".

"MiRNA signature characterization in round cell myxoidliposarcomas treated with trabectedin". Se ha tratado de identificar una firma microARN asociada con la administración de trabectedina en el tratamiento de uno de los subtipos más agresivos de liposarcoma mixoide (LM), como es el de células redondas (CR). Un análisis exhaustivo de una cohorte de biopsias FFPE (tejido embebido en parafina fijado con formaldehído) de liposarcoma mixoide permite especular que después del tratamiento con trabectedina el perfil molecular de liposarcoma mixoide/células redondas se parece más al subtipo habitual que al CR parental.

Otros estudios que se publicaron en este congreso:

1. "Relationship between csf1 gene signature and response to trabectedin in patients with advanced leiomyosarcoma"
2. "Predictive value of brca1 haplotype for trabectedin efficacy in patients with advanced soft-tissue sarcoma"
3. "Toxicity profile and outcomes of older patients ≥ 65 (op) treated with trabectedin for advanced sarcoma as compared with younger patients (yp)"
4. "Efficacy of trabectedin in patients with pretreated advanced soft-tissue sarcomas(STSS): a retrospective analysis"
5. "Trabectedin with regional hyperthermia: experiences in patients with high-risk liposarcoma"
6. "The Danish experience with trabectedin treatment for metastatic soft tissue sarcoma: Importance of hyponatremia"
7. "A phase IIb/III of Trabectedin vs doxorubicin for metastatic/advanced, untreated Soft Tissue Sarcoma (STS). Results of the phase IIb portion. An EORTC/STBSG-SARC trial"
8. "A retrospective analysis of trabectedin infusion in an outpatient setting by peripherally inserted central venous catheters (PICC): a multicentric Italian experience".
9. "A retrospective tumor response assessment in locally unresectable or metastatic sarcoma soft tissue sarcoma (aSTS) patients (pts): A three-years Regina Elena Cancer Institute (IRE) experience with trabectedin therapy".
10. "The real time data of trabectedin as maintenance therapy in patients with advanced soft tissue sarcoma: the swedish experience from karolinska university hospital"
11. "Trabectedin in pretreated metastatic L-sarcomas: a single institution study"
12. "Retrospective analysis of efficacy of trabectedin (t) in palliative treatment of advanced soft tissue sarcomas (STS) and its relation to gemcitabine-based treatment (GBT). Spanish Group of Research on Sarcomas (GEIS)"

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica del Grupo Zeltia y líder mundial en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos de origen marino contra el cáncer. Yondelis® es el primer fármaco antitumoral de origen marino. PharmaMar cuenta con otros cuatro nuevos compuestos en desarrollo clínico: Aplidin®, PM01183, Zalypsis® y PM060184. PharmaMar también tiene una rica cartera preclínica de candidatos, y un fuerte programa de investigación y desarrollo.

Sobre Zeltia

Zeltia S.A. es el grupo biofarmacéutico, líder mundial en el desarrollo de fármacos de origen marino aplicados a la oncología. Las principales compañías del Grupo Zeltia son las siguientes: PharmaMar, la compañía biotecnológica líder mundial dedicada al desarrollo de tratamientos contra el cáncer mediante el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino; Genómica, primera compañía española en el campo del diagnóstico molecular basado en el análisis del DNA; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi).

Nota importante

PharmaMar, con sede en Madrid, España, es una filial de Zeltia, S.A. (Bolsa española, ZEL) compañía esta última cuyas acciones se negocian en la Bolsa española desde 1963 y en 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 +34 91 444 4500

Esta nota está disponible también en la página web de PharmaMar: www.pharmamar.com y en la web de Zeltia: www.zeltia.com