

Zeltia, S.A.

Cuenta de resultados

1.999

1.998

Ingresos

Prestación de servicios	488.634	488.208
Financieros en empresas del grupo	1.061.213	850.899
Dividendo Xylazel, S.A.	176.000	131.500
Dividendo de Zeltia Belgique	624.271	500.000-
Dividendo Zelnova, S.A.	250.000	210.000
Otros Ing. Financieros compañías Grupo	10.942	9.399
Dividendos Asociadas	43.917	43.235
Otros Intereses e ingresos asimilados	10.944	19.122

Total Ingresos	1.604.708	1.401.464
-----------------------	------------------	------------------

Gastos

Gastos de explotación	512.970	467.728
Amortizaciones	124.465	123.926
Gastos financieros	216.875	209.094

Total Gastos	854.310	800.748
---------------------	----------------	----------------

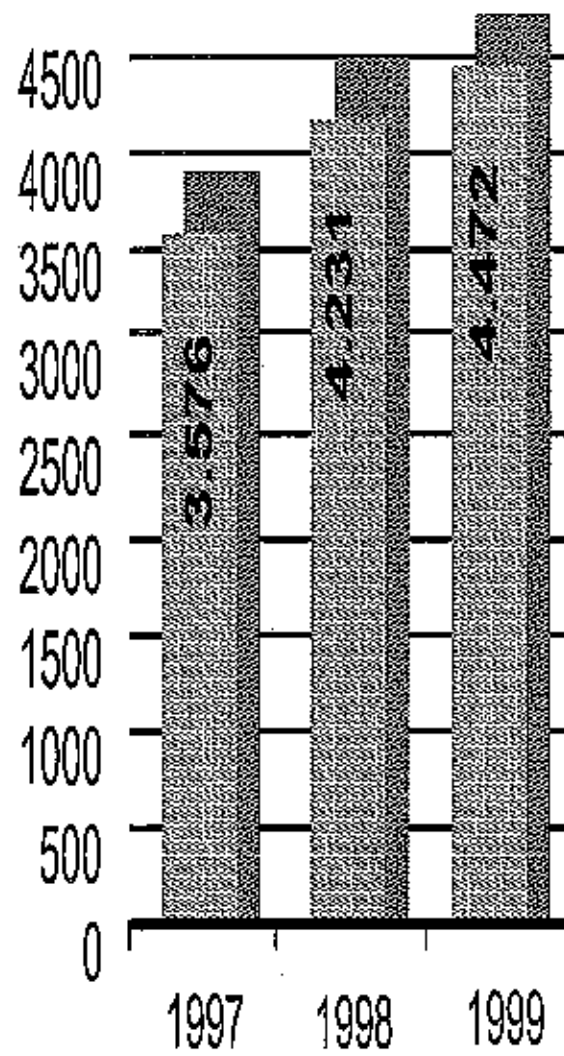
Resultado actividades ordinarias	750.398	600.716
Resultados extraordinarios	-218.139	-135.959
Resultados del ejercicio antes de impuestos	532.259	464.757
Impuesto de sociedades	-185.235	-109.189

Resultado después de impuestos	717.494	573.946
---------------------------------------	----------------	----------------

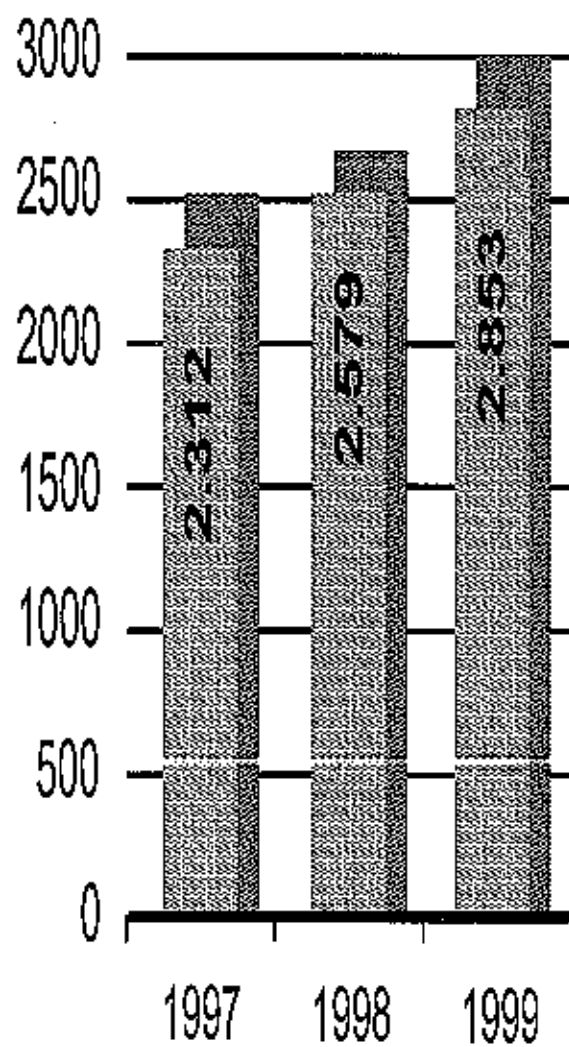


Ventas: Evolución 1997, 1998 y 1999 (millones de pesetas)

