

Zeltia Hitos del año 2001




Hitos año 2001

- Realización de activos no estratégicos (Pescanova, Banco Guipuzcoano) por 29,5 millones de € (plusvalías de 17 millones €)

Hitos posteriores

- Venta de un 1.5% del capital a la Kutxa
- Venta de un 1.4% del capital a una sociedad privada

COMPAÑÍAS DEL GRUPO – HITOS DEL 2001

<p>Zelnova</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento del 10% en ventas netas y 15% en beneficio neto. • Líder español en el mercado de insecticidas (23%) y un 80% de las ventas en marcas blancas (total cuota de mercado 37%) • Exportaciones alcanzan (18% del total ventas, lo que supone un incremento del +11%. • Incremento en capacidad productiva recambios Kill-Paff x 3
<p>Xylazel</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Xyladecor producto líder absoluto en el mercado español • Lanzamiento de nuevos productos con base agua • 50% de cuota mercado nacional
<p>PharmaGen</p> 	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollo de dos nuevos hits (detección de Legionella) • Dos nuevos proyectos en marcha: microarrays y transcriptómica • Dotación de infraestructura y contratación de personal

PharmaMar Hitos del 2001

- ET-743 designado “medicamento huérfano” para tratamiento de sarcoma de tejidos blandos por la Agencia Europea (EMA).
- La FDA aprueba la puesta en marcha del programa en fase I de ET-743 para sarcomas pediátricos. Este estudio lo desarrolla y financia en parte el NCI (Instituto Nacional del Cancer americano)
- Firmado acuerdo de licencia con Ortho Biotech, filial de Johnson & Johnson para desarrollo y comercialización conjunta del compuesto antitumoral ET-743.
- La Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) admitió para evaluación el dossier de registro de ET-743.
- Aplidina comienza la Fase II de ensayos clínicos.
- Adquisición de nuevas instalaciones en Colmenar Viejo y ampliación de las de EEUU.
- 8.000 nuevas muestras marinas.
- 34 nuevas patentes.

DATOS FINANCIEROS CONSOLIDADOS

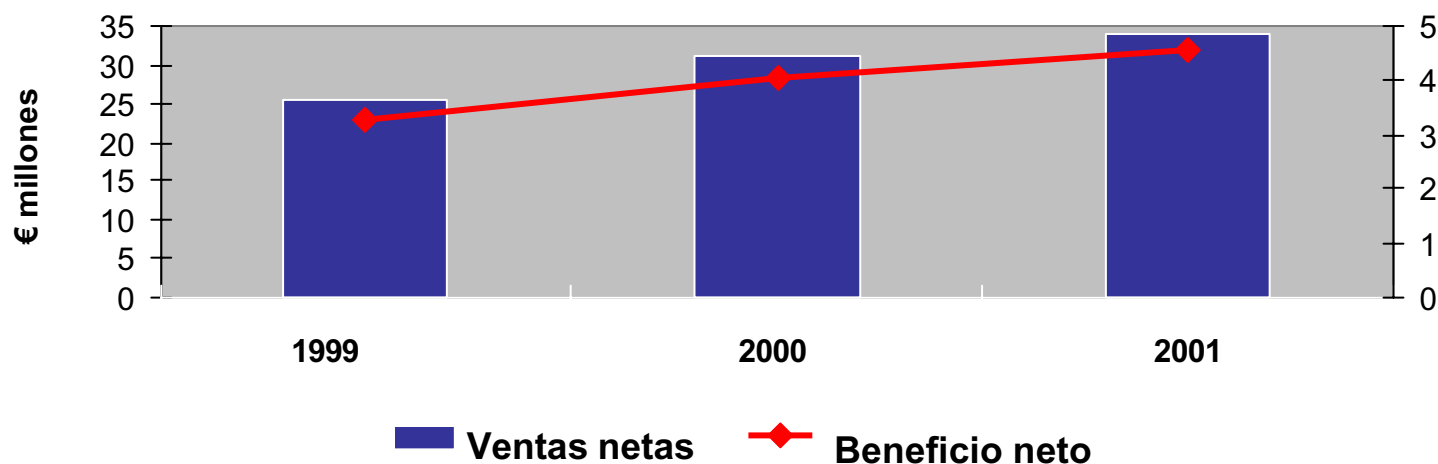
€ millones	1998	1999	2000	2001	01/00	Pto. 2002	
Ventas netas	38,59	47,92	55,71	61,31	+10%	67,57	1
Ingresos	45,45	61,92	77,55	117,03	+51%	113,62	2
Resultado Ordinario	3,83	4,34	7,94	14,78	+86%	(15,07)	3
Beneficio antes de impuestos	4,12	10,53	17,33	13,13	-24%	(1,24)	4
Beneficio neto	3,51	9,67	12,71	9,13	-28%	3,66	5
Total activo	98,57	127,55	354,76	306,59	-13%	347,47	6
Total fondos propios	62,69	69,47	316,17	264,94	-16%	309,48	7
Inversiones I+D	6,42	13,39	20,10	32,10	+60%	40,05	8

Presupuestos 2002

- Aproximadamente 90% de las ventas netas del Grupo corresponden a Zelnova y Xylazel
- Ingresos totales incluyen además de las ventas netas, “milestones” recibidos por PharmaMar de Ortho Biotech y la capitalización de I+D
- El descenso de Resultados ordinarios es consecuencia del fuerte incremento en PharmaMar de gastos no capitalizables (marketing, producción...)
- Beneficios antes de impuestos recogen la reversión de las provisiones de las acciones propias
- Beneficios después de Impuestos incorpora el crédito fiscal por las pérdidas del año en PharmaMar
- Total activo incluye la reversión del ajuste de acciones propias al valor teórico contable realizada en 2001
- Total fondos propios incorpora el mismo ajuste más los resultados del periodo
- Inversiones en I+D capitalizadas de las Compañías del Grupo.

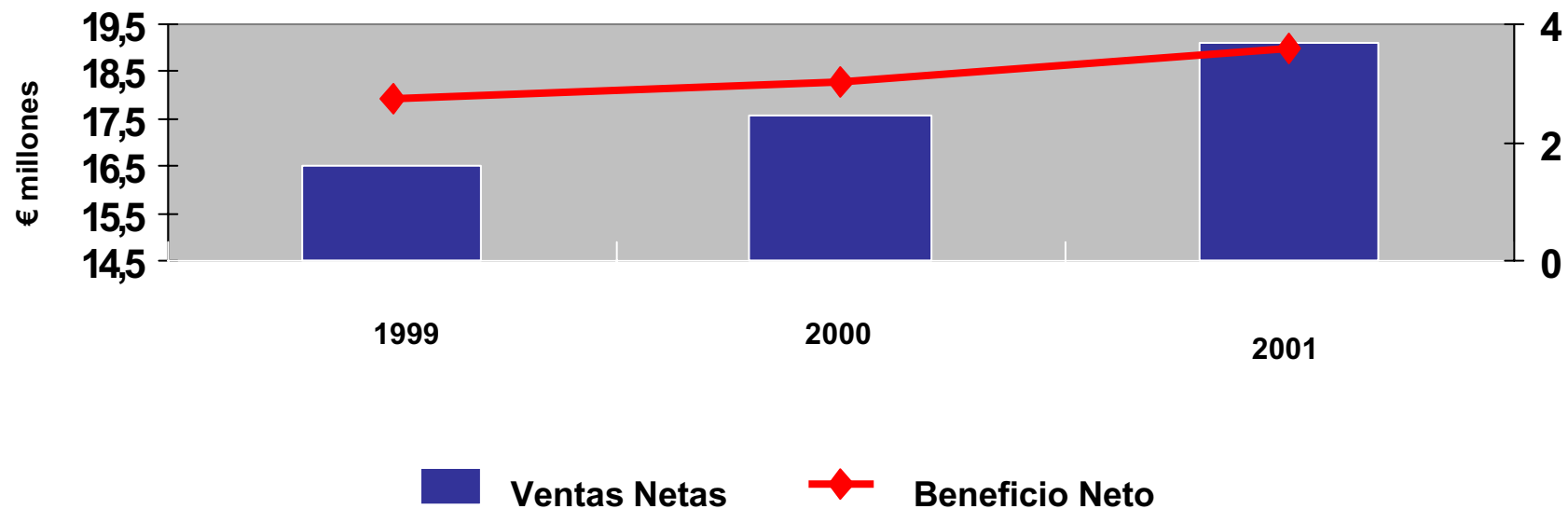
Resultados Financieros Zelnova

- Ventas Netas 2001: 34 millones euros (+10%)
- Beneficio Neto 2001: 5 millones euros (+15%) (+15% sobre ventas netas)



