



Zeltia

Marzo de 2001



Zeltia

- **Importante presencia en los sectores farmacéutico y químico español desde hace más de 60 años**
- **Cotiza en el mercado continuo - IBEX 35**
- **Capitalización bursátil de aprox. E3 millones**

PharmaMar	99%	1986	Desarrollo de fármacos derivados del mar
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: >50%</i>
Pharma Gen	97%	1990	Biología: análisis de ADN
Inversiones			División inmobiliaria (100%) Banco Guipuzcoano (3,0%) Pescanova (1,7%)

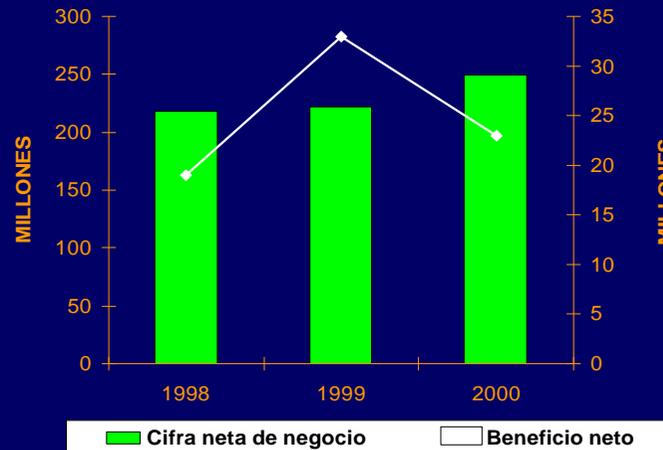
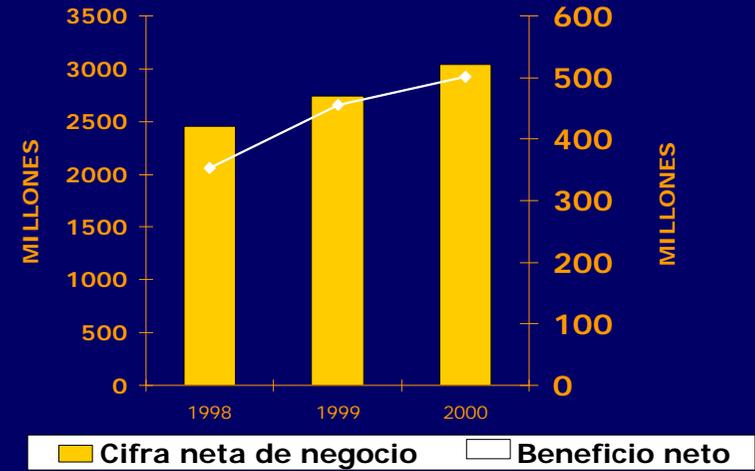
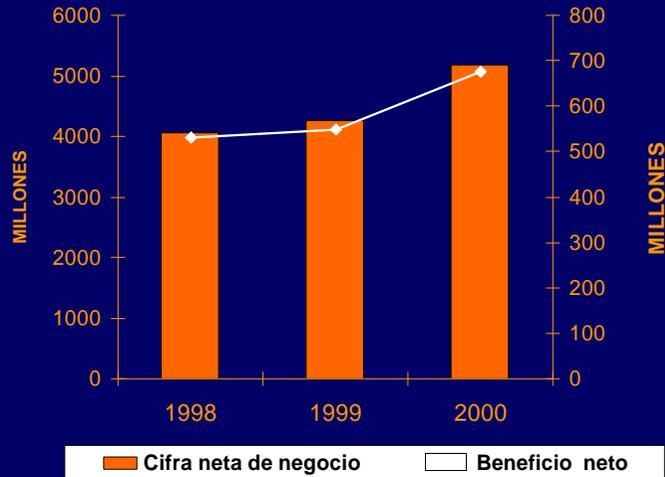
Zeltia: Hechos relevantes del año 2000

- **Compra del 30% de PharmaMar (permuta de acciones) incrementando la participación hasta el 99,1%**
- **Entrada en el IBEX-35 (3/07/00):**
 - **Ponderación: aprox. 1 %**
 - **Capitalización Bursatil aprox. 500.000 Mill. De ptas**
- **Completada la mayor ampliación de capital hecha por una empresa de biotecnología de UE:**
 - **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**
- **Aprobada una ampliación de capital liberada 1 x 4**
- **Revalorización anual del 255,71%**
- **Incremento de beneficios del 31%**

Principales Magnitudes (datos consolidados en Mill. Ptas)

	1998	1999	2000
Ventas	6.421	7.974	9.269
Ingresos totales	7.563	10.302	12.904
Resultados Ordinarios	638	722	1.321
Resultados antes de impuestos	686	1.752	2.885
Resultado atribuido a la dominante	584	1.609	2.115
Activo Neto	16.401	21.223	58.981
Fondos Propios	10.430	11.559	52.618
Capital Social	1.578	1.518	1.329
Recursos dedicados a I + D	1.068	2.228	3.344

LAS COMPAÑIAS DEL GRUPO EN CIFRAS



El mar como fuente de nuevos fármacos contra el cáncer



"La naturaleza ha distribuido medicinas por todas partes" *Plinio el Viejo - 77 d.C*