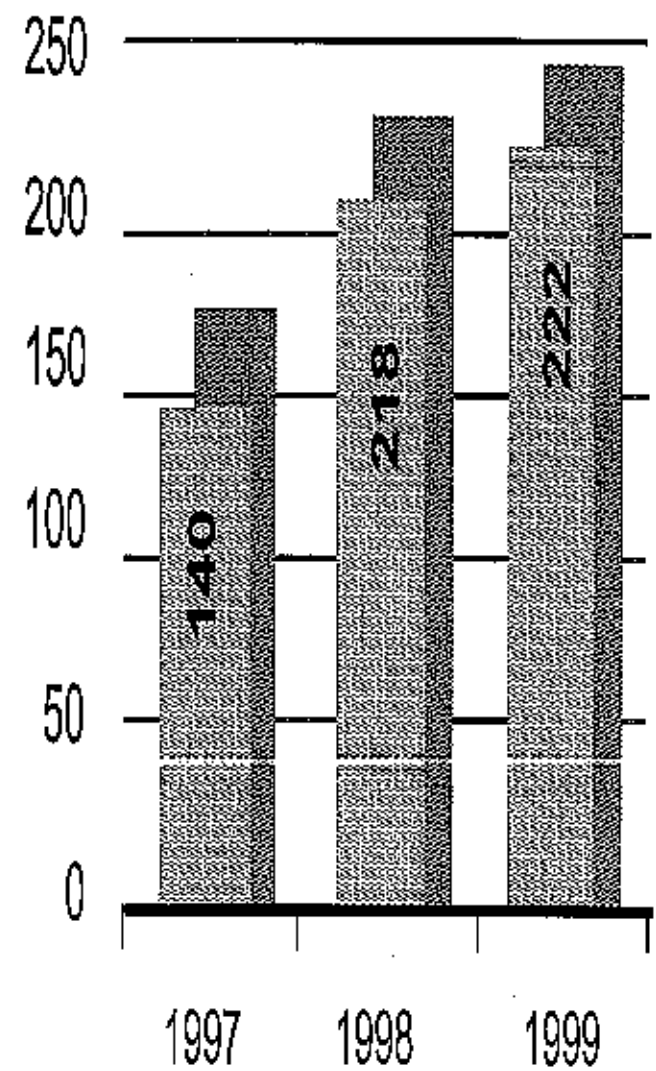
Zelnova



Xylazel



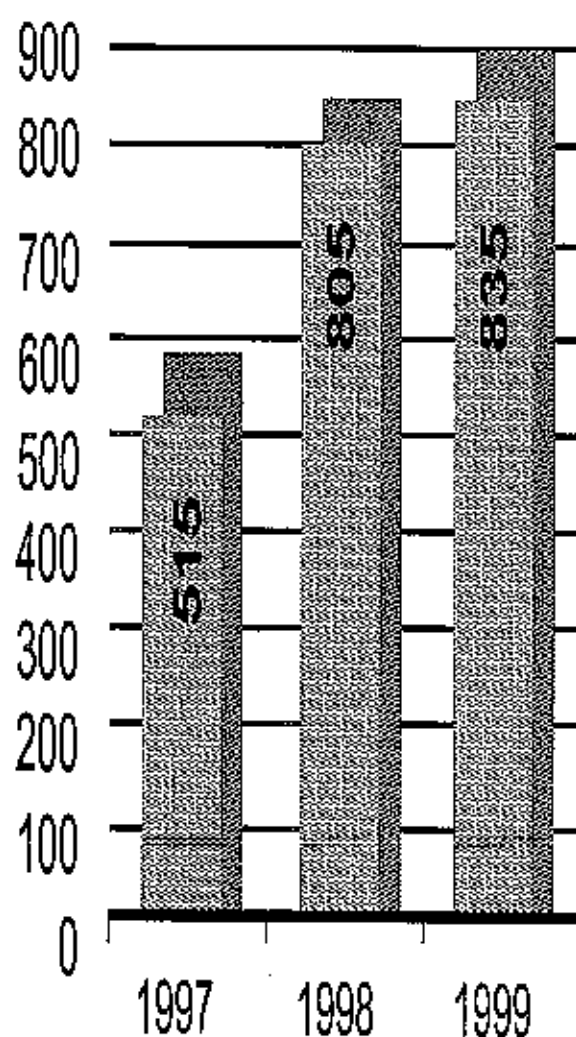
Pharma Gen



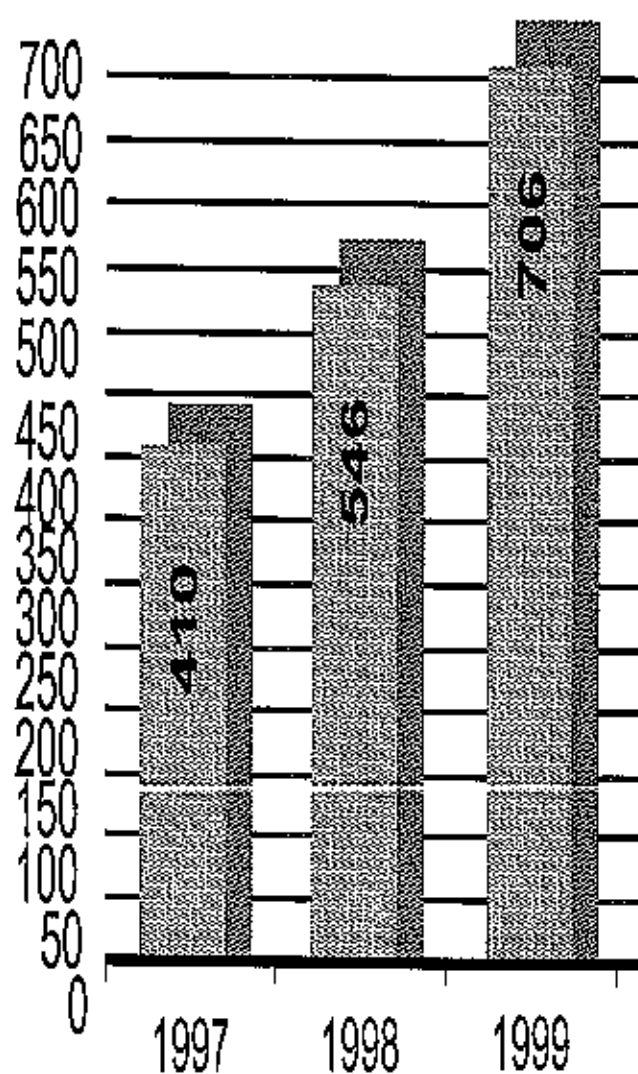
Resultados: Evolución 1997-1999 (millones de pesetas)

(antes de impuestos)

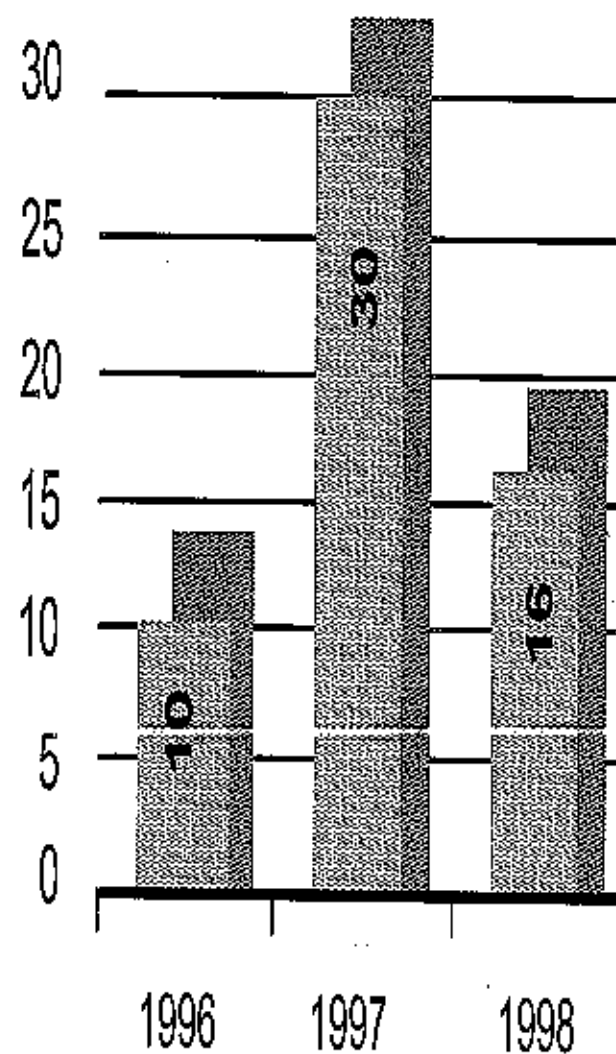
Zelnova



Xylazel



Pharma Gen





Pharma Mar, 22
1 1111111111111111, 24

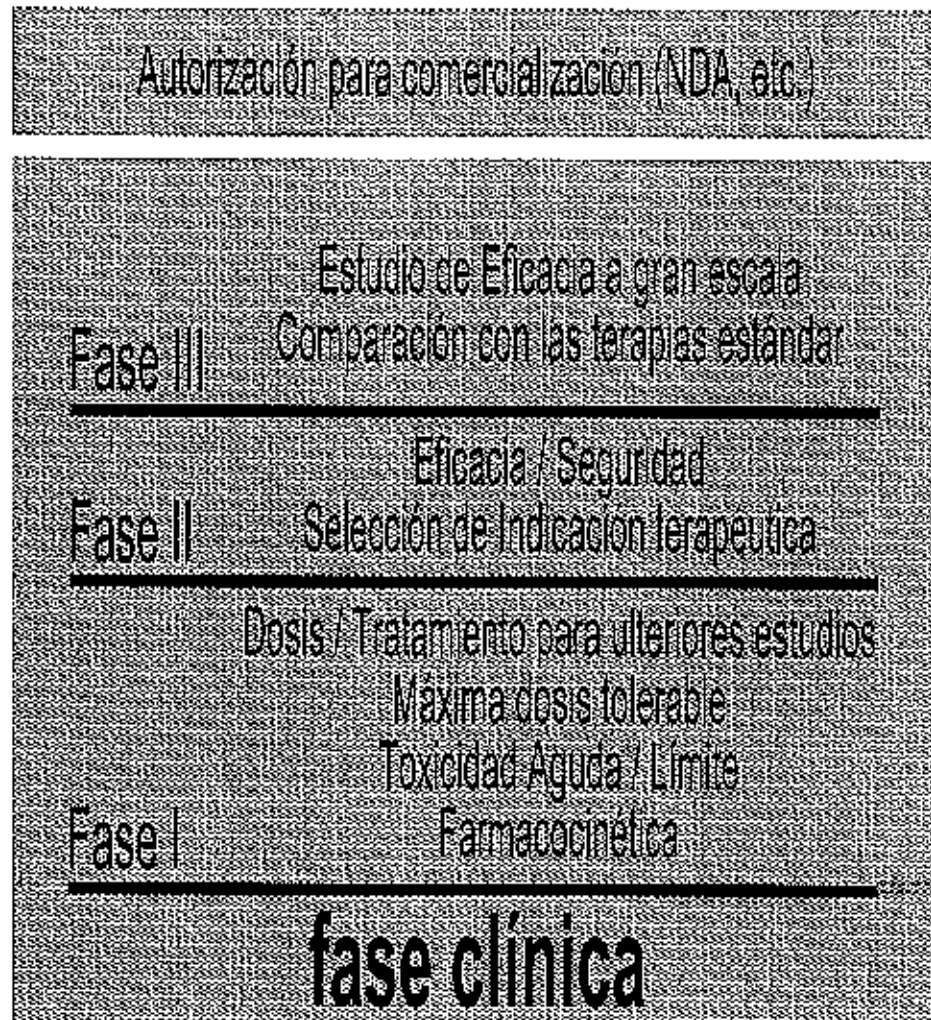


Pharma Mar, S.A.:

Fases de Desarrollo de Compuestos

Media del Sector

5-7 años

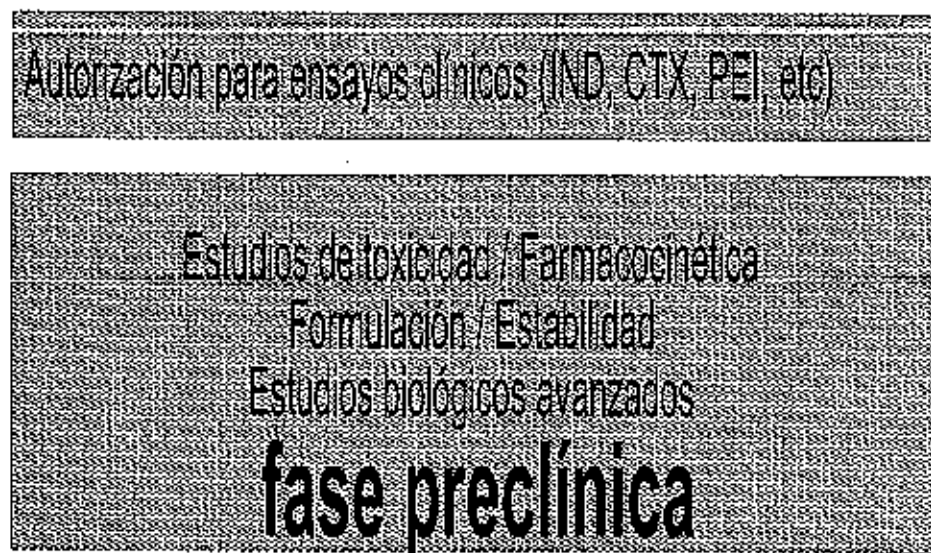


**Estado de Desarrollo
Compuestos Pharma Mar**

➔ **ET-743**

➔ **Aplidina**

3-4 años



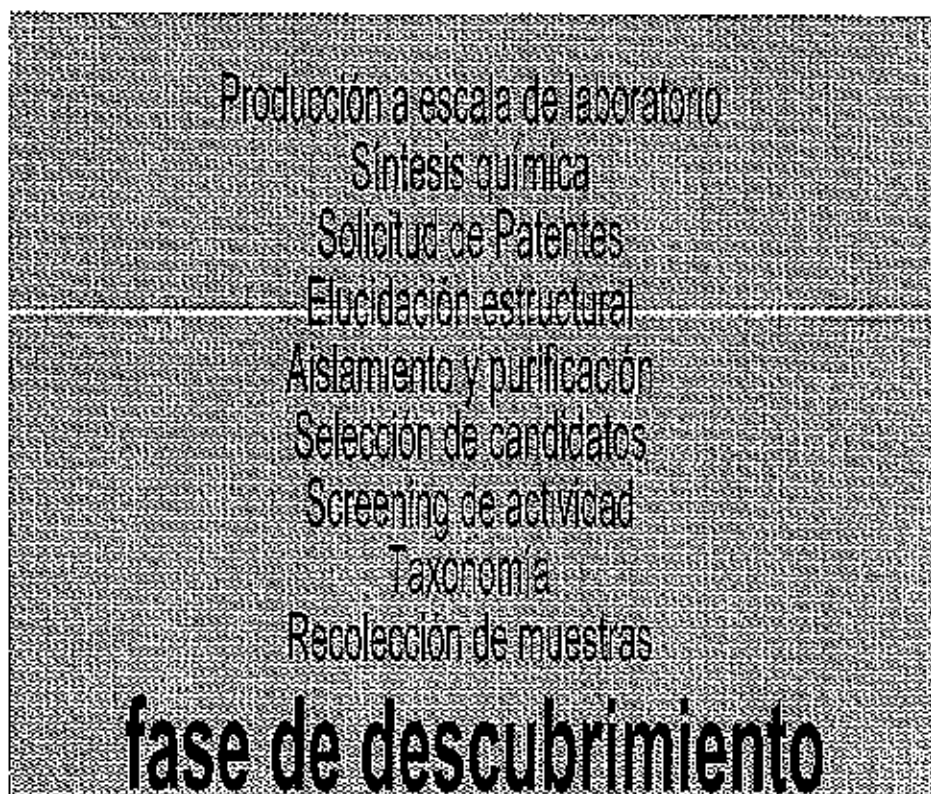
➔ **Kahalalido F**

➔ **ES-285**

➔ **Tiocoralina**

➔ **Varios compuestos**

2-4 años

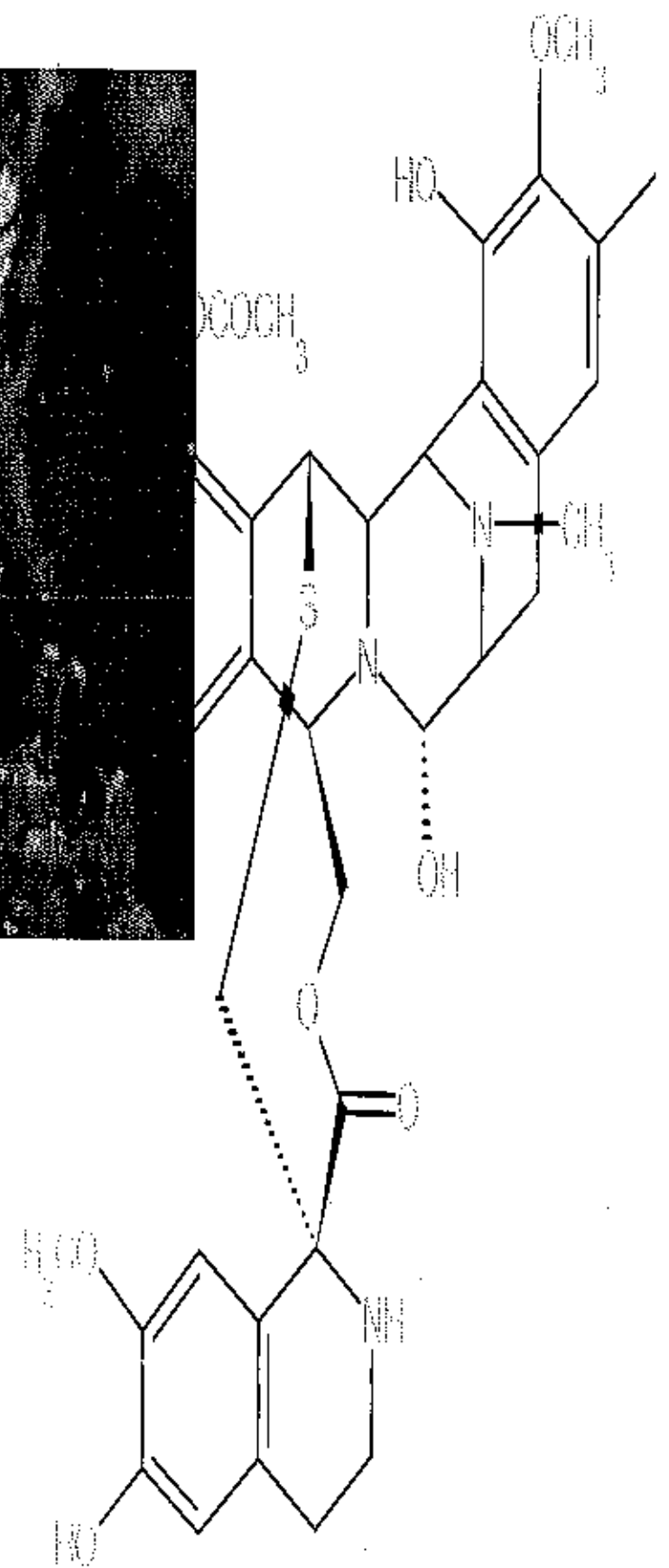
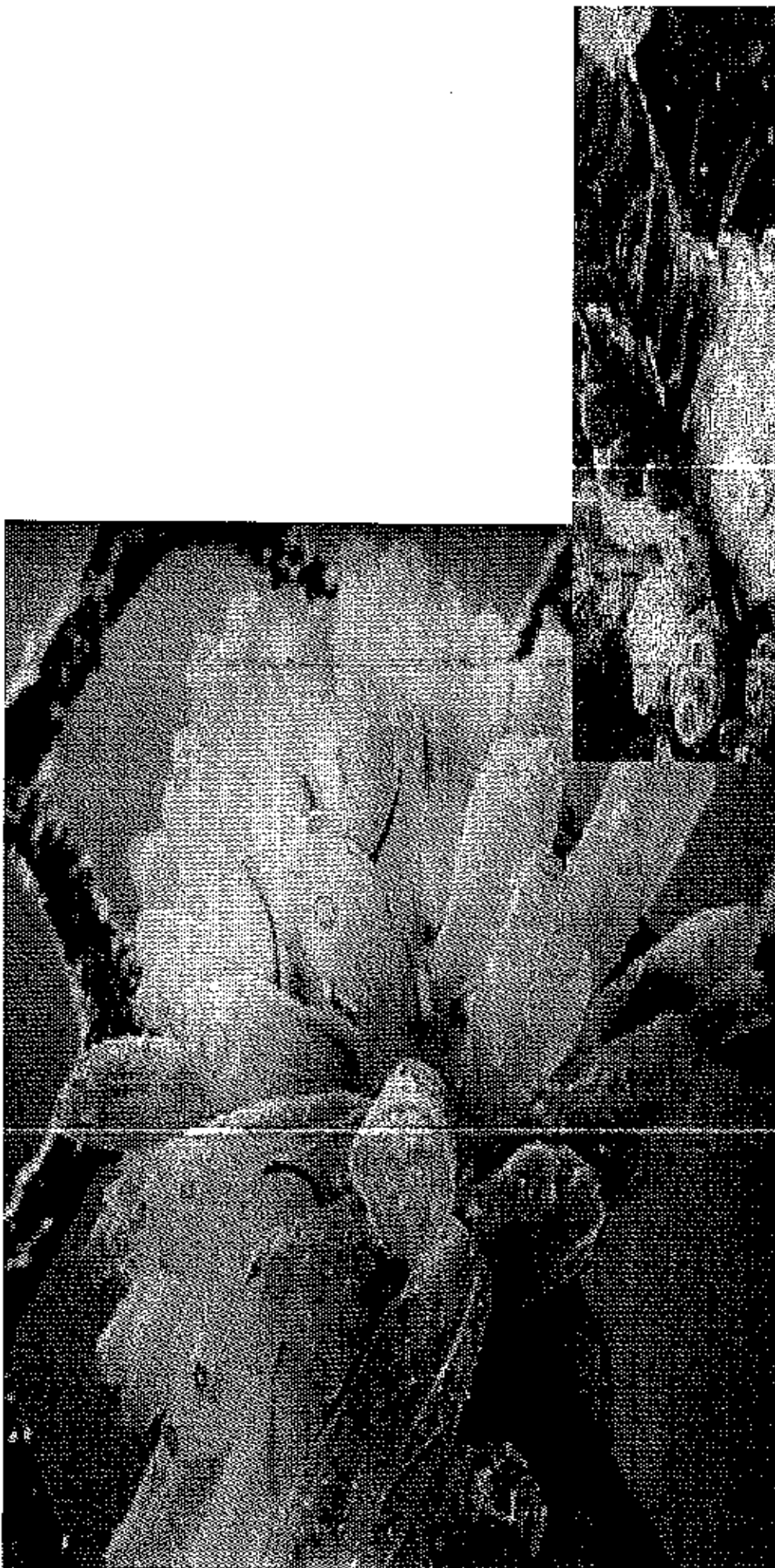


➔ **Librería de
compuestos**



Pharma Mar, S.A.: Ecteinascidina 743

Fuente: *Ecteinascidia turbinata*; Tunicado



Desarrollo Clínico de ET-743:

Fase I finalizada

- Desde Mayo del 96 se han llevado a cabo cinco estudios de Fase I en Europa y EEUU.
- Se han tratado un total de 187 pacientes. Existen datos de un total de 544 ciclos de tratamiento.
- Se han realizado análisis farmacocinéticos en más del 95% de los pacientes.
- A la dosis recomendada (RD) las toxicidades observadas son transitorias y no acumulativas.