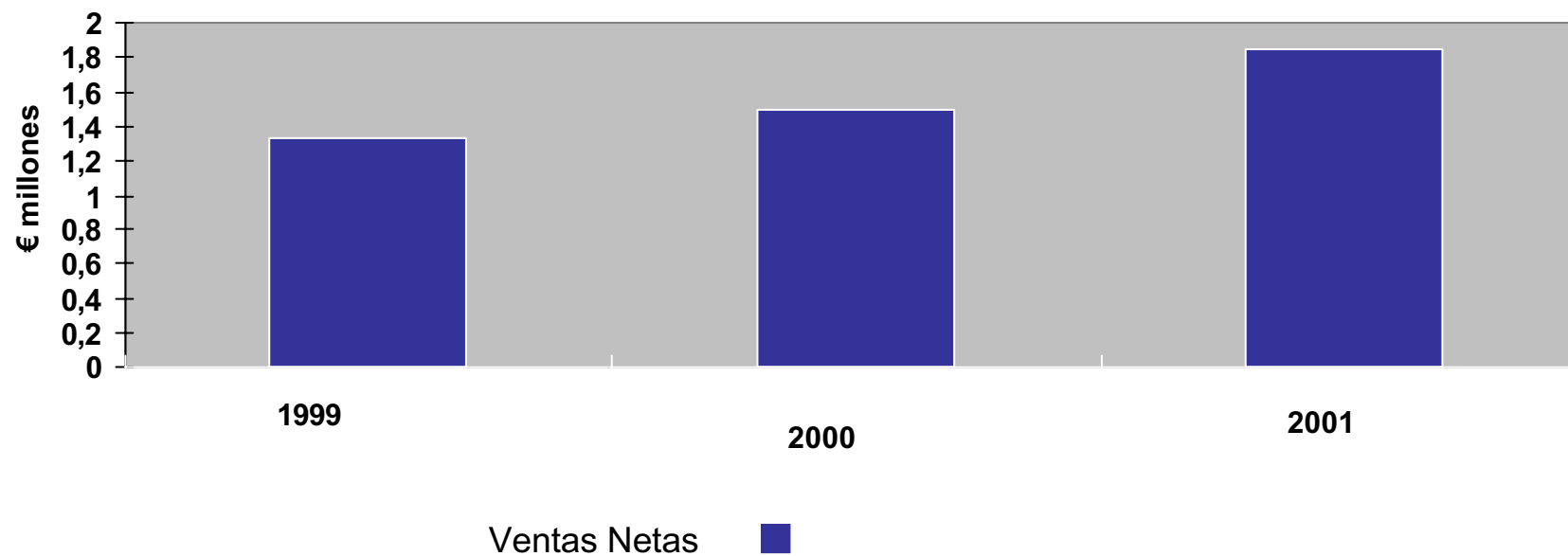
Resultados Financieros Xylazel

- Ventas Netas 2001: 19 millones euros (+9%)
- Beneficio Neto 2001: 3,6 millones euros (+19%) (19 % sobre ventas netas)
- Líder con >50% del mercado nacional



Resultados Financieros PharmaGen

- 100 % ZELTIA
- Desarrollo y venta de kits de diagnóstico
- Ventas Netas 2001: 1,8 mm euros (+23%)

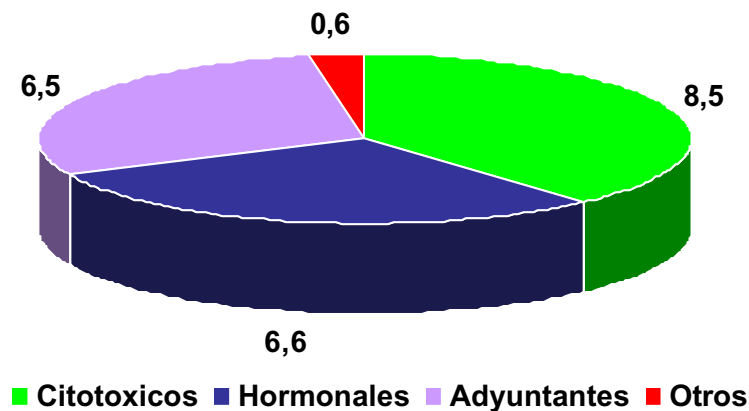


PHARMAMAR EN CIFRAS

	ACTIVIDADES 2001
I+D	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de colección de muestras (~8000) • Nuevas colaboraciones y nuevos procesos • 34 nuevas solicitudes de patentes • Incremento en I+D ~50% (30.1 millones de € en I+D)
Desarrollo clínico	<ul style="list-style-type: none"> • 1575 pacientes tratados (~600 más que en el 2000) • 32 estudios en 87 centros en 16 países
Pipeline	<ul style="list-style-type: none"> • 15 compuestos
Patentes	<ul style="list-style-type: none"> • >650
Expansión	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliación de laboratorios; incremento de recursos humanos (185); inversión en capacidad de producción.