Zeltia

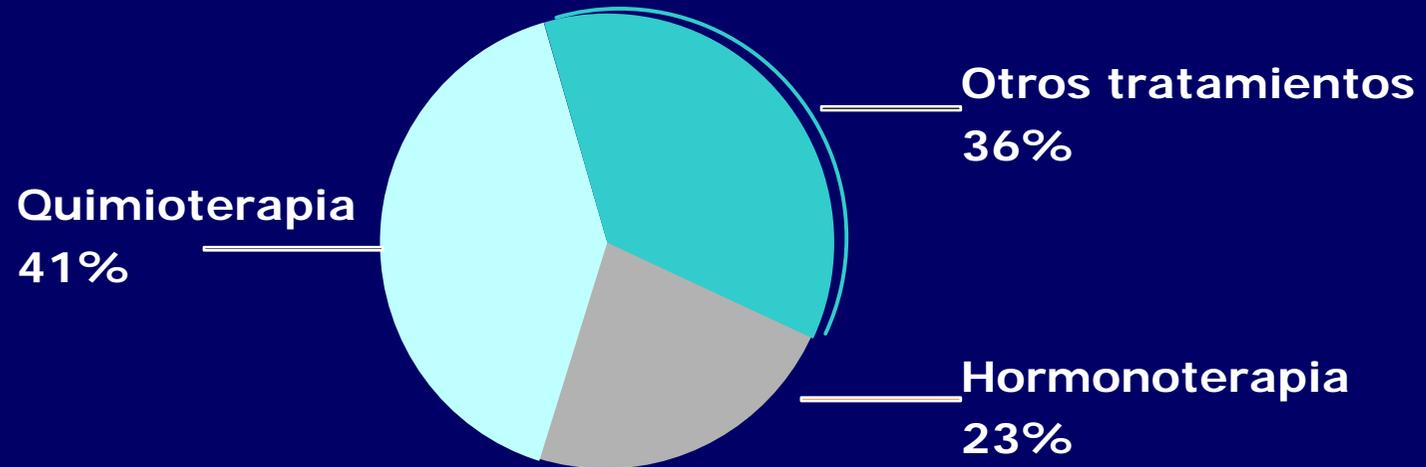




La naturaleza, además de proporcionarnos la base de medicinas como la **Penicilina** (del hongo *Penicillium chrysogenum*) o la **Aspirina** (de la corteza del Sauce), también nos ha proporcionado las bases de los mejores tratamientos contra el cáncer:

Compuesto	Procedencia
Paclitaxel (TAXOL)	Raíces del arbusto <i>Taxus brevifolia</i>
Vincristina (ONCOVIN)	Hojas de la planta <i>Vinca rosea</i>
Irinotecan o CPT-11 (CAMPTOSAR)	Hojas de la planta <i>Capitoteca acuminata</i>
Etoposido (VEPESID)	Raíces de la planta <i>Podophyllum peltatum</i>
Doxorubicina (ADRIAMICINA)	Bacteria <i>Streptomyces peucetius</i>
Bleomicina (BLEMOXANE)	Bacteria <i>Streptomyces verticillius</i>
Mitomicina C (MUTAMYCIN)	Bacteria <i>Streptomyces caespitosus</i>

Mercado mundial de tratamiento contra el cáncer



- 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
- 22.000 muestras de organismos marinos
- 15 nuevos compuestos en avanzado estado de desarrollo
- 80+ nuevas entidades químicas
- Amplia red de colaboradores científicos

➤ Consejo Superior Investigaciones científicas (España)

➤ Cancer Research and Treatment of Cancer (EEUU)

➤ European Org. Research and Treatment of Cancer (Holanda)

➤ Harvard Univ. (EEUU)

➤ Instituto Biomar (España)

➤ Mario Negri Institute for Pharmacological Research (Italia)

➤ Mayo Clinic (EEUU)

➤ Memorial Sloan Kettering Cancer Center (EEUU)

➤ New Drug Development Office (Holanda)

➤ Ocean. Research Institute (Sudáfrica)

➤ Ospedale Cantonale (Suiza)

➤ Tel Aviv Univ. (Israel)

➤ Univ. of Illinois (EEUU)

➤ Univ. of Hawaii at Manoa (EEUU)

➤ Univ. Autónoma Madrid (España)

➤ Univ. Barcelona (España)

➤ Univ. of Canterbury (Nueva Zelanda)

➤ Univ. de Ryukius (Japón)

➤ Univ. Santiago de Compostela (España)

➤ Yale Univ. (EEUU)



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 recolección
elucidación estructural aislamiento / purificación fermentación
screening primario recolección / taxonomía acuicultura
síntesis
DESCUBRIMIENTO

