

# Zeltia

- Presencia importante en los sectores farmacéutico y químico español desde hace más de 60 años
- Cotiza en el mercado continuo - IBEX 35
- Capitalización bursátil de € 3,2 millardos

PharmaMar	99%	1986	Desarrollo de fármacos derivados del mar
Pharma Gen	97%	1990	Biotecnología: análisis de ADN
Zelnova	100%	1991	Ambientadores e insecticidas <i>#1 en España; cuota de mercado: 24%</i>
Xylazel	100%	1975	Pinturas protectoras de madera y metal <i>#1 en España; cuota de mercado: &gt;50%</i>
Inversiones			División inmobiliaria (100%) Banco Guipuzcoano (3,0%) Pescanova (2%)

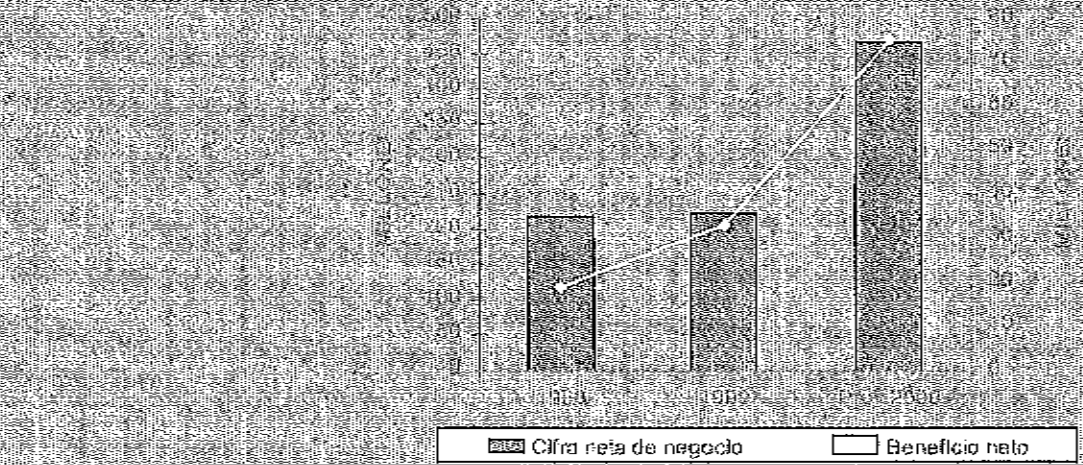
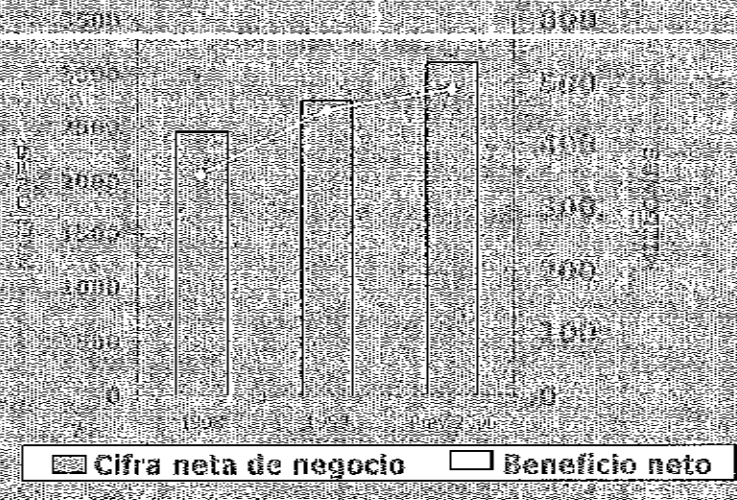
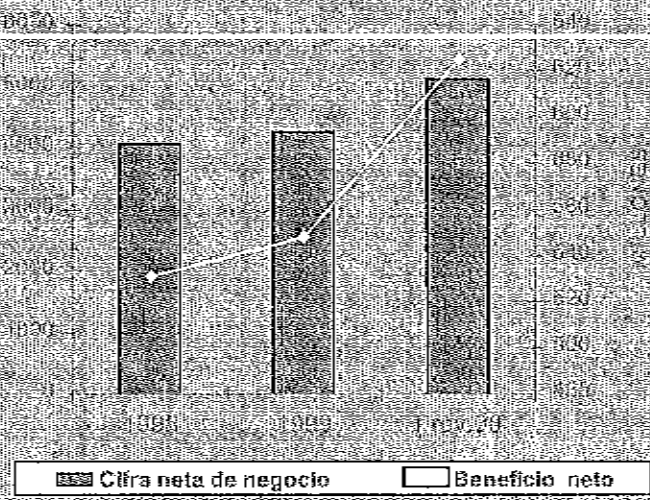
## Zeltia: Hechos relevantes del año 2000