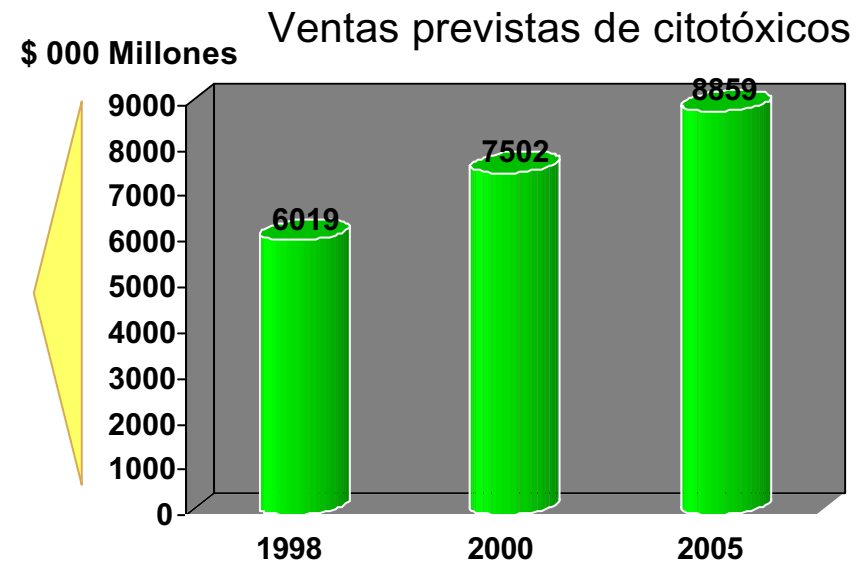
Mercado de Citotóxicos

➔ El mercado global del cancer alcanza los \$ 23.000 Millones

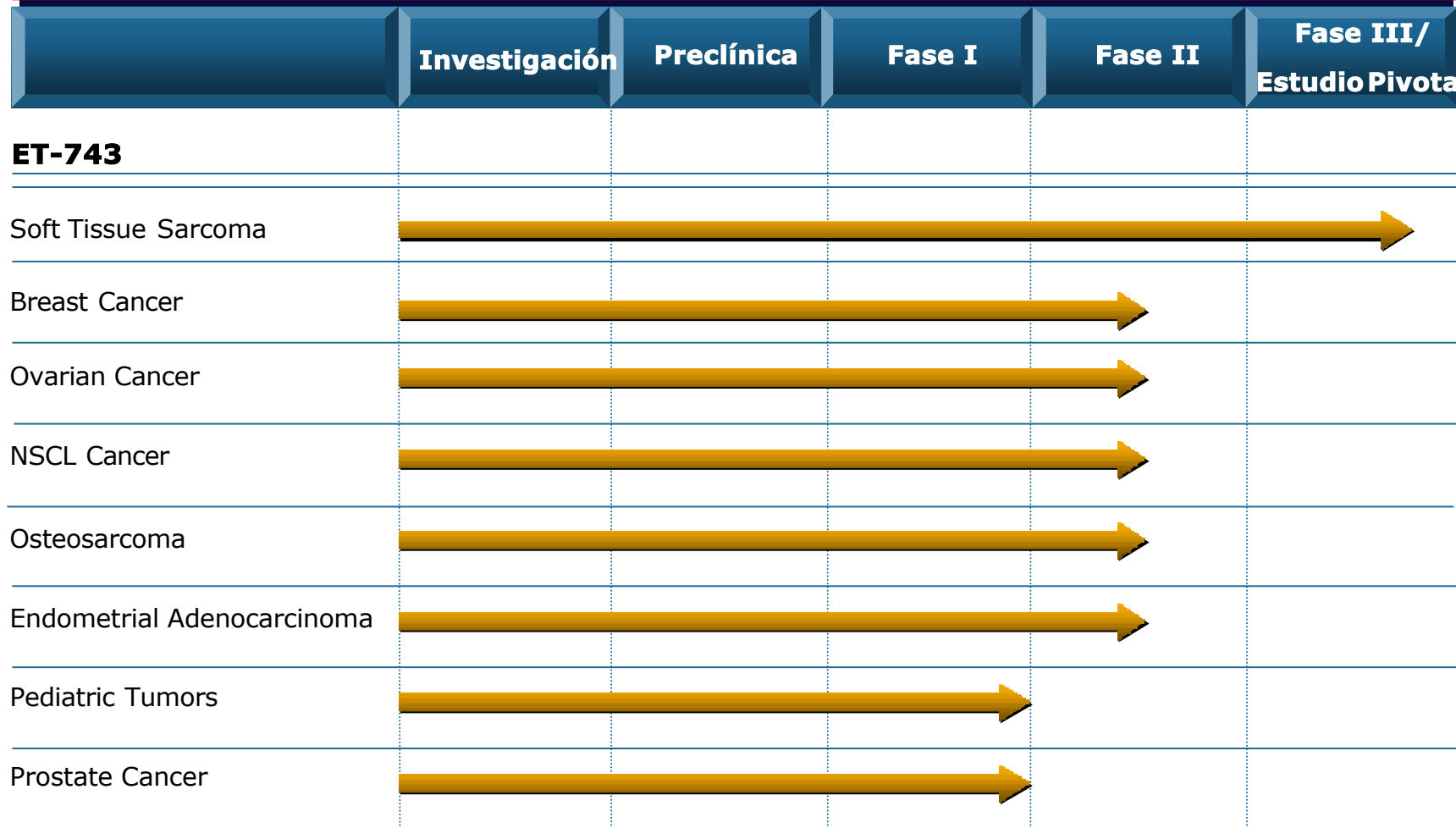


- ? Los citotóxicos representan el 38% del mercado global
- ? El mercado Europeo representa el 30% del mercado global

? El mercado de citotóxicos está en crecimiento alto en términos de volumen y de precio