ET-743

Aplidina

Kahalalido F

ES -285
Tiocoralina
Lamellarinas

Isohomohalichondrinas
Variolinas
Crambescidinas
Trunkamidas
Neolaulilamida
Otros

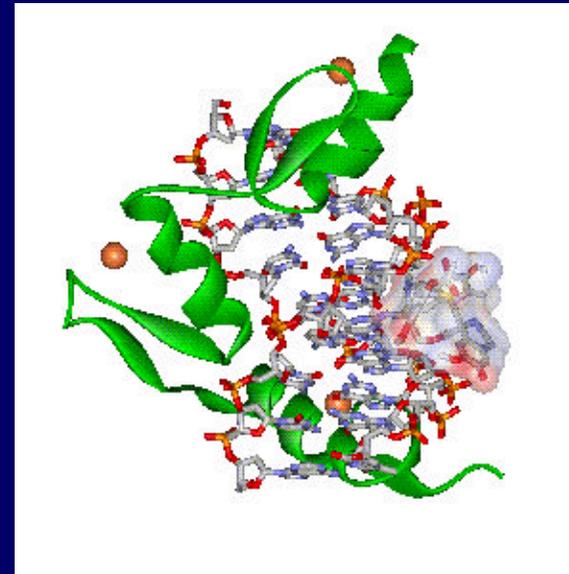
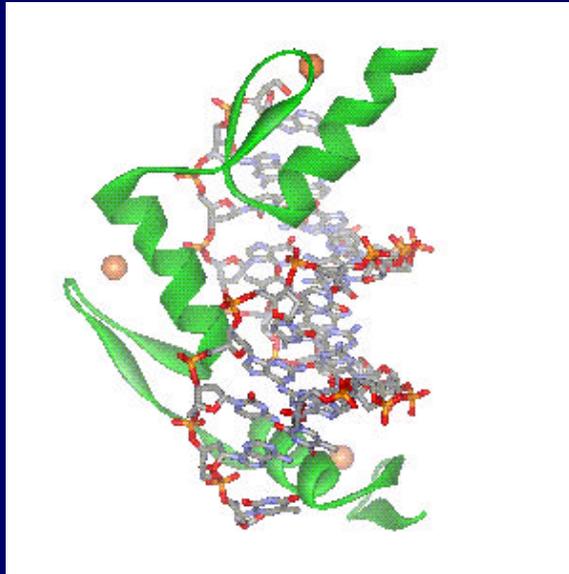
DESARROLLO CLÍNICO (Mayo96 – Feb'01)

	Nº Estudios Activos	Nº Países	Centros	Pacientes
Fase I ET-743	8	8	63	207
Fase II ET-743*	15	10	46	528
Compasivos ET-743		12	40	187
Fase I Aplidina	4	4	7	162
Phase I KF	1	1	1	4
				Total 1088

* 3 estudios en marcha

ET-743 mecanismo de acción único*

- Citotóxico
- Se une al ADN (surco menor)
- Interactúa con factores de transcripción
- Inhibe la inducción del gen MDR1 (responsable de la resistencia a fármacos) actuando a nivel de transcripción (*Jin et al., PNAS, 97, 2000*)
- Actúa también de forma coordinada con el factor de transcripción Sp1 (*J. Medicinal Chemistry, 2000*)