- **Compra del 30% de PharmaMar (Permuta de Acciones) incrementando la participación hasta el 99,1%**
- **Entrada en el IBEX-35 (3/07/00):**
  - **Ponderación: 0,98 %**
  - **Capitalización Bursatil aprox. 600.000 Mill. de ptas**
- **Completada la mayor ampliación de capital hecha por una empresa de biotecnología de UE:**
  - **Finalizada el 3/07/00**
  - **"Green Shoe" ejercitado el 4/08/00**
  - **Se colocaron 48.320 Mill. de ptas**
  - **36.742 Mill. de ptas fueron ingresados en la compañía (el resto fue O.P.V.)**
  - **Fue aprox. 2,5 veces sobresuscrita**
- **Aprobado un desdoblamiento ("split") 4 X 1 ejecutado el 8/09/00**

## Principales Magnitudes (datos consolidados en Mill. Ptas)

	1998	1999	Jun.00	Previsión Dic.00
<b>Ventas</b>	6.421	7.974	4.814	9.539
<b>Ingresos totales</b>	7.563	10.302	6.530	12.794
<b>Resultados Ordinarios</b>				
	638	722	639	858
<b>Resultados antes de impuestos</b>	686	1.752	2.191	2.495
<b>Resultado atribuido a la dominante</b>	584	1.609	1.937	2.101
<b>Activo Neto</b>	16.401	21.223	26.286	57.000
<b>Fondos Propios</b>	10.430	11.559	16.270	52.176
<b>Capital Social</b>	1.578	1.518	1.691	2.298
<b>Recursos dedicados a I + D</b>	1.068	2.228	1.444	3.155

# LAS COMPAÑÍAS DEL GRUPO EN CIFRAS



# Mercado mundial de tratamiento contra el cáncer

Quimioterapia  
41%

Otros tratamientos  
36%

Hormonoterapia  
23%

- El mercado va a evolucionar desde \$17,4 millardos en 1999 hasta \$23,3 millardos en el año 2004
- El mercado de quimioterapia es el que experimenta el mayor crecimiento dentro del segmento del mercado del cáncer
- Los fármacos más novedosos en el tratamiento del cáncer son de origen natural

Fuente: Data Monitor

# Investigación

- Avanzado programa de I+D
- 20.000 muestras de organismos marinos
- 15 nuevos compuestos en avanzado estado de desarrollo
- 100+ nuevas entidades químicas
- Amplia red de colaboradores científicos

Consejo Superior de Investigaciones Científicas (España)

Cancer Research and Treatment (Canterbury, UK)

European Org. for Research and Treatment of Cancer (Milano)

Univ. de Gijón (España)

Instituto Cajal (España)

India New Institute for Pharmacological Research (India)

Univ. de Jeddah (Arabia)

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (USA)

Novartis Research Institute (Basel, Switzerland)

Novartis Research Institute (Sunnyvale)

Regina Elena Hospital (Spain)

St. Mary's Univ. (Canada)

Univ. of Girona (Spain)

Univ. of Padova at Miraflores (Belgium)

Univ. Autónoma Madrid (España)

Univ. Barcelona (España)

Univ. of Canterbury at New Zealand

Univ. de Valladolid (Spain)

Univ. Zaragoza de Zaragoza (España)

Zhao Univ. (China)

# Desarrollo clínico

## COMERCIALIZACION

eficacia a gran escala  
comparación con otras terapias

### FASE CLINICA III

eficacia / seguridad  
selección indicación terapéutica

### FASE CLINICA II

dosis / esquema aplicación  
máxima dosis tolerable  
toxicidad / farmacocinética

### FASE CLINICA I

toxicidad / farmacocinética  
formulación / estabilidad  
estudios biológicos

### PRECLINICA

screening  
secundario

patentes  
elucidación estructural  
aislamiento / purificación  
screening primario  
recolección / taxonomía

recolección  
fermentación  
acuicultura  
síntesis

### DESCUBRIMIENTO

ET-743

Aplidina

Kahalalido - F  
ES -285  
Tiocoralina

Crambescidinas  
Isohomohalichondrinas  
Variolinas  
Lamellarinas  
Trunkamidas  
Otros