Desarrollo Clínico de ET-743:

Fase I finalizada (cont.)

- Se han alcanzado niveles plasmáticos adecuados por debajo de la dosis recomendada (RD).
- Ha habido evidencia consistente de actividad en pacientes con enfermedad avanzada y/o resistente, incluidas algunas remisiones completas.
- La infusión de 3 h. (ambulatoria) ha sido la elegida para llevar a cabo la mayoría de los estudios de Fase II.



Desarrollo Clínico de ET-743:

Fase II

Estudio de Fase II en STB (Sarcoma de Tejidos Blandos)
 Datos acumulados (Pacientes pretratados)

Estudio	Nº pacientes	RP	RM	EE	Progresión
EORTC*	29	6	2	9	12
Boston	20	1	2	3	14
París	52	4	5	19	24
Totales	101	11	9	31	50

* European Organization for Research and Treatment of Cancer



Desarrollo Clínico de ET-743:

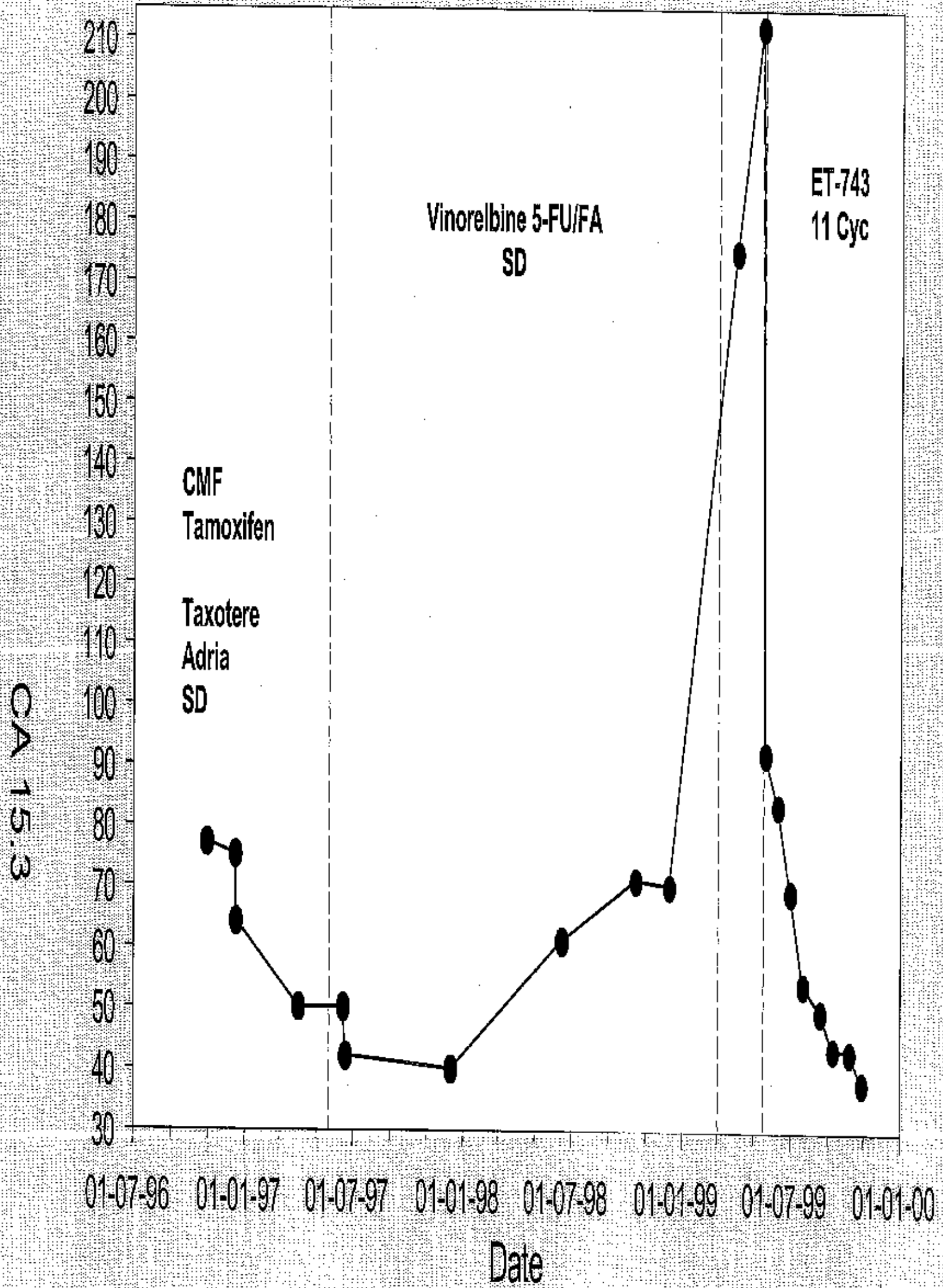
Fase II

Otras Fase II de ET-743 (excluido sarcomas)

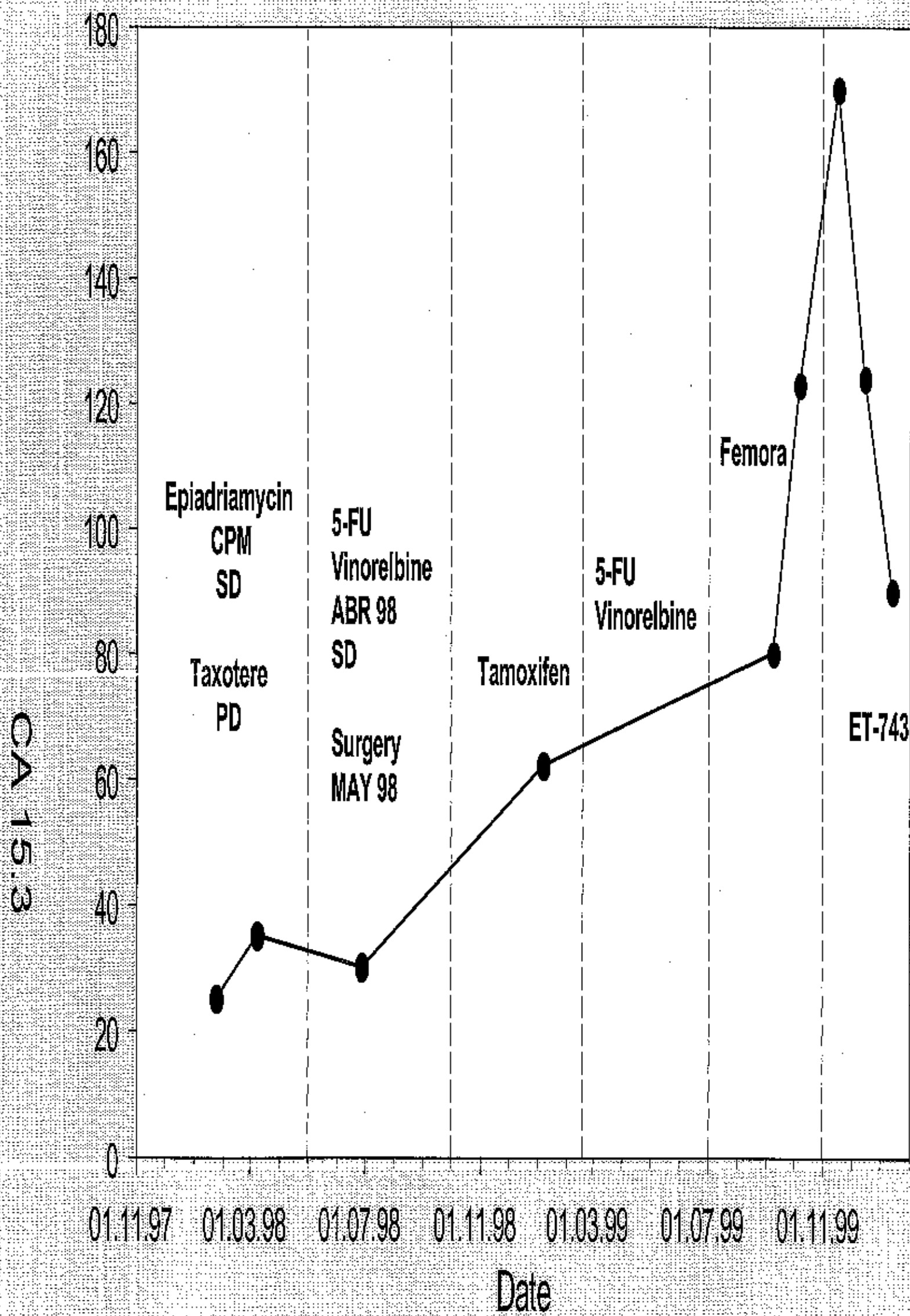
Estudio (t infusión)	Investigador(es) Centro(s)	Indicación	Pacientes Tratados	Inicio
ET-B-001-99 (3h)	ECSG/NDDO	Melanoma	1	Mayo 00
ET-B-002-99 (3h)		Mama Prev. Anthr.+Tax	-	Mayo 00
ET-B-008-98 (24h)	Francia	Mama Melanoma Renal	27 10 21	Febrero 99
ET-B-009-98 (3h)	Sendo	Ovario	-	Mayo 00
ET-B-012-00 (3h)	España	Pulmón (NSCLC)	-	Sept. 00
ET-B-013-98 (3h)		Colon	-	Mayo 00
ET-B-020-98 (3h)	Boston MGH/DFCI	Mesotelioma	-	Mayo 00
ET-B-015-98 (3h)	Arizona	Endometrio	-	Sept. 00