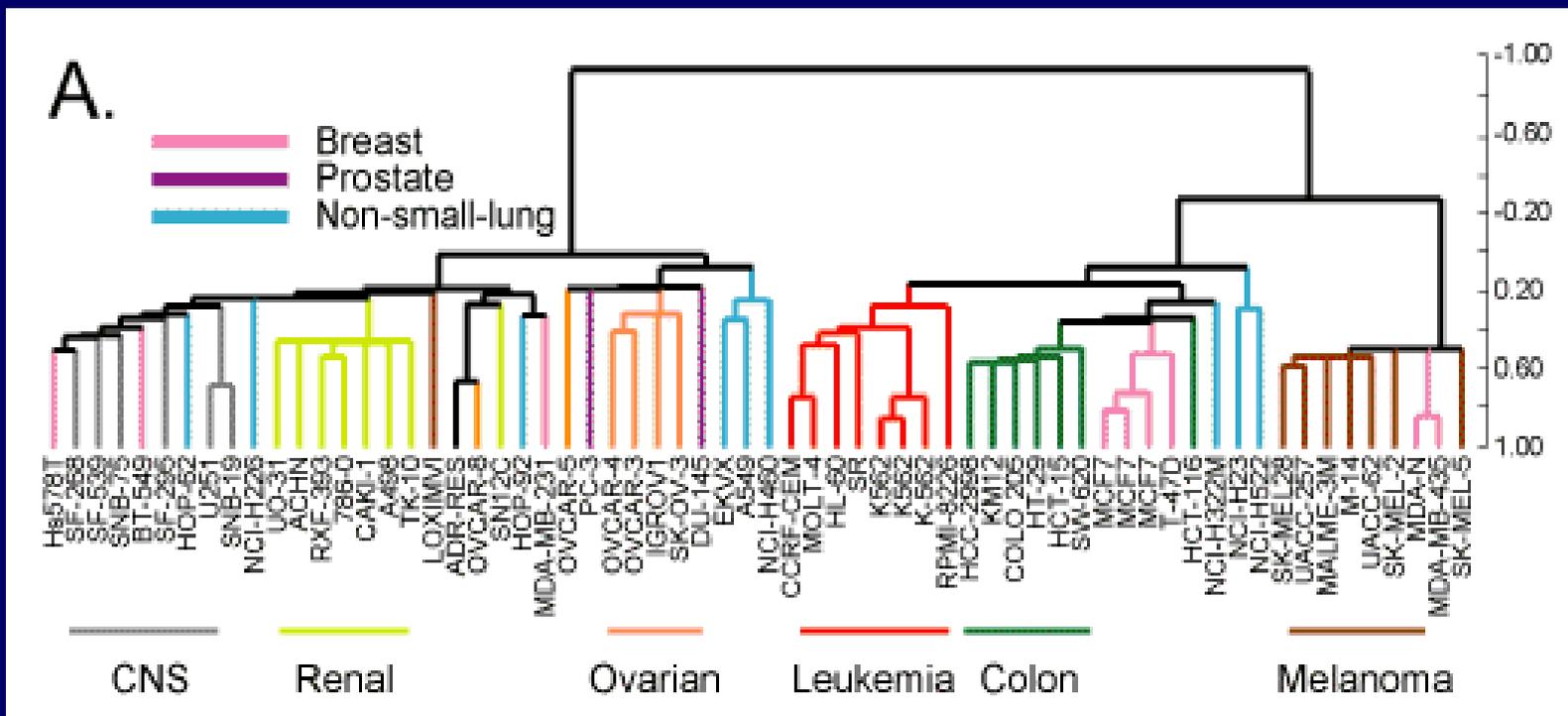
* en investigación



ET-743 Phase I - Respuestas

Esquema infusion	Dosis (mg/m ²)	Ciclos	Tipo de tumor	N° Tratam. Previos	Respuesta	Periodo hasta progresión
1h	585	10	Melanoma	-	pCR	29+
3h	1500	10	Leiomyosarcoma	1	CR	12
	1650	17	Colon stromal sarcoma	1	PR	13+
	1650	5+	Gastric stromal sarcoma	1	MR	4+
24h	1500	5	Osteosarcoma	4	PR	2
	1500	12	Liposarcoma	2	PR	15+
	1800	3	Mama	2	PR	3
dx5	325x5	6	Leiomyosarcoma	1	MR (27%)	4
	325x5	7	Ovarian	7	MR + fall CA 125	6
72h	1200	6	Mesothelioma	1	MR (41%)	5
	1200	4	Ocular Melanoma	-	Mixed R	2

Tipos de expresión génica relacionados con los orígenes histológicos de las diferentes células cancerosas*



* Ross et al. Nature Genetics, vol 24, marzo 2000, pag 27

Tipos de Sarcomas de tejidos blandos

- 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 epitelioides
 - hemangiopericytoma maligno
 - hemangioendotelioma maligno
 - sarcoma de tejido blando alveolar
 - sarcoma de células claras
 - NOS sarcoma
 - otros



Programa Fase II STS : Numero de ciclos

Cumplimiento Tratamiento

Estudio	Pacien. /Ciclo	1C	2C	3C	4C	5C	6C	7C	>7C	Rango
ET-B-005-98	44/175	8	12	2	8	1	6	1	6	1 - 14
ET-B-008-98	53/183	8	21	6	3	4	2	5	4	1 - 10
ET-B-017-99	37/162	6	15	1	5	0	2	2	6	1 - 20



Comparación de la Toxicidad de ET-743 en Fase II con Doxorubicina

Parametro	ET-743	Doxorubicina
Neutropenia G4	14%	51%
Trombopenia G3-4	12%	9%
Neutropenia Febril	4.1%	19%
Nauseas G2-3	30%	47%
Vomitos G3-4	7%	7%
Estomatitis G2-4	0%	37%
Alopecia	0%	100%



ET-743 en Sarcomas Avanzados / Pretratados

- Datos de tres estudios pivotaes

18% reducción de tumor

57% detención progresión

27% sin progreso después 6 meses

40% supervivencia después 1 año

Programa ET-743 Fase II STS SIN PROGRESO DESPUES 6 MESES como indicador de beneficio clinico

	SP 3m.	SP 6m.	Superv. Med
1ª linea tratamiento con Antraciclinas	58-77%	38-56%	12-14 m.
ET-743 2ª linea	50%	29%	11,8 m.
ET-743 >2ª linea	50%	25%	8,1 m.
2ª linea agentes "activos"	44%	18%	7 m.
2ª linea agentes "inactivos"	<20%	<10%	@ 5 m.



Dr. G. Demetri presentación ESMO ET-743: resultados de Fase II en sarcomas (Estudio de EEUU)

- ET-743 es uno de los agentes mas activos estudiados en sarcoma en los últimos 25 años
- ET-743, un compuesto seguro y bien tolerado en pacientes con sarcomas de tejidos blandos, independientemente de las terapias que hayan recibido anteriormente
- Control de la enfermedad prolongado:
 - enfermedad estable durante varios meses
 - respuesta de larga duración

Resumen de G. Demetri, ESMO, Hamburgo 13-17 Oct. 2000

ET-743: evaluación clínica en cancer de mama*

- Disminución tumoral en el 27% de los pacientes
- Actividad biológica en 38% de los casos
- Actividad en pacientes resistentes a antraciclinas / taxanos
- Supervivencia global
 - 52% sobrevive más de un año
- Ausencia de toxicidad acumulada:
 - 42% ha recibido > 4 ciclos

* Pacientes con pre-tratamientos fuertes (promedio de seis tratamientos previos)

Programas clínicos con ET-743

- FASE II:

Mama - UE

Mama - EEUU

Melanoma

Colon

Ovario

Ca. Pulmón

Endometrio

- FASE I:

Pacientes Pediátricos - EEUU

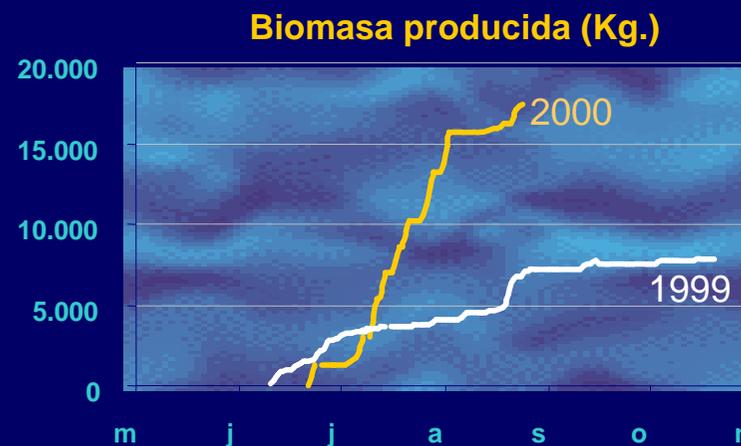
Semanal- EEUU

Pacientes con función hepática alterada

Estudios de combinación

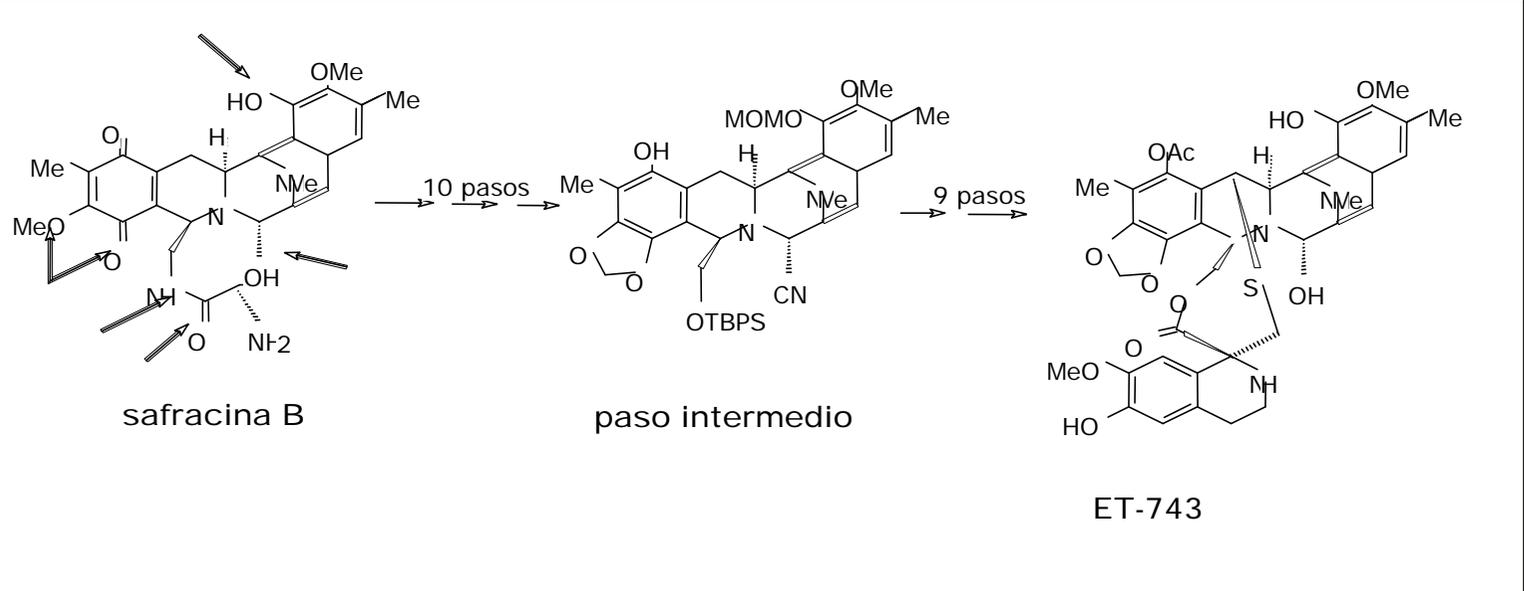


Desarrollo tecnología producción



Hemisíntesis de ET-743

Síntesis a partir de SAFRACINA B

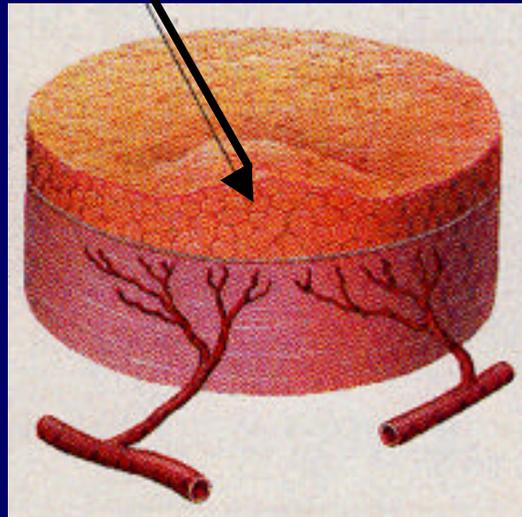


Reducción en el número de pasos de síntesis de 45 a 21

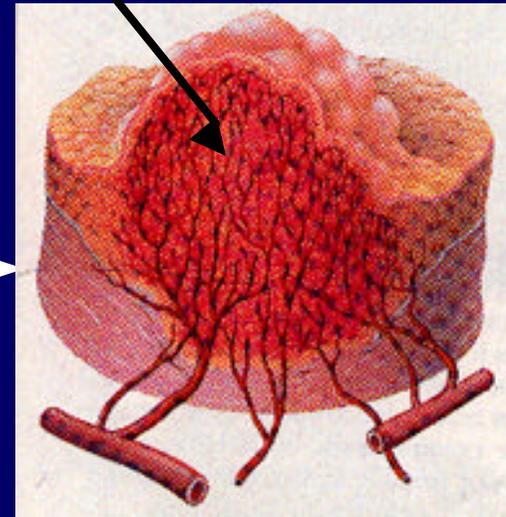
Aplidina: mecanismo de acción*

- 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; Brogini 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