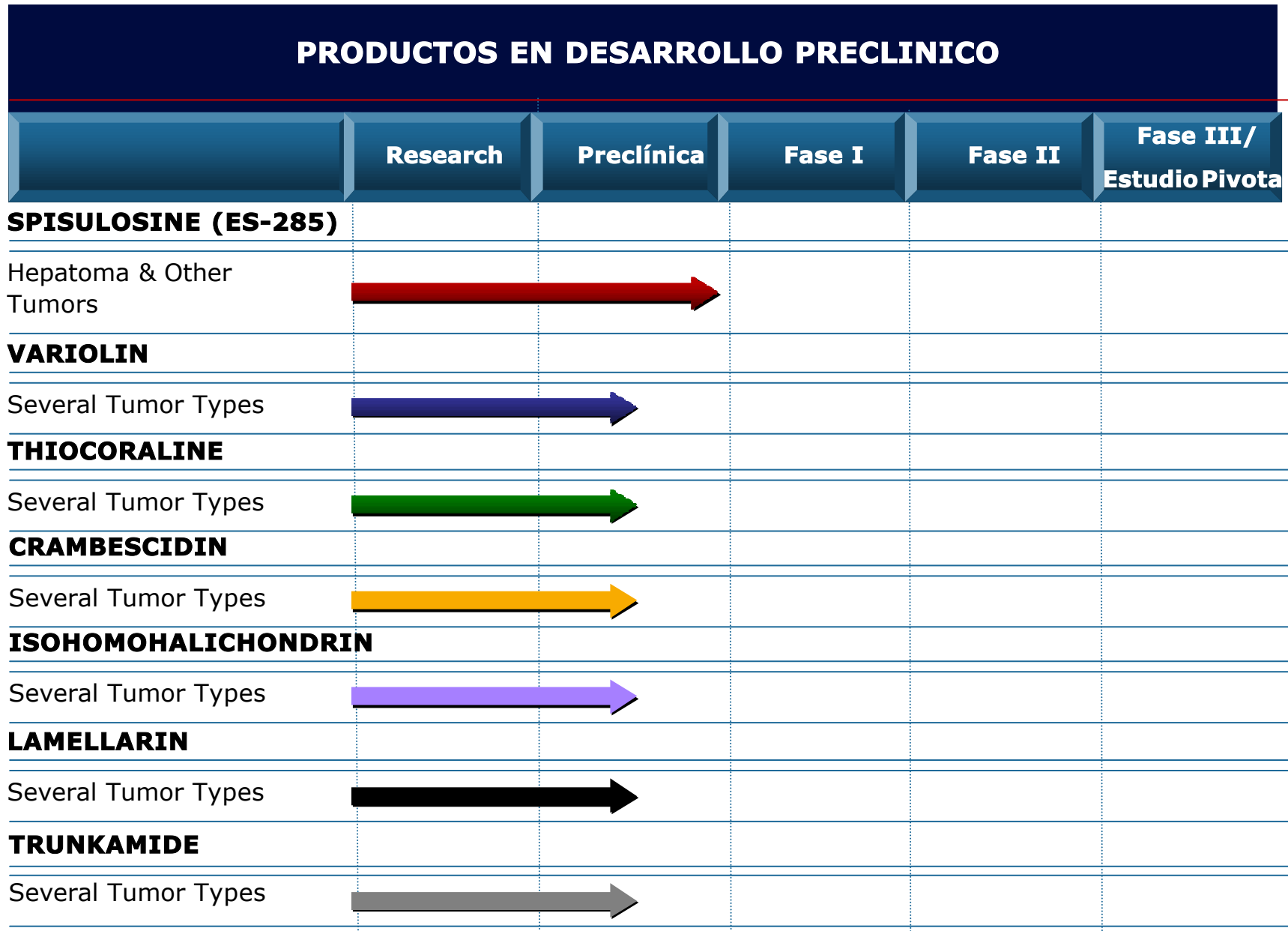


PRODUCTOS EN DESARROLLO CLINICO

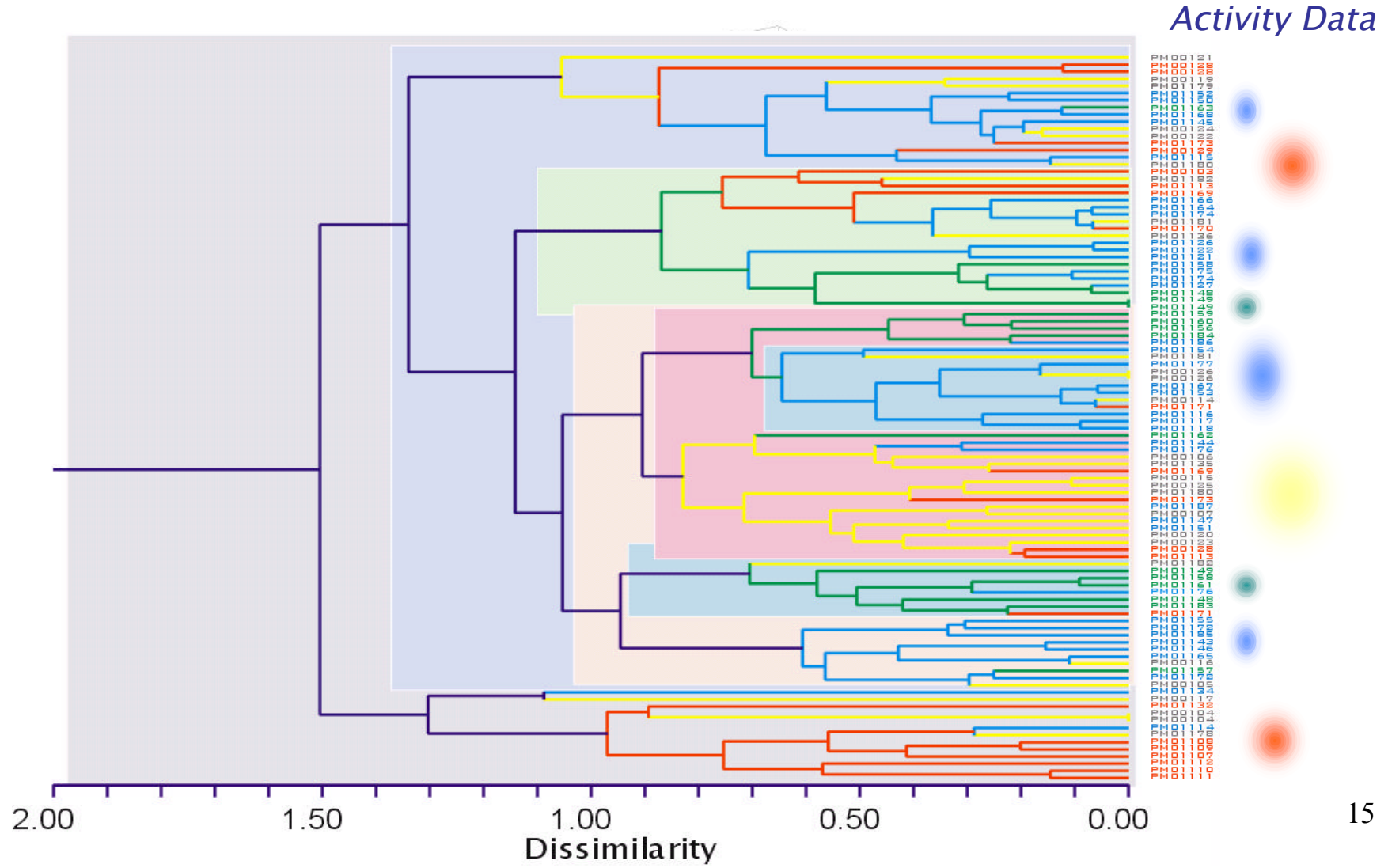


PRODUCTOS EN DESARROLLO CLINICO

	Investigación	Preclínica	Fase I	Fase II	Fase III/ Estudio Pivotal
APLIDIN® (Aplidine)					
Colorectal Cancer	→				
Renal Cancer	→				
Medullary Thyroid Cancer	→				
Non-Hodgkins Lymphoma	→				
NSCL Cancer	→				
Prostate Cancer	→				
Neuroendocrine Tumors	→				
Acute Lymphoblastic Leukemia	→				
Pancreatic Tumors	→				
Gastric Tumors	→				
Squamous Cell Head and Neck Carcinomas	→				
Bladder Cancer	→				
Pediatric Tumors	→				
KAHALALIDE F					
Prostate Cancer	→				
Breast Cancer & Other Solid Tumors	→				

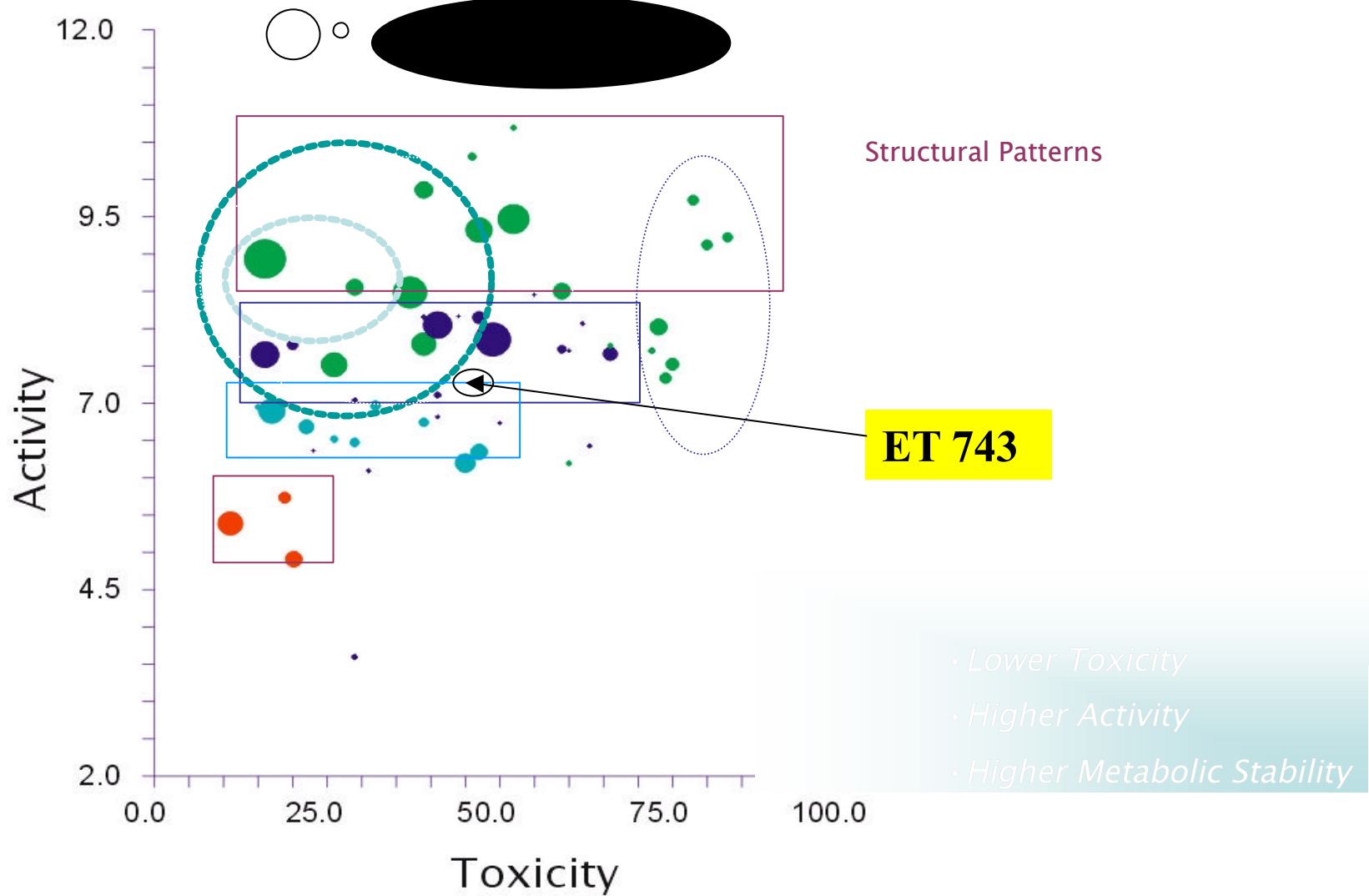


ET derivates biological response classification



PROTECCION DE ET-743

PK / Tox Data



ET-743

Ensayos clínicos en fase II - III

- 1312 pacientes en 46 centros de USA y Europa
- Programa de uso compasivo en marcha
- Designado fármaco huérfano por la EMEA
- Admitido a evaluación el dossier de registro en Europa para el tratamiento de STS

Amplio espectro de actividad antitumoral

- Sarcoma de tejidos blandos (STS)
- Cáncer de mama avanzado
- Cáncer de ovario
- Actividad sinérgica con otros fármacos en modelos experimentales
- Apto para terapia combinada