Zeltia

# ET-743 una nueva clase de antitumorales

Origen: *Ecteinascidia turbinata*,  
Tunicado

Estatus:

- Fase II
- Pacientes tratados: >750 en más de >30 hospitales (EEUU y UE)
- Registro por procedimiento acelerado planeado

Perfil del fármaco:

- Compuesto con amplio espectro anti-tumoral
- Eficacia en Sarcomas y Cáncer de Mama (Fase II)
- Buen perfil de seguridad
- Posible utilización en terapia de combinación

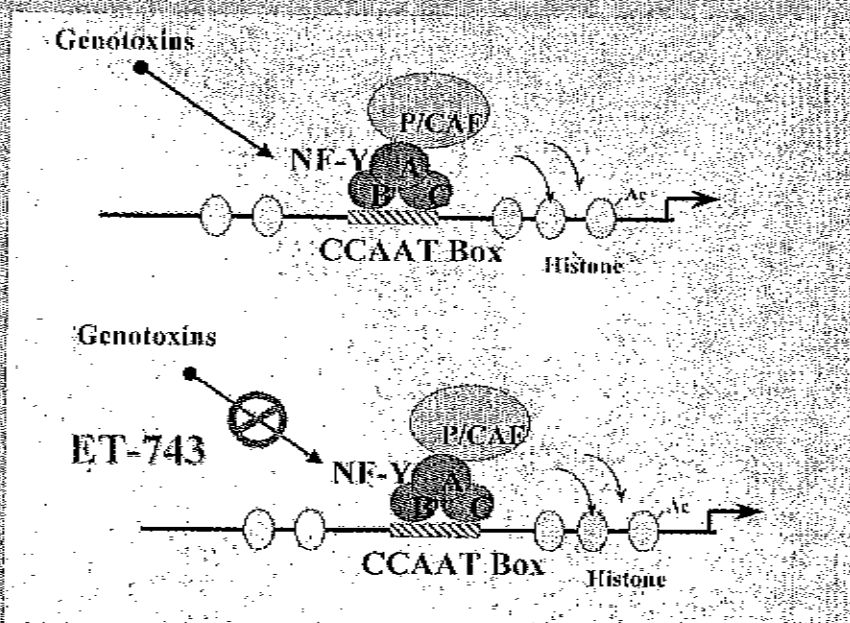
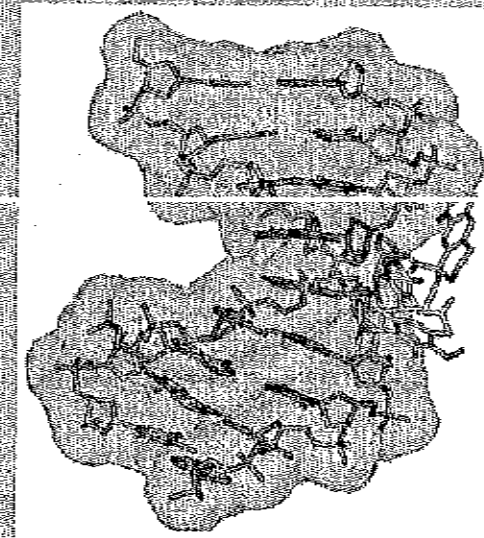
Fecha de lanzamiento esperada: 2002 en UE

  
**Zeltia**



# ET-743 mecanismo de acción singular\*

- Citotóxico
- Se une al ADN (surco menor)



- Inhibe la inducción del gen MDR1 (responsable de la resistencia a fármacos) actuando a nivel del factor de transcripción NFY (*Jin et al., PNAS, 97, 2000*)
- Actúa también de forma coordinada con el factor de transcripción Sp1 (*Medicinal Chemistry - en prensa*)