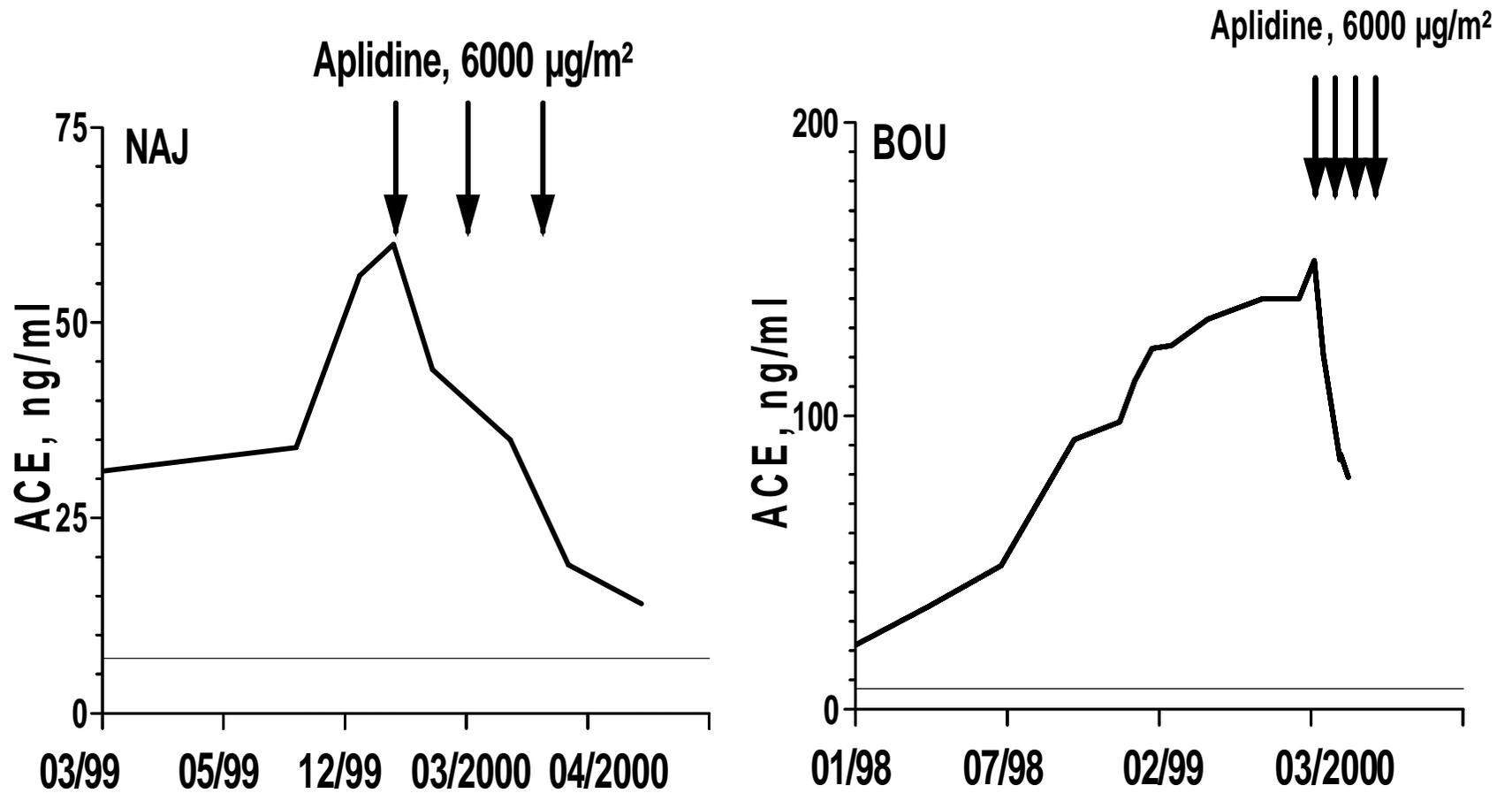


Modificado de Folkman, J, *Sci. Am.*, 275, 116, 1996

* en investigación

Aplidina

Actividad en Cáncer Medular de Tiroides : Niveles Cea



Aplidina: Evaluación clínica Fase I

- 162 pacientes tratados
- Dosis recomendada y esquema de tratamiento establecido
- Evidencia de actividad anti-tumoral en pacientes con tumores resistentes
- Perfil de seguridad:
 - no hay toxicidad hematológica
 - no hay toxicidad sobre organos
 - no hay alopecia
 - no mucositis
 - dolor muscular transitorio
- Apropiado para terapia de combinación