GRI 108B

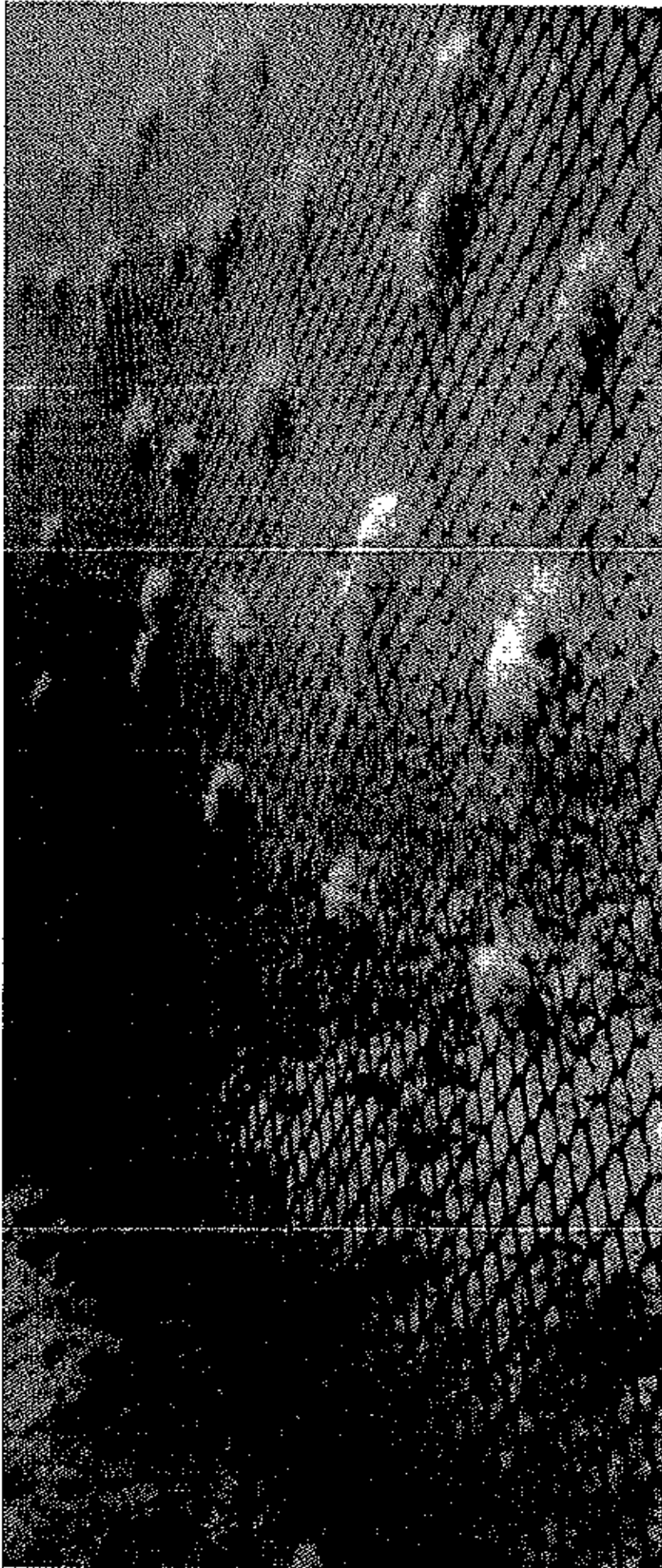


HER 126B



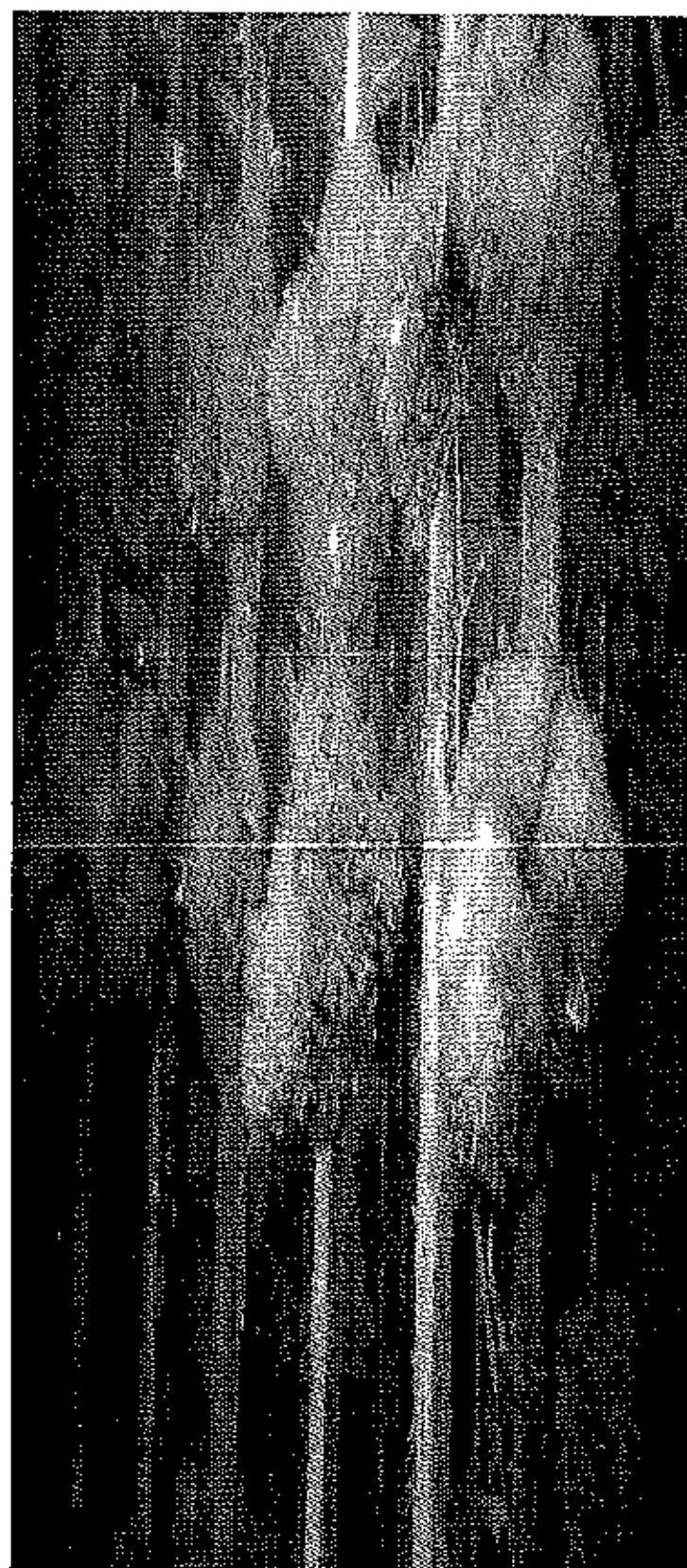
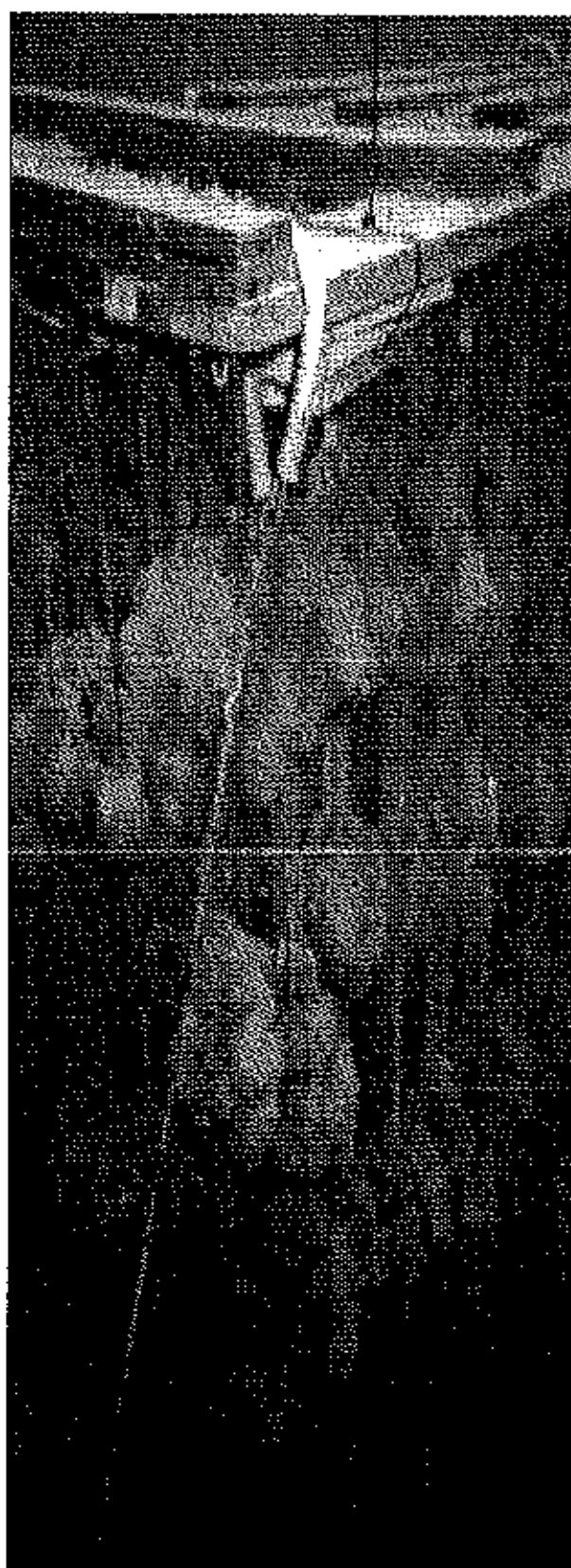
Desarrollo industrial