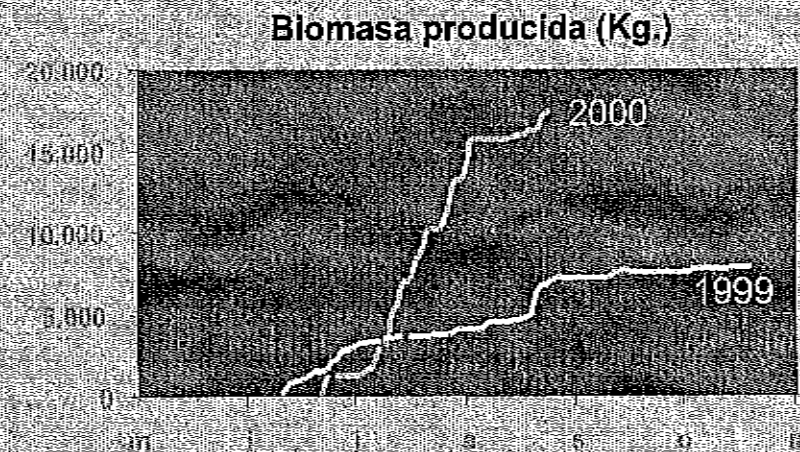
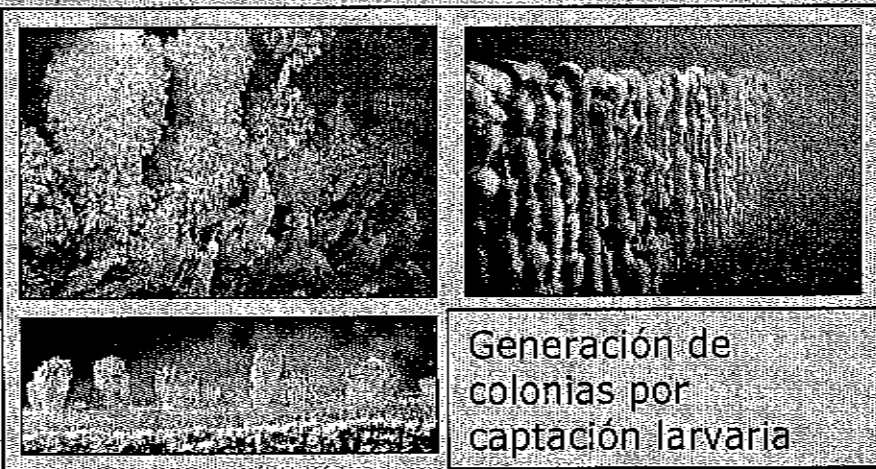
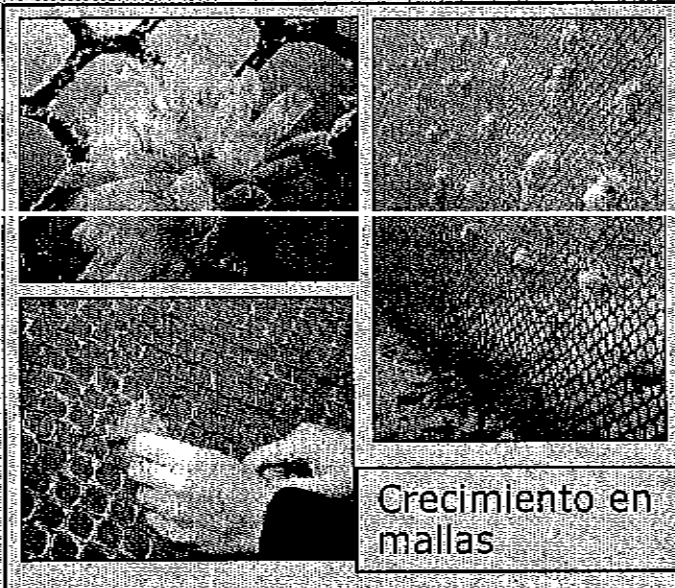
\* en investigación