ET-743

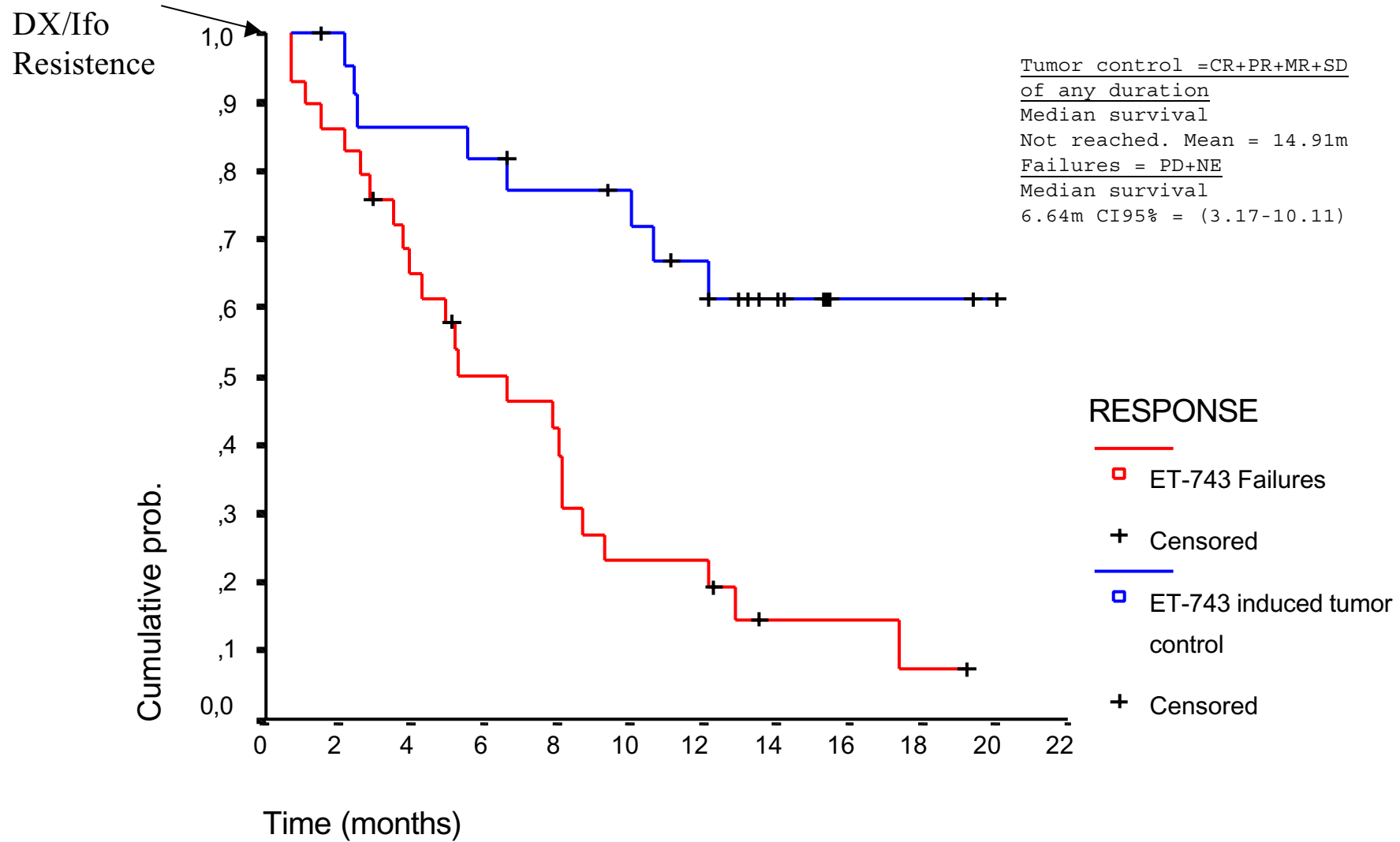


DATOS CLINICOS EN STS PRETRATADO

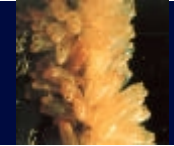
Supervivencia libre de progresión (PFS) a los 6 meses como indicador de beneficio clínico

	PFS 3m.	PFS 6m.	Supervivencia mediana
ET-743 2^a línea	50%	29 %	12 m.
Agentes activos 2^a línea	44%	18 %	7 m.
Antraciclinas 1 ^a línea	58-77%	38-56%	≈ 12-14 m.

Supervivencia en pacientes con STS tratados con ET-743



ET-743



PERFIL DE SEGURIDAD: BIEN TOLERADO

Ausencia de toxicidades acumuladas

Ausencia de cardiotoxicidad

Ausencia de neurotoxicidad

Ausencia de mucositis

Ausencia de alopecia

Moderadas náuseas y vómitos

Transitorias y reversibles neutropenia y transaminitis

Nota: 28% de pacientes tratados con un mínimo de 6 ciclos

ET-743



CLINICAL DATA IN OVARIAN CANCER

✍ Total responses (CR + PR + MR): 39%

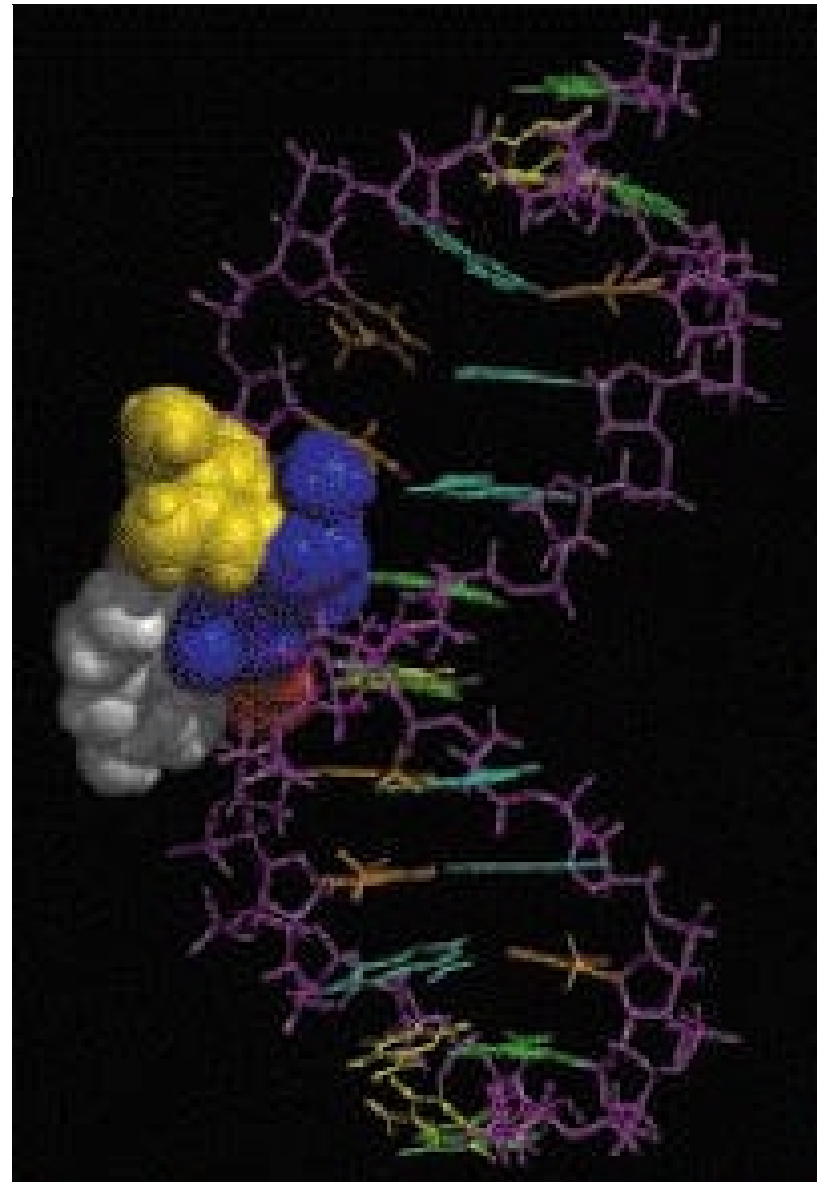
✍ Tumor shrinkage (CR + PR): 28%

CR = Complete response (+80% tumor shrinkage)

PR = Partial response (-80% and +50% tumor shrinkage)

MR = Minor response (-50% tumor shrinkage)

Source: AACR-NCI-EORTC International Conference, Nov. 2001. G. Curogliano et al.

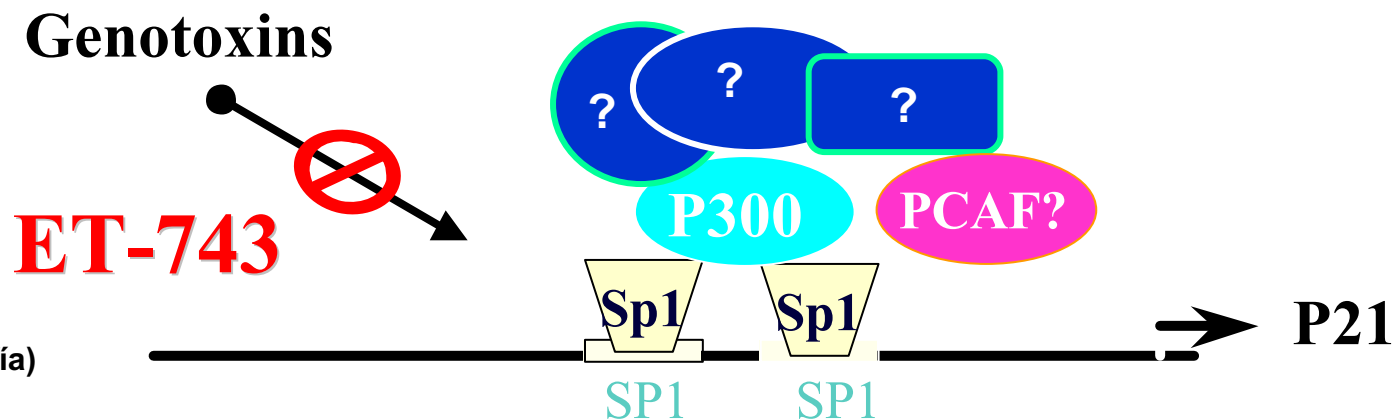
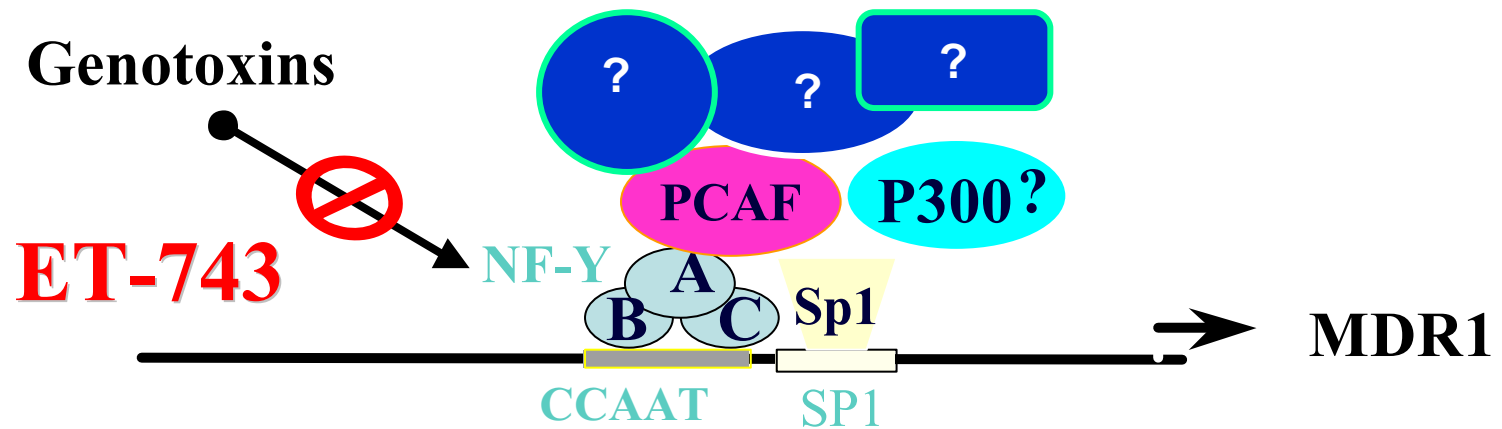