**ET-743 fuente natural: avance decisivo en tecnologías de cultivo
de *Ecteinascidia turbinata***



Situacion General: Evolucion 98-99

Fuente Natural de E. TURBINATA

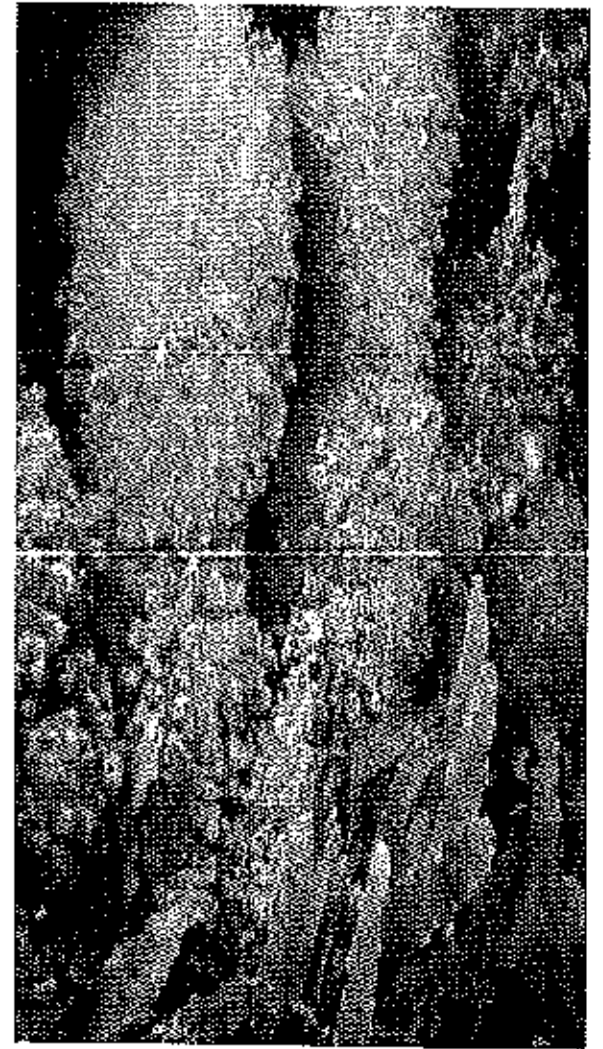
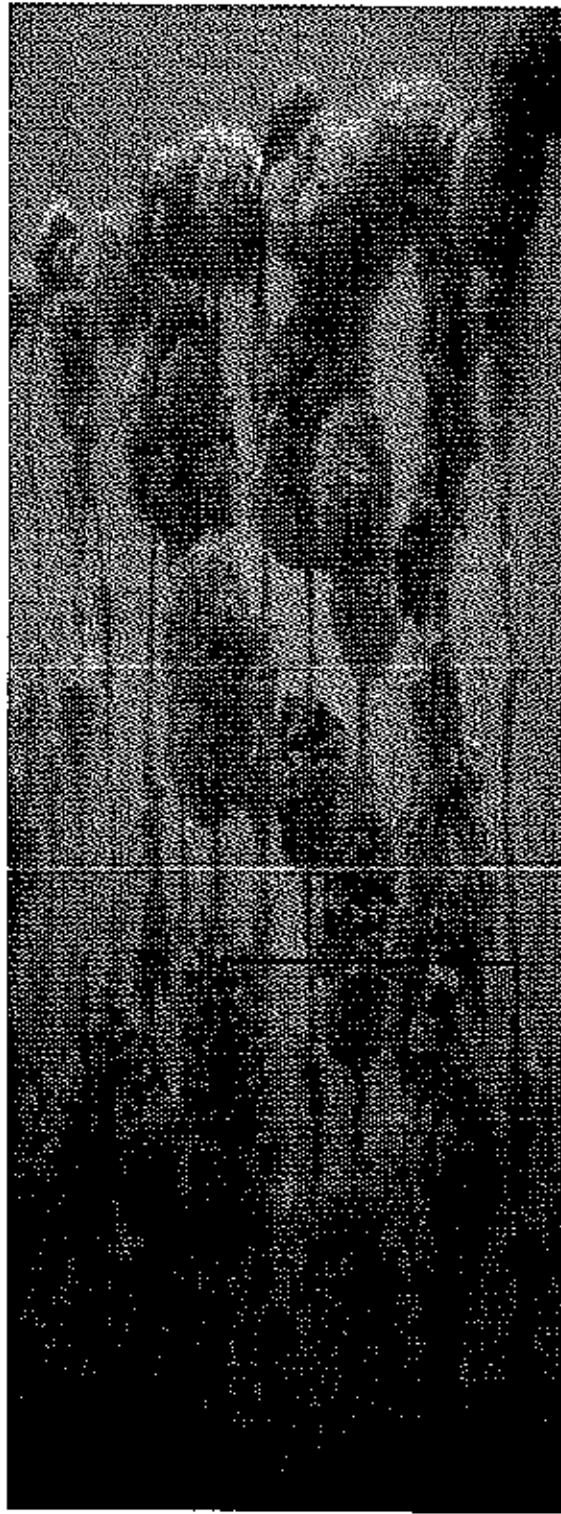
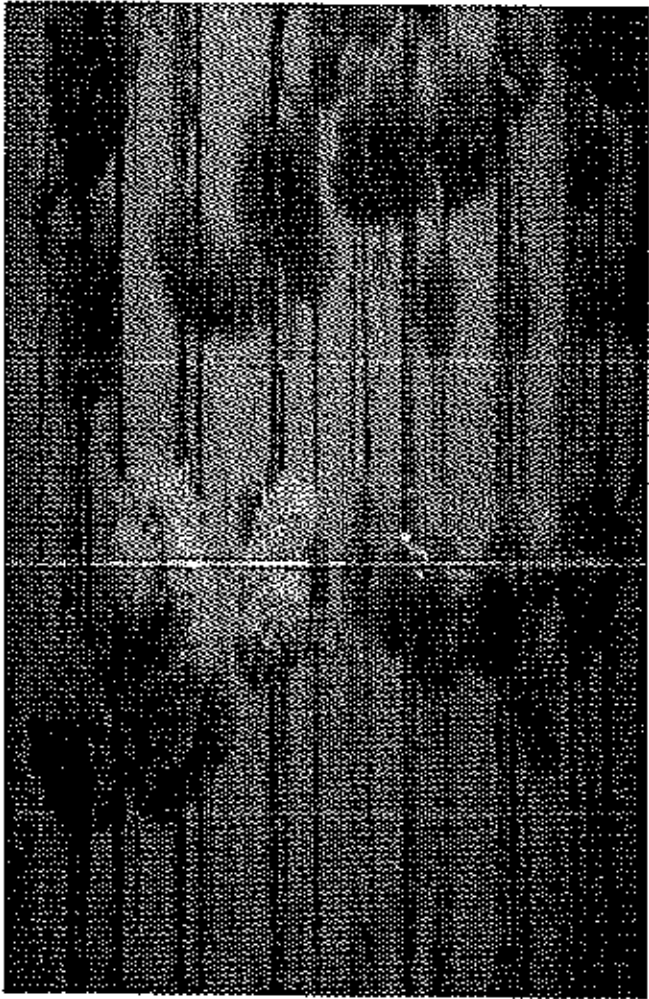