# Tipos de Sarcomas

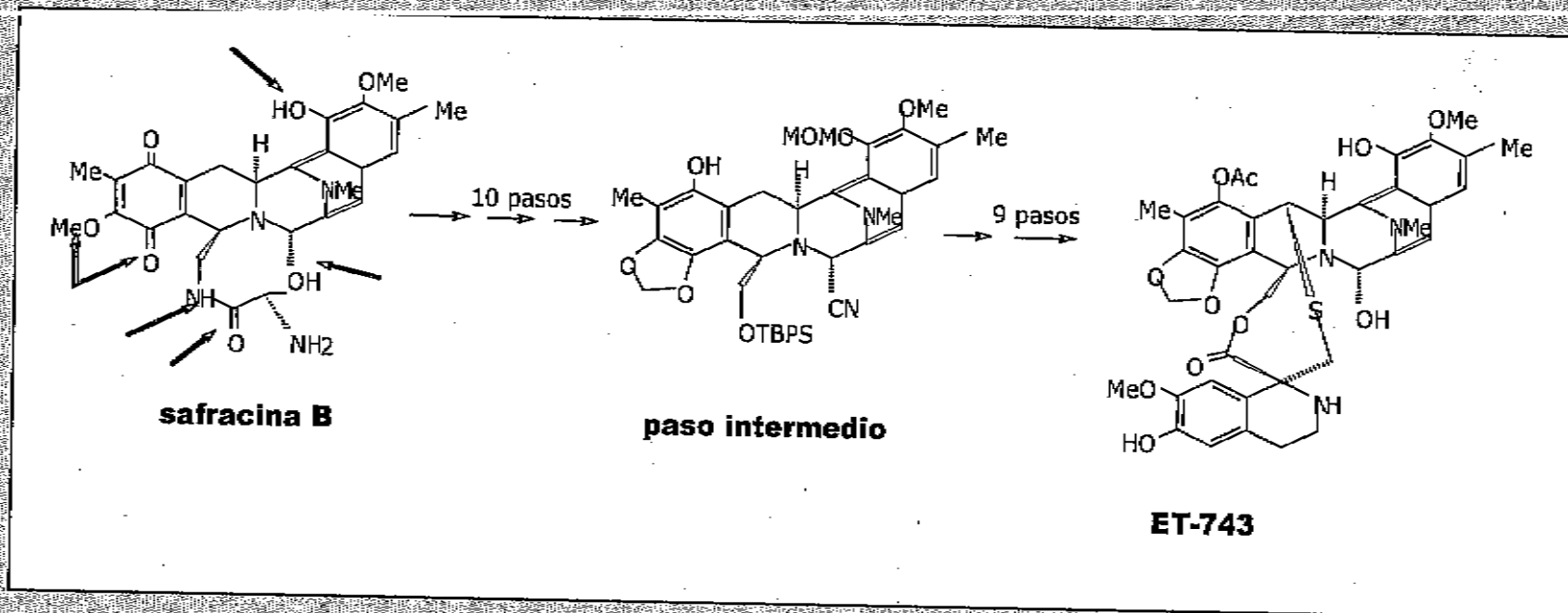
- **Aproximadamente el 1% de los tumores malignos en adultos**
- **Diferentes tipos histológicos:**
  - hystiocitoma fibroso maligno
  - sarcoma sinovial
  - leiomyosarcoma
  - fibrosarcoma
  - dermatofibrosarcoma protuberans
  - liposarcoma
  - schwannoma maligno
  - angiosarcoma
  - chondrosarcoma extraskeletal
  - sarcoma epiteliode
  - hemangiopericytoma maligno
  - hemangioendotelioma maligno
  - sarcoma de tejido blando alveolar
  - sarcoma de células claras
  - NOS sarcoma
  - otros

# Desarrollo tecnología producción



# Hemisíntesis de Et-743

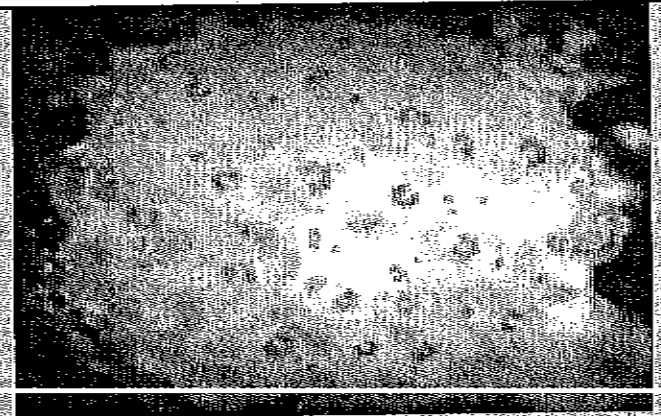
Síntesis a partir de SAFRACINA B



Reducción en el número de pasos de síntesis de 45 a 21

# Aplidina: un nuevo agente con propiedades antiangiogénicas

Origen: *Aplidium albicans*, Tunicado



Estatus:

- Terminando Fase I, seleccionado para Fase II
- Pacientes tratados : >130 en 7 hospitales en EEUU, UE y Canadá