(Ver Bibliografía)

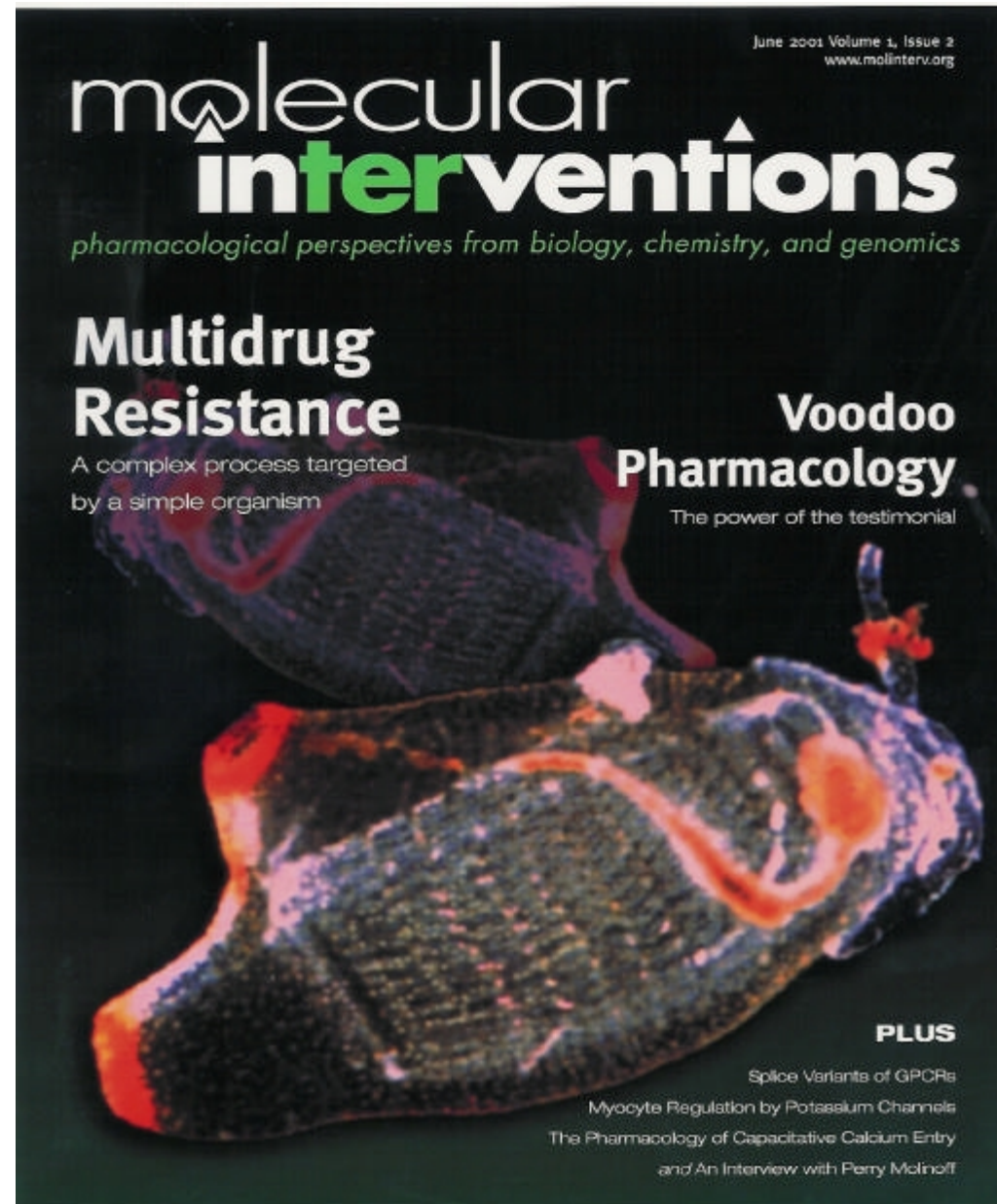
ET-743 Y TRANSCRIPCION



ET-743 bloquea la activación de promotores inducibles



(Ver Bibliografía)



(Ver Bibliografia)



(Ver Bibliografía)

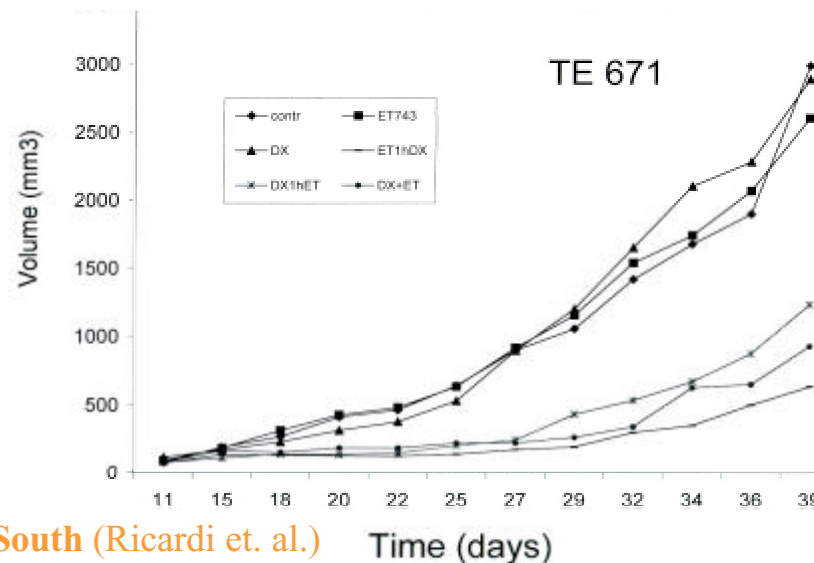
ET-743 Combinations

Sequencing with Doxorubicin *Rhabdomyosarcoma*

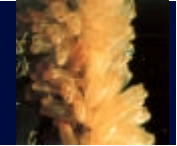
Table 1 Summary of *In Vitro* Combinations

<u>Species</u>	<u>Tumor</u>	<u>Line</u>	<u>ET</u>	<u>Dox</u>	<u>Combination</u>
Murine	Fibrosarcoma	UV2237	Active	Active	Synergistic
Murine	Fibrosarcoma	UV2237/ADR	NA	Marginal	Synergistic
Human	Rhabdomyosarcoma		TE 671	NA	Marginal
					Synergistic