FORMENTERA: SISTEMAS EXPERIMENTALES



Situacion General: Evolucion 98-99

Fuente Natural de E. TURBINATA

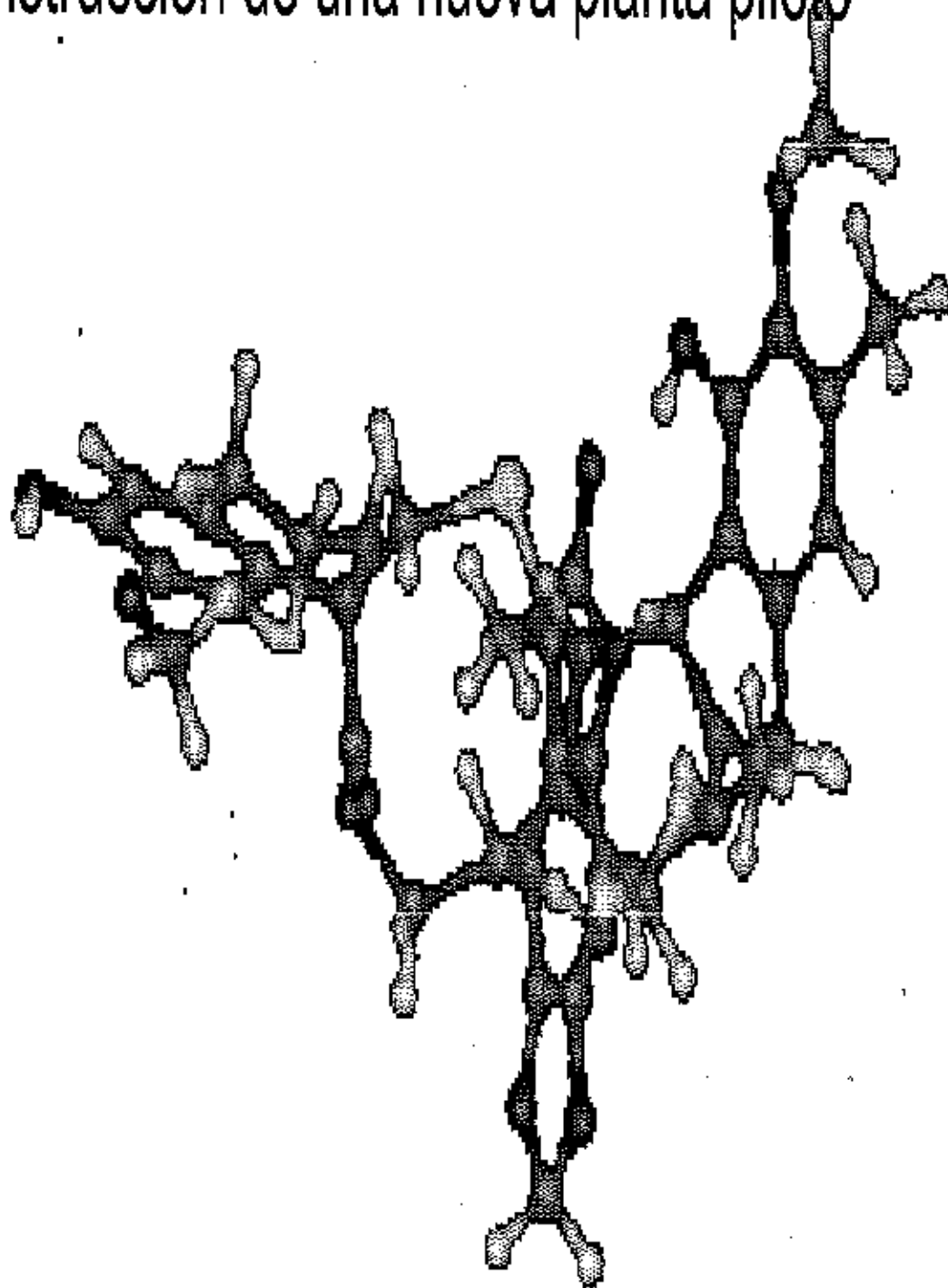


FORMENTERA: SISTEMAS EXPERIMENTALES



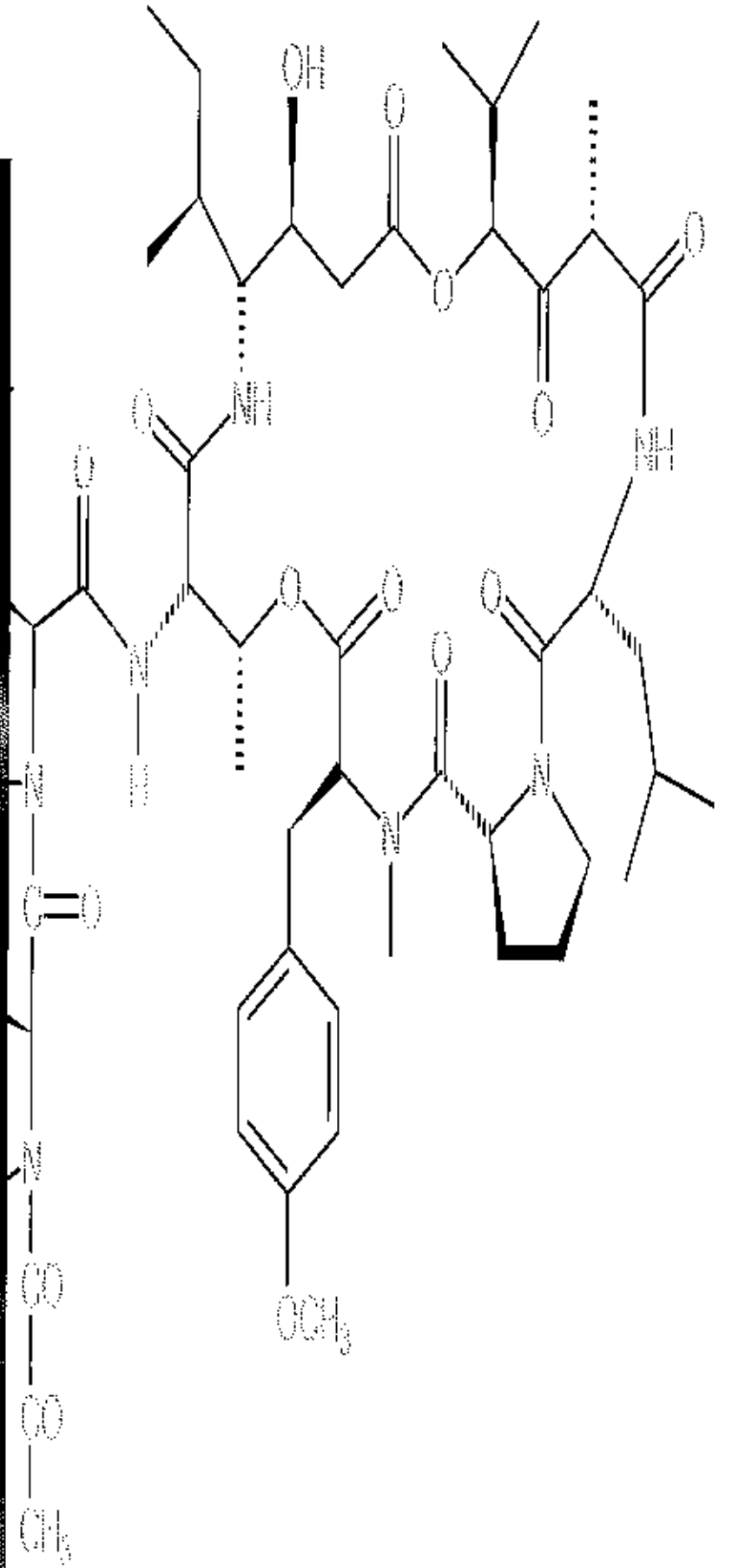
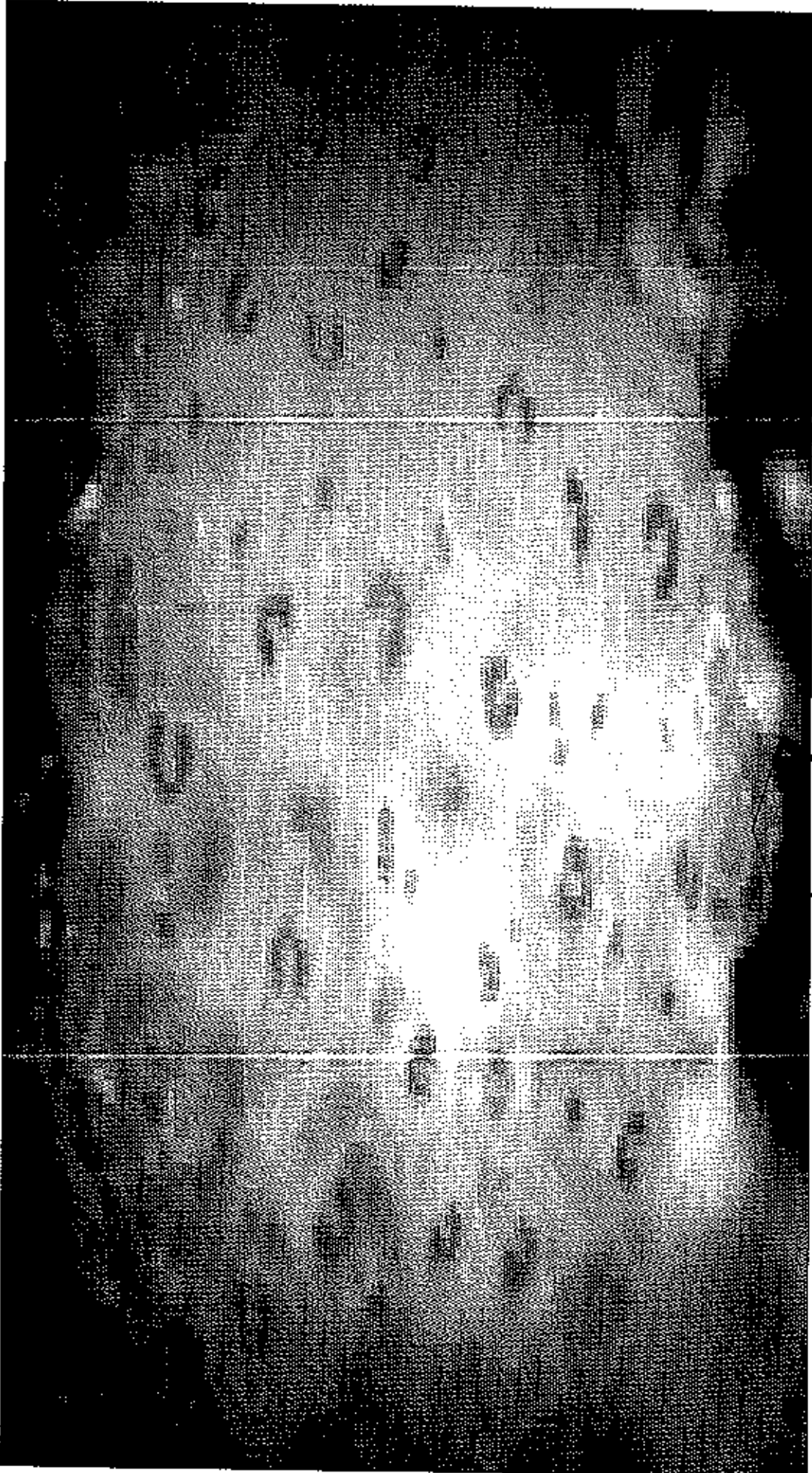
Desarrollo industrial del ET-743