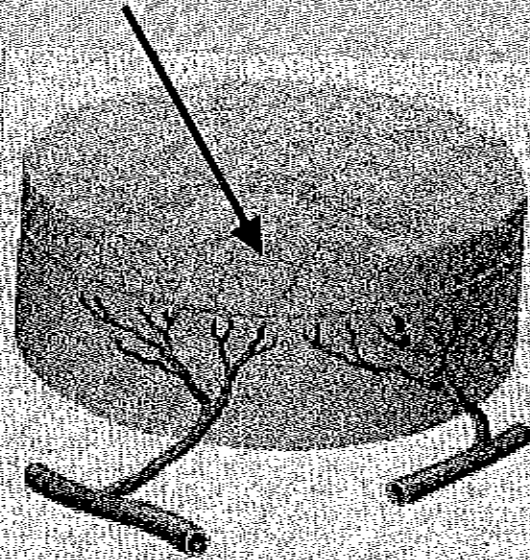
Perfil del fármaco:

- Compuesto con un amplio espectro anti-tumoral
- Antiangiogénico en modelos experimentales
- Actividad en Fase I en Cáncer Colorectal, Melanoma, Linfomas No-Hodgkin, Cáncer medular de Tiroides y Renal
- Buen perfil de seguridad

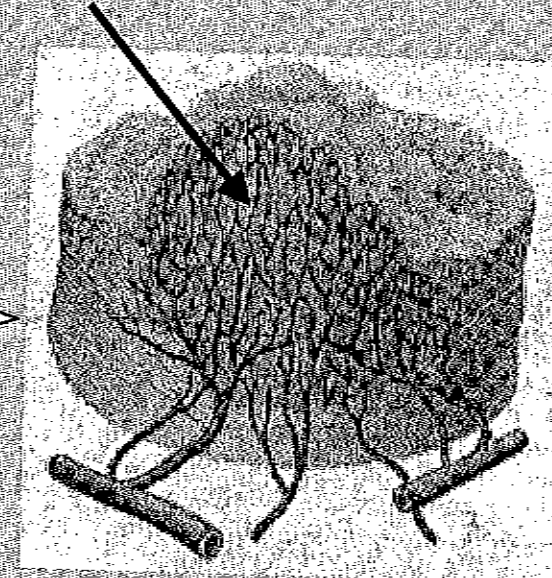
# Aplidina: mecanismo de acción\*

- La **Aplidina** inhibe la secreción de **VEGF** (*factor de crecimiento del endotelio vascular*) y la síntesis de su receptor **Flt-1**
- Tanto **VEGF** como **Flt1** son fundamentales en la **angiogénesis** (*vascularización*), factor clave en el crecimiento de los tumores (*Marchini et al., AACR, 2000; Brogгинi et al., en prensa 2000*)
- La **Aplidina** se ha descrito que actúa sobre la proteína **palmitil tioesterasa** (*Meng et al., Biochemistry, 37 (1998) 10.488*)

**Tumor inicial**



**Tumor vascularizado**



Modificado de Folkman, J, *Sci. Am.*, 275, 116, 1996  
\* en Investigación





## ET-743 y Aplidina - Centros e Investigadores

PAIS	CENTRO	INVESTIGADOR
Bélgica	UZ Gasthuisberg, Leuven	Prof. Van Oosterom
	Institut Jules Bordet, Brussels	Dr. Piccart
	Universitair Antwerpen, Edgem	Prof. Vermorken
Canadá	Regional Cancer Centre, Ottawa	Dr. Maroun
	Centre Hospitalier Université, Montreal	Dr. Belanger
Francia	Hôpital Paul Brousse, Villejuif	Prof. Misset
	Centre René Huguenin, Saint Cloud	Dr. Turpin
	Institut Gustave-Roussy, Villejuif	Prof. Armand Dr. LeCesne Dr. Zelek
	Centre Léon Bérard, Lyon	Dr. Blay
	Hôpital Saint Louis, Paris	Dr. Cottu
	Centre René Gauducheau, Nantes	Dr. Fumoleau
	Centre Oscar Lambret, Lille	Dr. Bonneterre
	Institut Bergonié, Bordeaux	Dr. Ravaut
Alemania	Medizinische Klinik, Nürnberg	Dr. Brunsch
	Medizinische Hochschule, Hannover	Prof. Schöffsky