Aplidina: Fases II planeadas

Tumor	Comentarios
Renal	Remisiones objetivas (PR y MRs) en Fase I
Medular de Tiroides	Actividad biológica en 4/4 casos (Fase I)
Tumores Neuroendocrinos	Actividad en Fase I (2/2)
SCLC	Actividad en Fase I
NSCLC	MR (30%) evolucionando (Fase I)
NH Linfoma	Datos de actividad en Fase I
Colorectal	Datos de actividad en Fase I
ALL (Leucemia aguda linfoblástica)	Datos de preclínica
Páncreas	Datos de preclínica
Vejiga	Datos de preclínica

Pharma Mar – Programa Clínico



Belgica



Canadá



Francia



Alemania



Holanda



Italia



Noruega



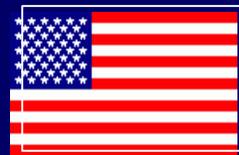
España



Suiza



Reino Unido



USA


Zeltia

ES-285: Muy potente contra tumores de crecimiento lento.



Origen: *Mactromeris polynyma*, Molusco (Hokkigai)

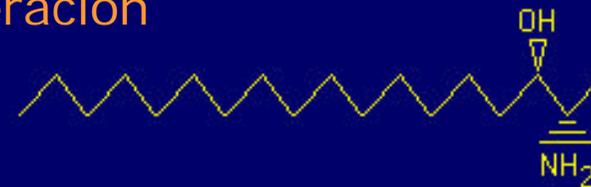
Estatus:

- Aprobación regulatoria para iniciar Fase I a finales de 2001.
- Fecha de lanzamiento esperada en 2008.

Perfil del fármaco:

- Indicación potencial: hepatomas, cáncer renal y de próstata.
- Mecanismo de acción: Inhibición del factor Rho-GTPasa, involucrado en proliferación celular*.

* en investigación



Nuevos candidatos en desarrollo pre-clínico

Autorización para ensayos clínicos
(IND, CTX, PEI)