- Procesos sintético y hemisintético
 - Síntesis total y escalado semi-industrial realizado por PharmaMar
 - Hemisíntesis
 - Colaboraciones con compañías de síntesis para terceros
 - Construcción de una nueva planta piloto



Pharma Mar, S.A.: Aplidina

Fuente: *Aplidium albicans*; Tunicado



Desarrollo Clínico de APLIDINA

Fase I

Esquema de administración	Investigador(es) Países	1er paciente tratado
24 h. Wkly x 3/4wks	C. Twelves, GB (1)	17/03/99
	L. Paz-Ares, España (3)	19/01/99
1 h. Wkly x 3/4wks	A. Bowman, GB (2)	30/03/99
	M.A. Izquierdo, España (4)	03/02/99
24 h. /2 wks	E. Raymond, France (5)	23/02/99
1 h./ day x 5/3wks	J. Maroun, Canadá (6)	06/05/99
	K. Bélanger, Canadá (7)	31/05/99

(1) Beatson Oncology Centre, Glasgow, GB

(2) Western General Hospital, Edimburgh, GB

(3) Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

(4) Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España

(5) Institut Gustave-Roussy, Villejuif, Francia

(6) Ottawa Regional Cancer Center, Ottawa, Canada

(7) Centre Hospitalier Universitaire de Montreal (CHUM)

Hôpital Notre Dame, Montreal, Canada



APLIDINA- Fase I

104 pacientes tratados

Parámetro	Estudio			
	001 (24 h/wk)	002 (1 h/wk)	003 (24 h/2 wk)	004 (1 h/dx5)
Dosis inicial [†]	399	399	400	400
Máxima dosis alcanzada [†]	13500 (4500/wk x 3)	8100 (2700/wk x 3)	14000 (7000/wk x 2)	3600 (720/day x 5)
Dosis recomendada (potencial) [†]	11.250 (3.750/wk x 3)	No establecida	No establecida	No establecida
Nº pacientes tratados	30	23	31	20
Situación del estudio	Abierto	Abierto	Abierto	Abierto
Beneficio clínico	Si	Si	Si	Si

[†] dose in $\mu\text{g}/\text{m}^2$

* dosis máxima tolerada



KAHALALIDO F (KF)

Un compuesto antitumoral muy selectivo

- Los lisosomas parecen ser la diana celular del KF.
- Inhibe la tirosina-quinasa erbB2 de membrana.
- Activo en células que hiperexpresan her2 >> ¿combinación con Herceptina?
- No se afecta por fenotipos multirresistentes a fármacos (MDR).
- Áltamente selectivo (in vitro/in vivo) en modelos experimentales de cáncer de próstata humano.
- Los estudios de Fase I comenzarán a finales de este año 2000 en Europa y EEUU.



Desarrollo preclínico: candidatos innovadores para desarrollo clínico

Autorización para ensayos clínicos (IND, CTX, PEI)

fase preclínica

→ ES-285

Estudios de toxicidad

→ Tiocoralina

Farmacocinética

→ Isohomoh. B

Formulación

Estabilidad

→ Lamellarina K

Estudios biológicos avanzados



Pharma Mar, S.A.:

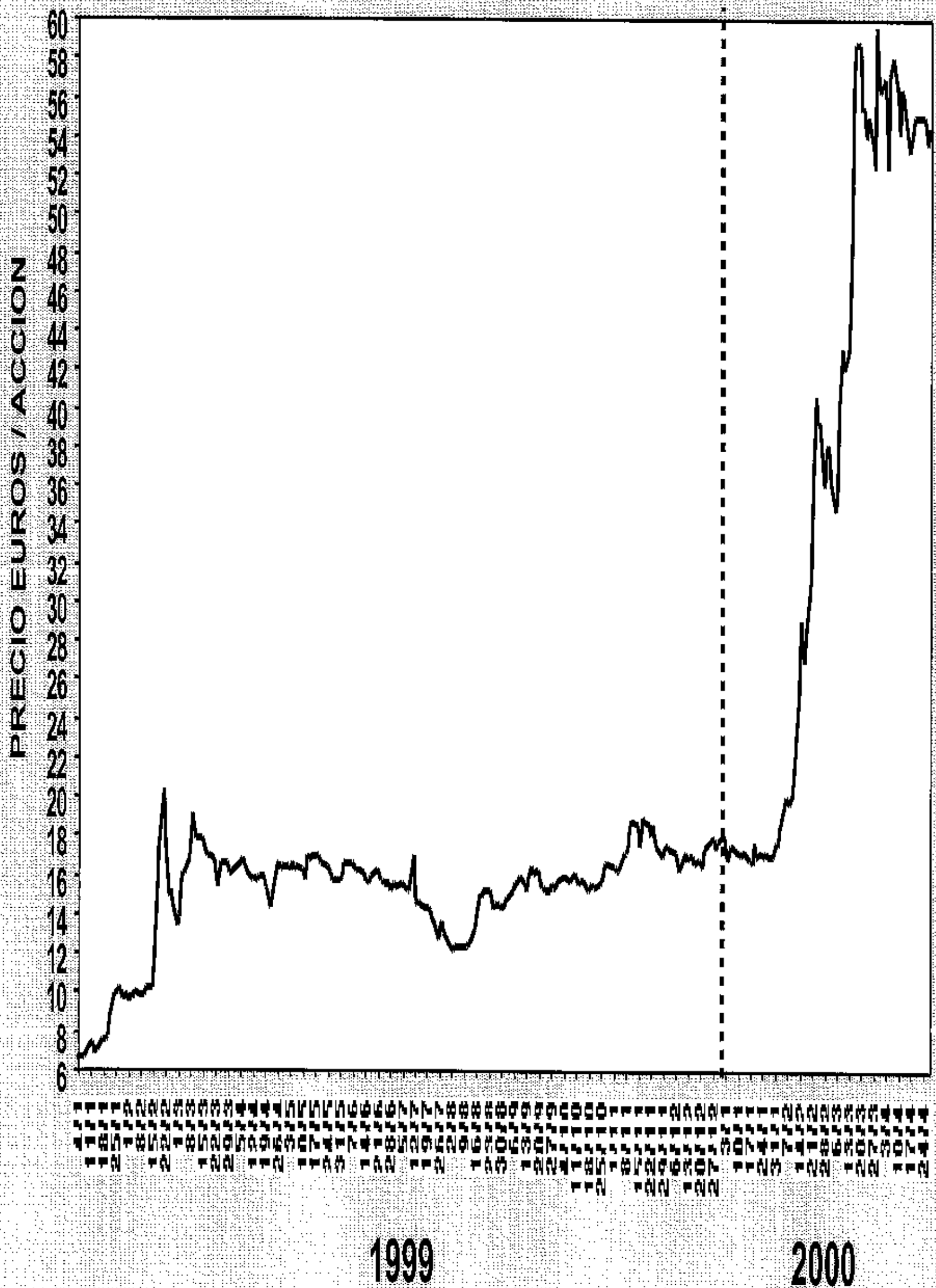
OTROS HECHOS DESTACABLES

- En 1999 se han realizado 222 nuevas solicitudes de patentes. Pharma Mar posee un total de 631 patentes en los principales países de Europa, América y Asia.
- Evolución de la plantilla:
 - 42 p. (1-1-99) ➡ 77 p. (1-1-2000) ➡ 101 p. (5-5-2000)
- Inversión directa en I+D (acumulada):
 - 7.388 Millones de Ptas. al 31-12-99.
- N° de pacientes tratados: 605 (5-5-2000)
 - 501 pacientes tratados con ET-743.
 - 104 pacientes tratados con Aplidina.



ZELTIA, S.A. SEGUIMIENTO DIARIO 4.01.99 / 30.04.00

SPLIT 18.01.99 / 3.03.99





Zeltia