**Zeltia**

## ET-743 y Aplidina - Centros e Investigadores (cont.)

Italia	Centro di Riferimento Oncologico, Aviano	Dr. Frustaci
	Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna	Dr. Picci
	Istituto Ricerca Cura Cancro, Candiolo	Dr. Aglietta
	Istituto Europeo di Oncologia, Milan	Dr. Peccatori Dr. De Braud
	Istituto Nazionale dei Tumori, Milan	Dr. Gianni-Dr. Casa
Holanda	Free University Hospital, Amsterdam	Prof. Hoekman Dr. Giaccone
	Rotterdam Cancer Institute, Rotterdam	Prof. Verweij
	Netherlands Cancer Institute, Amsterdam	Dr. Schellens Prof. Rodenhuis
Noruega	Norwegian Radium Hospital, Oslo	Dr. Aarndal
España	Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat	Dr. Germa
	Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid	Dr. Cortés-Funes
	Hospital Vall d'Hebron, Barcelona	Dr. Baselga
	Instituto Valenciano de Oncología, Valencia	Dr. Poveda
	Hospital General de Asturias, Oviedo	Dr. Buesa
	Hospital Sant Pau i la Santa Creu	Dr. López-Pousa
	Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona	Dr. Rosell
	Hospital Puerta de Hierro, Madrid	Dra. España
	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander	Dr. Rivera



Zeltia

**ET-743 y Aplidina - Centros e Investigadores, (cont.)**

Suiza	Ospedale San Giovanni, Bellinzona	Dr. Sessa
	Centre Pluridisciplinaire d'Oncologie, Lausanne	Dr. Bauer
	Beatson Oncology Center, Glasgow	Dr. Twelves
	Western General Hospital, Edinburgh	Prof. Smyth
Reino Unido	Royal Marsden Hospital, London	Dr. Judson
	Weston Park Hospital, Sheffield	Dr. Lortgan
	Christie Hospital, Manchester	Dr. Radford
E.E.U.U.	Cancer Therapy Research Center, San Antonio	Dr. Rowinsky
	Massachusetts General Hospital, Boston	Prof. Chabner
		Dr. Seiden
		Dr. Harmon Dr. Ryan
	Dana Farber Cancer Institute, Boston	Dr. Demetri Dr. Vasconcelles
	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York	Dr. Maki
Dr. Gorlick		
Health Sciences Center Arizona, Tucson	Dr. Bagatell	
	Dr. Hallum	

# Nuevos candidatos en desarrollo pre-clínico

Autorización para ensayos clínicos  
(IND, CTX, PEI)