Fase pre-clínica

Toxicología

Farmacocinética

Formulación

Estabilidad

Estudios biológicos avanzados

➔ Lamelarinas

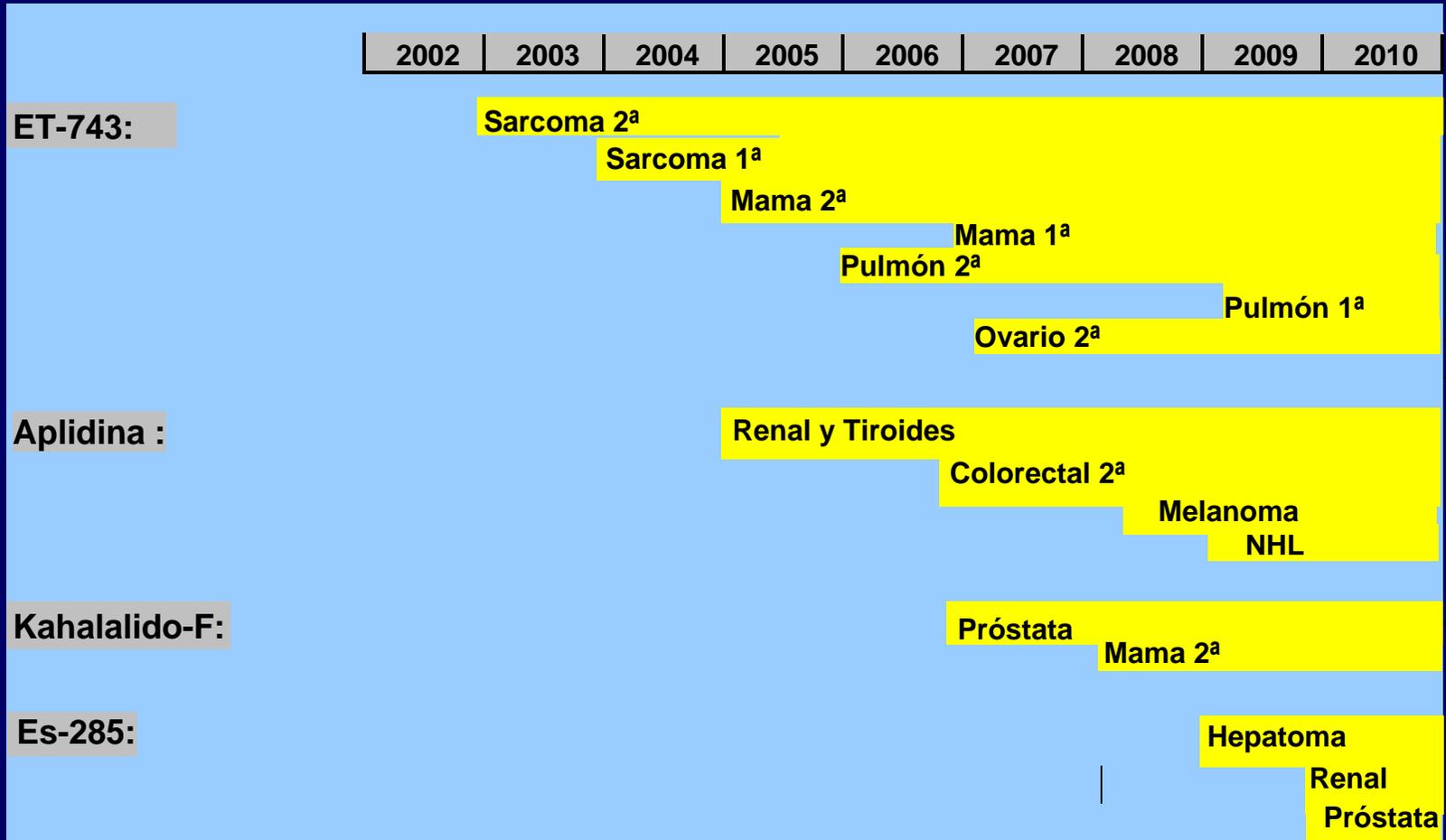
➔ Tiocoralina

➔ Isohomoh. B

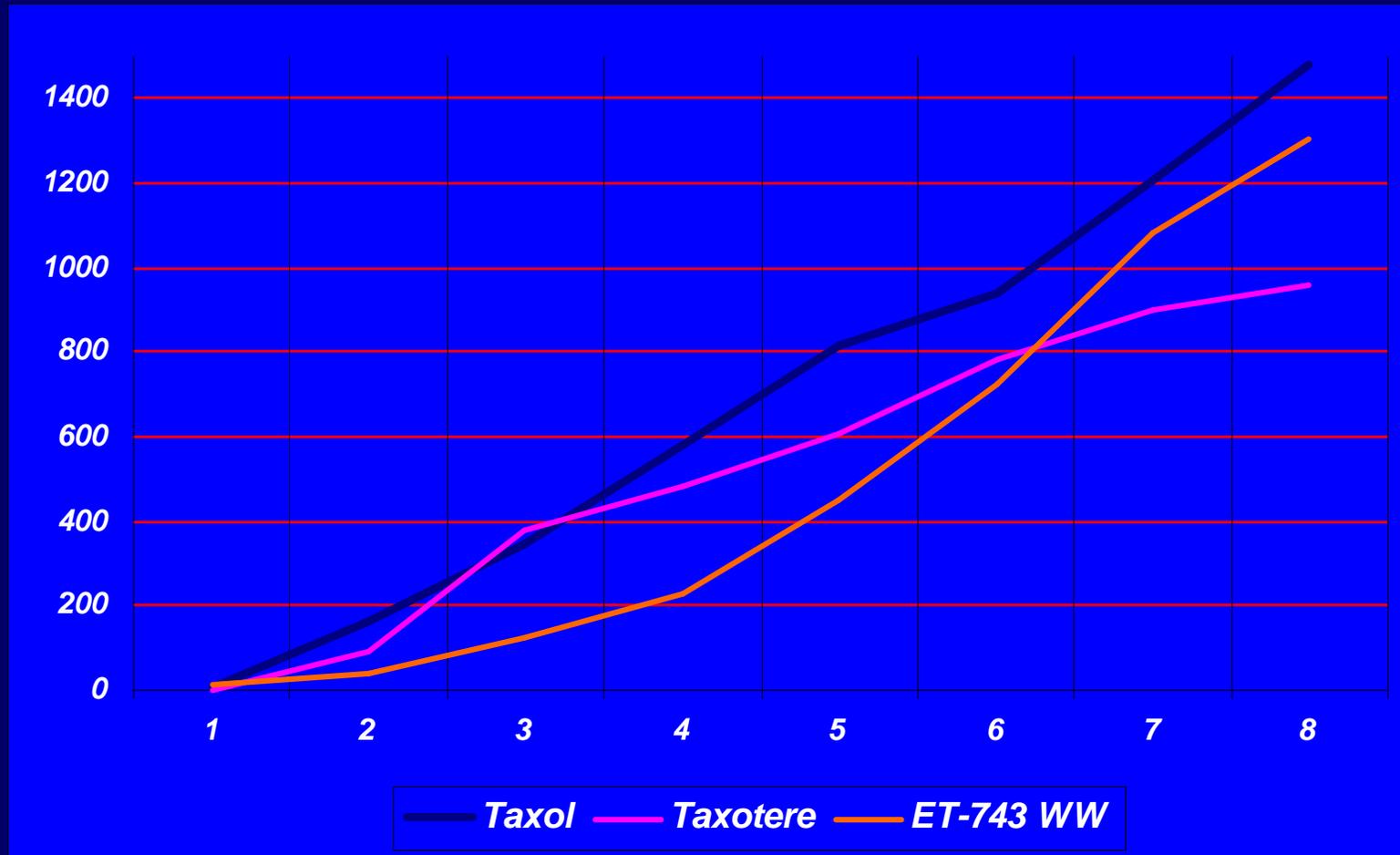
➔ Crambescidinas



Plan de registro y comercialización



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



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