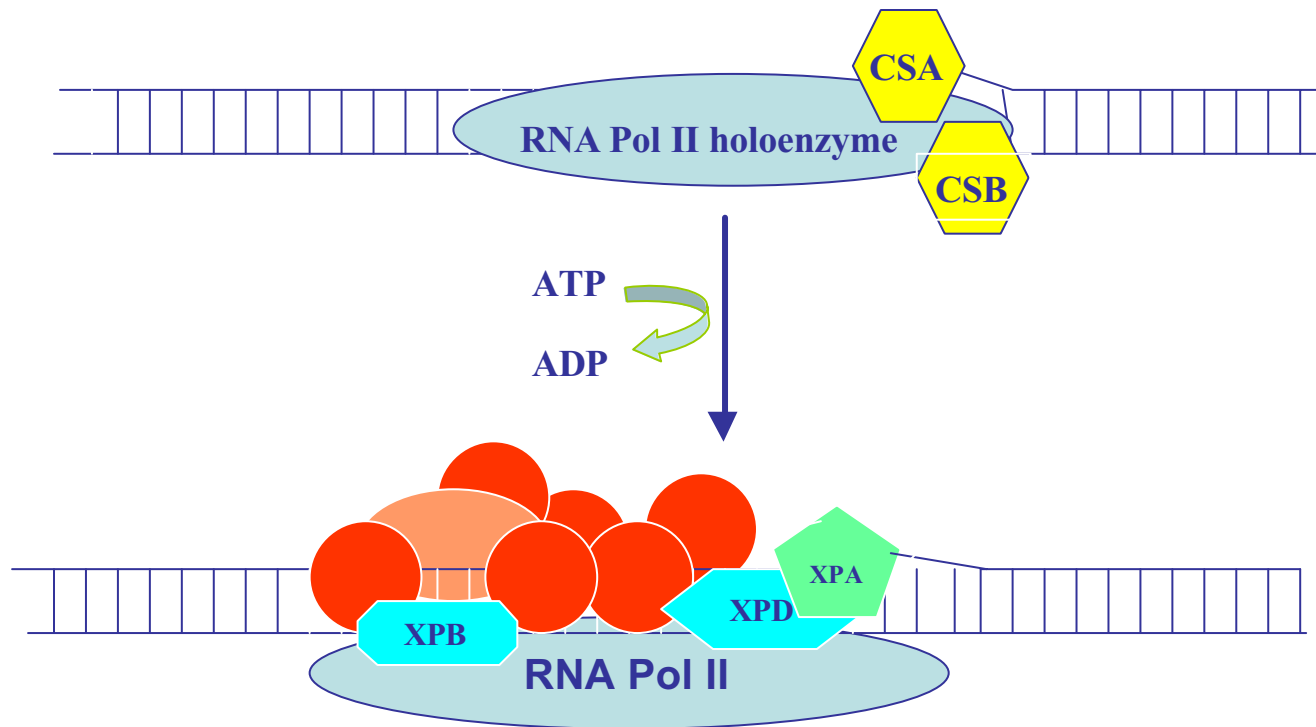
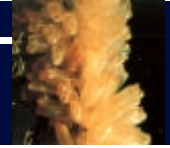
Figure 1 *In Vivo* Tumor Growth Inhibition of Human Rhabdomyosarcoma (TE 671)



ET-743 Y TC-NER



Sistema de excisión y reparación de nucleótidos - acoplado a transcripción



NER

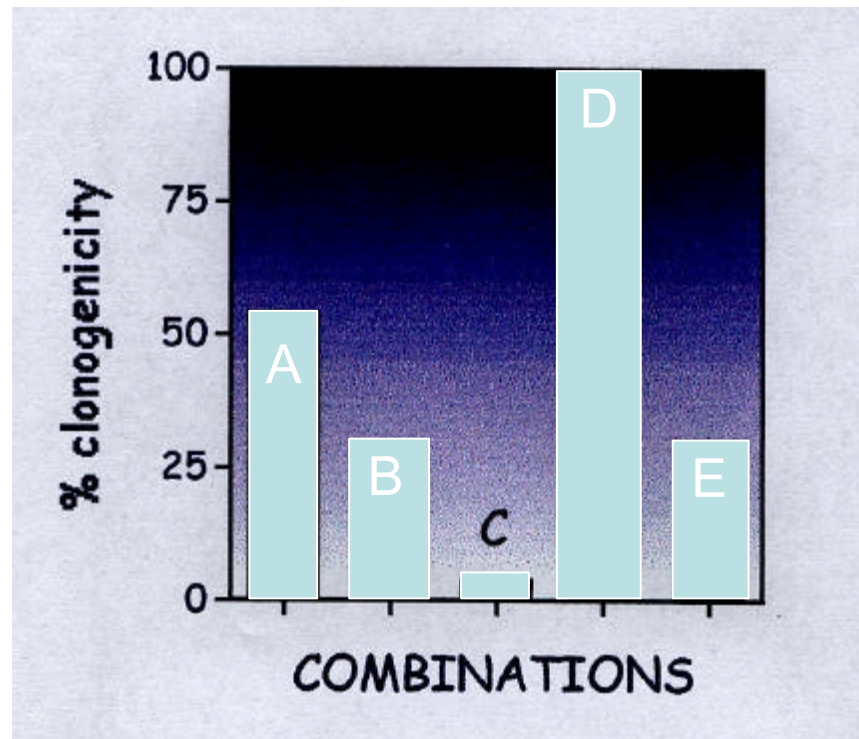


HOW NUCLEOTIDE EXCISION REPAIR PROTECTS AGAINST CANCER



Molecula.exe

Combinations [ET743 +Cis-Platinum (DDP) HCT-116 Human Colon Carcinoma



- | Bar | Combination |
|------------|---|
| A | ET-743 (20 nM) - 1 hr exposure |
| B | ET-743 (20 nM) - 1 hr exposure + DDP (40 μM) - 1 hr exposure after 24 hr ET-743 washout |
| C | ET-743 (20 nM) - 1 hr exposure + DDP (40 μM) - 1 hr exposure after 14 hr ET-743 washout |
| D | DDP (40 μM) - 1 hr exposure |
| E | DDP (40 μM) - 1 hr exposure + ET-743 (20 nM) - 1 hr exposure after 72 hr DDP washout |

BIBLIOGRAFIA ET-743 (MoA)

- Antiproliferative activity of ecteinascidin-743 is dependent upon transcription-coupled nucleotide-excision repair. Takebayashi *et al*, Nature Medicine, vol. 7 (2001) 961-966.
- The orphan nuclear receptor SXR co-ordinately regulates drug metabolism and efflux. Synold *et al*, Nature Medicine, vol. 7 (2001) 584-590.
- Interference of transcriptional activation by the antineoplastic drug ecteinascidin-743. Minuzzo *et al*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 97 (2000) 6780-6784.
- Bending of DNA upon Binding of Ecteinascidin-743 and Phthalascidin-650 studied by Unrestrained Molecular Dynamic Simulations. Garica-Nieto *et al*, J. Am. Chem. Soc., (2000)
- Ecteinascidin-743, a transcription-targeted chemotherapeutic that inhibits MDRI activation. Jin *et al*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 97 (2000) 6775-6779.
- DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. L.H. Hurley, Nature Cancer Reviews, vol. 2 (2002) 188-200.
- A 3-(ET 743)-DNA Complex that both resembles an RNA-DNA hybrid and mimicks Zinc finger-induced DNA structural distortion. Marco *et al*, J. Med. Chem., vol. 45 (2002) 871-880.
- Transcription of the Multidrug Resistance Gene MDR 1: A Therapeutic target. Scotto *et al*, Molecular Interventions, vol. 1 (2001) 14-22.
- ET-743, a natural marine compound, with a unique mechanism of action. Erba *et al*, Eur. J. Cancer, vol. 37 (2001) 97-105.
- Unique pattern of ET-743 activity in different cellular systems with defined deficiencies in DNA-repair pathways. Damia *et al*, Int. J. Cancer, vol. 92 (2001) 583-588.
- Differential rates of reversibility of ET-743-DNA covalent adducts from different sequences lead to migration of favored binding sites. Zewall-Foote *et al*, J. Am. Chem. Soc., vol. 123 (2001) 6485-6495.
- The inefficiency of incisions of ET-743-DNA adducts by the UvrABC nuclease and the unique structural feature of the DNA adducts can be used to explain. Zewall-Foote *et al*, Chem. & Biol., vol. 8 (2001) 1003-1041.
- The antitumour agent ET-743: characterization of its covalent DNA adducts and chemical stability. Hurley *et al*, Advances Expt. Med. Biol., vol. 500 (2001) 289-299

Aplidin™ : Estudios en fase II



Desarrollo de actividades Resumen de la fase I	Perfil de seguridad
<ul style="list-style-type: none">•225 pacientes tratados en 7 centros clínicos en EU y Canada•Diferentes esquemas de infusión estudiados en 4 estudios clínicos•Identificada la DMT y la DR en todos los estudios•Beneficio clínico descrito en todos los estudios•Apto para terapia combinada•Efectos secundarios manejables y transitorios	<ul style="list-style-type: none">•Ausencia de Toxicidad medular Cardiotoxicidad Neurotoxicidad Mucositis Alopecia•Dolor muscular transitorio