## Fase pre-clínica

Toxicología

Farmacocinética

Formulación

Estabilidad

Estudios biológicos avanzados

→ **ES-285**

→ **Tiocoralina**

→ **Isohomoh. B**

→ **Lamelarinas**

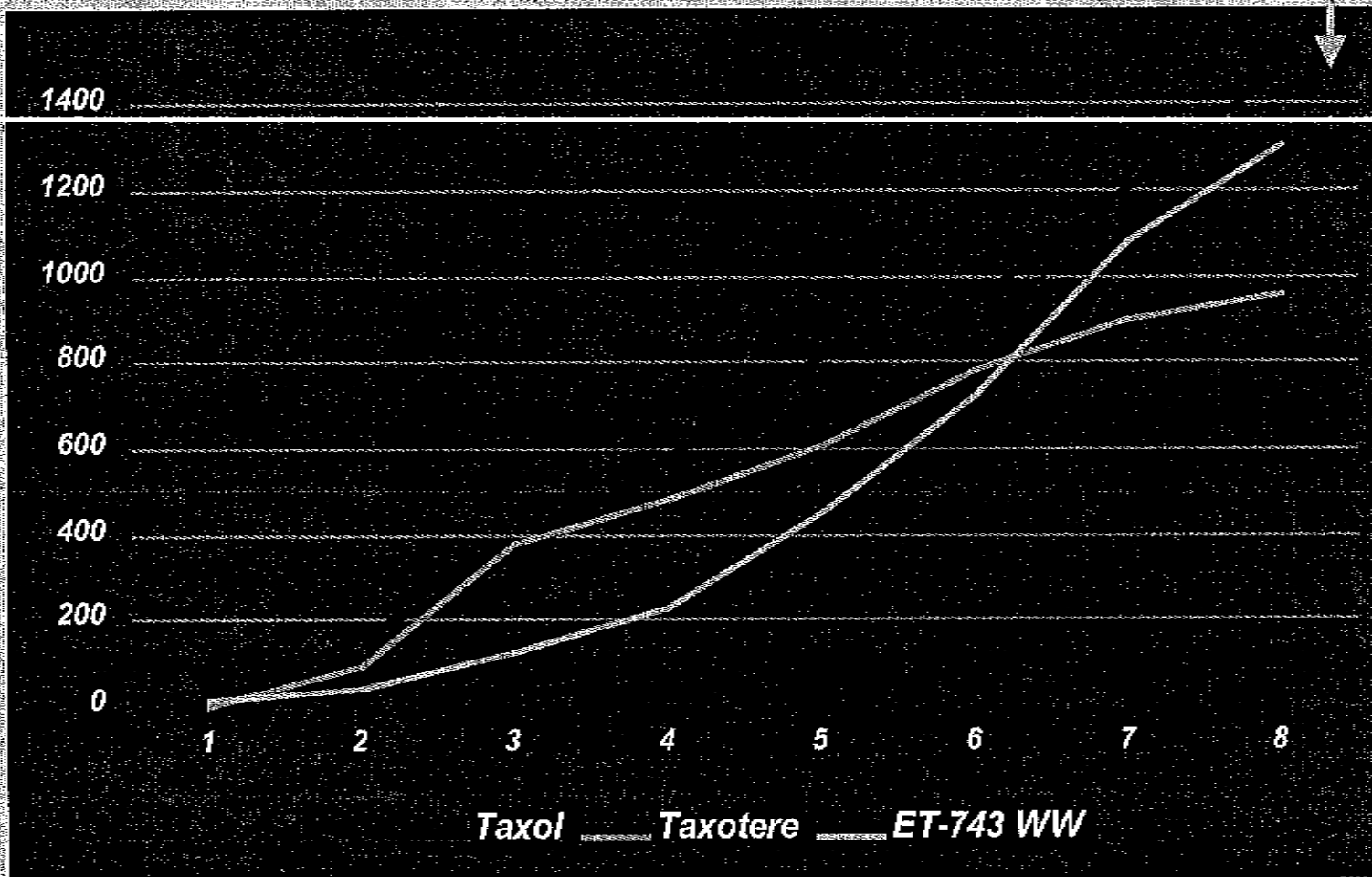
# Plan de registro y comercialización

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
<b>Indicaciones ET-743:</b>			Sarcoma 2 <sup>a</sup>	Sarcoma 1 <sup>a</sup>					
				Mama 2 <sup>a</sup>					
					Mama 1 <sup>a</sup>				
					Pulmón 2 <sup>a</sup>				
								Pulmón 1 <sup>a</sup>	
							Ovario 2 <sup>a</sup>		
<b>Indicaciones Aplidina :</b>					Renal y Tiroides				
							Colorectal 2 <sup>a</sup>		
								Melanoma	
								LNH	
<b>Indicaciones Kahalalido-F:</b>							Próstata		

# ET-743 evolución de ventas (Mill. \$)

## análisis

Pick Sales



  
**Zeltia**

## Estrategia de PharmaMar

- Convertirse en una compañía farmacéutica integral con desarrollo de su propia estructura de marketing y ventas en Europa - concesión de licencias para el resto del mundo
- Desarrollo clínico centrado en los principales tipos de tumores, tumores sin tratamiento médico satisfactorio y registro acelerado cuando sea posible
- Asegurar el continuo flujo de productos procedentes de I+D: lanzamiento de un nuevo fármaco/indicación cada dos años
- Combinar la experiencia propia en fabricación con la subcontratación de terceros
- Sólida cobertura de patentes

## Actividad en Congresos- 2000

- **ESMO: European Society for Medical Oncology**  
**Hamburgo del 13 al 17 de Octubre del 2000**  
<http://www.esmo.org>
- **NCI/AACR/EORTC**  
**Amsterdam del 7 al 10 de Noviembre del 2000**  
<http://www.nddo.nl>



# Zeltia reafirma el potencial del mar como fuente medicinal para el Siglo XXI

- Zeltia es una compañía farmacéutica **singular** con 2 productos potenciales "blockbuster" en fase clínica
- **Líder y pionera** en el descubrimiento y desarrollo de nuevos productos anticancerosos de origen marino
- El primer **lanzamiento** se prevé para el **2002**
- Un **tercer** producto entrando en fase clínica este año y un **cuarto** candidato para el 2001
- Compuestos con un **novedoso y único mecanismo de acción\***

\* en investigación

  
**Zeltia**