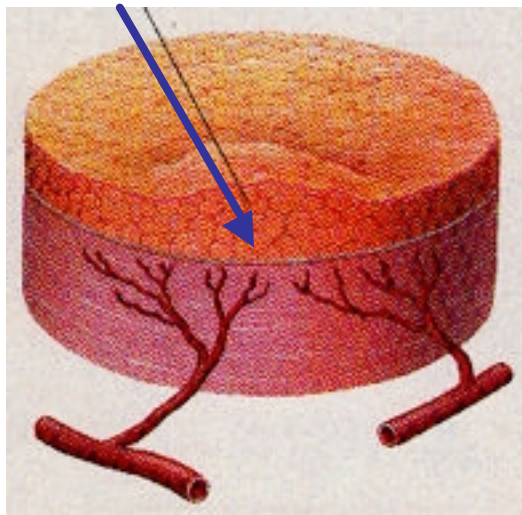
Aplidin™ en fase I- Resultados clínicos

	001	001b	002	003	003c	004	Total pts (RD or higher)	Clinical benefit
Colorectal ca	12	6	12	8	5	9	52 (25)	7
Renal ca	6	4	5	4	2	4	25 (15)	6
NSCLC	1	1	5	3	1	5	16 (7)	1
Head and neck ca	5	2	3	1		3	14 (4)	6
Melanoma	4	3	4	2			13 (8)	1
Low grade Neuroendocrine ca		2		7	1		10 (4)	4
Medullary thyroid ca	1	1	1	2	4		9 (8)	7
Gastric ca	2		4		1	1	8 (2)	
Lymphoma	1	1		3	2	1	8 (5)	2
STS	1		1	3		3	8 (3)	2
Total (in database)	35	25	43	45	20	36	204 (102)	30

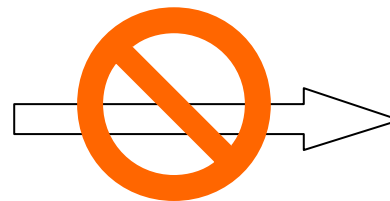
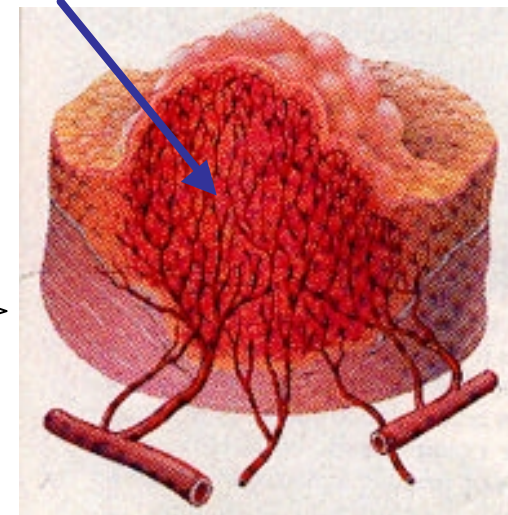
Aplidina: mecanismo de acción*

- ? **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., 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

Kahalalide F



Ensayos Preclínicos

Actividades observadas en estudios preclínicos:

- Cáncer de próstata
- Cáncer de mama
- Cáncer de colon
- Cáncer de pulmón no microcítico
- Cáncer de ovario
- Neuroblastomas

Estado de desarrollo

- Fase I: 38 pacientes en 4 centros
 - Cáncer resistente a terapia hormonal:
 - ☒Cáncer de próstata avanzado
 - ☒Otros tumores sólidos
- Niveles cercanos a la DMT previsible según modelos preclínicos
- Administración segura a varios niveles de dosis según modelos preclínicos
- Varios pacientes han recibido múltiples ciclos
- Se han comunicado datos de actividad

ES-285 Ampliando nuestro portafolio clínico



ORIGEN:

Mactromeris polynyma, Molusco (Hokkigai)

ESTADO:

Comienzo de la fase I en el 2002

PERFIL DE PRODUCTO:

Actividad preclínica observada: hepatoma, cáncer renal y cáncer de próstata

Mecanismo de acción: Inhibe moléculas claves que regulan las fibras de actina del citoesqueleto y la proliferación celular (Rho-GTP asas)

Próximos pasos clínicos

ET-743	<ul style="list-style-type: none">• Opinión del CPMP sobre registro en Europa a finales del 2002• Plan de desarrollo con Ortho Biotech (J&J)
Aplidin	<ul style="list-style-type: none">• Inicio de 1-2 estudios pivotaes• Inicio de 10 estudios en Fase II
Kahalalide F	<ul style="list-style-type: none">• Entrada en Fase II
ES-285	<ul style="list-style-type: none">• Entrada en Fase I
Otros	<ul style="list-style-type: none">• Potenciación de preclínica para aceleración de la entrada de nuevos compuestos en clínica

Próximos Pasos Corporativos

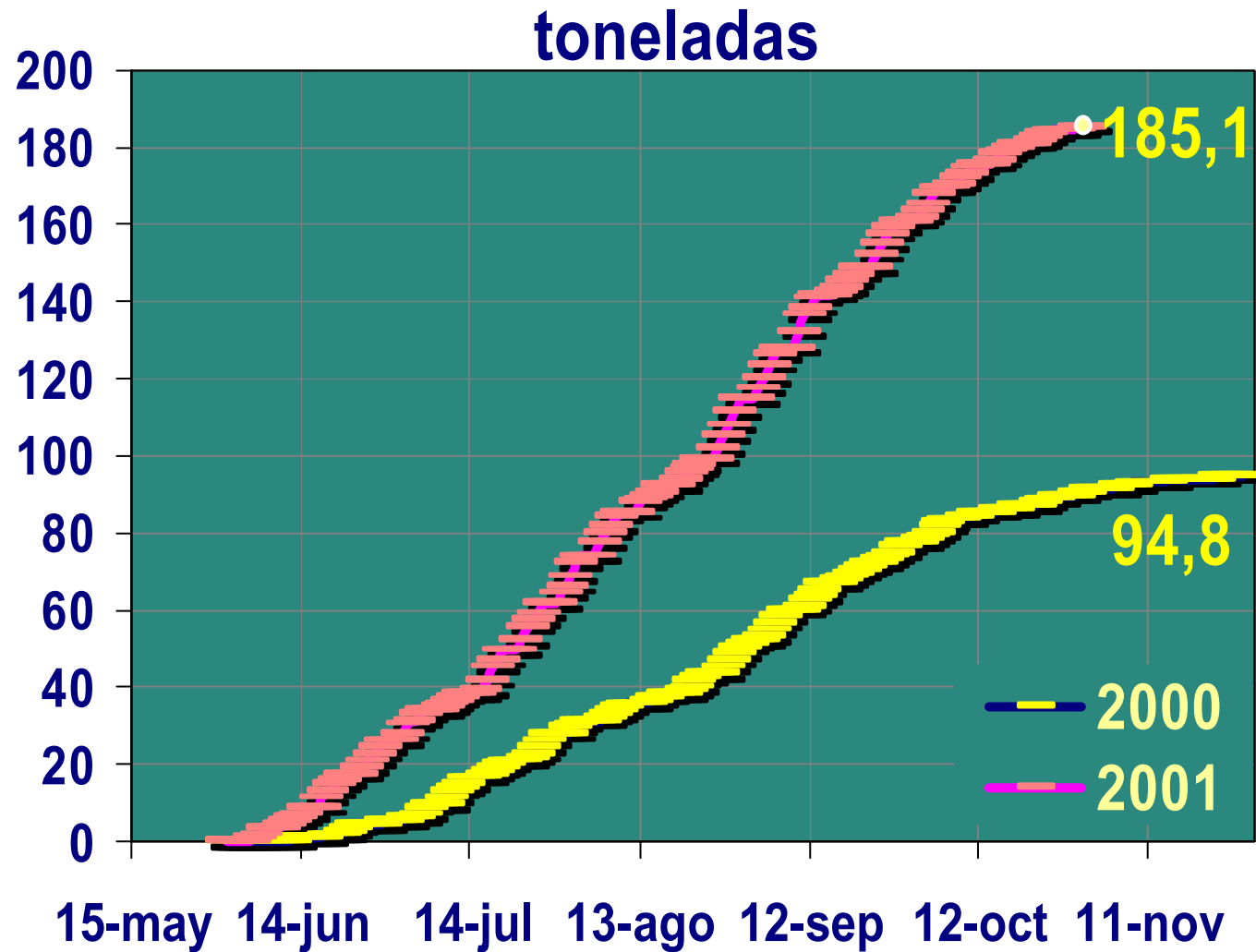
Producción

- Llevando a cabo la fase de escalado industrial
- Acuicultura
- Proceso semi-sintético
- Proceso sintético
- PharmaMar único productor de los principios activos
- Coste de producción ET-743 natural comparable al semisintético (~10%/p.venta)
- Costes producción de otros compuestos oncológicos comparables a los de ET-743

Comercialización

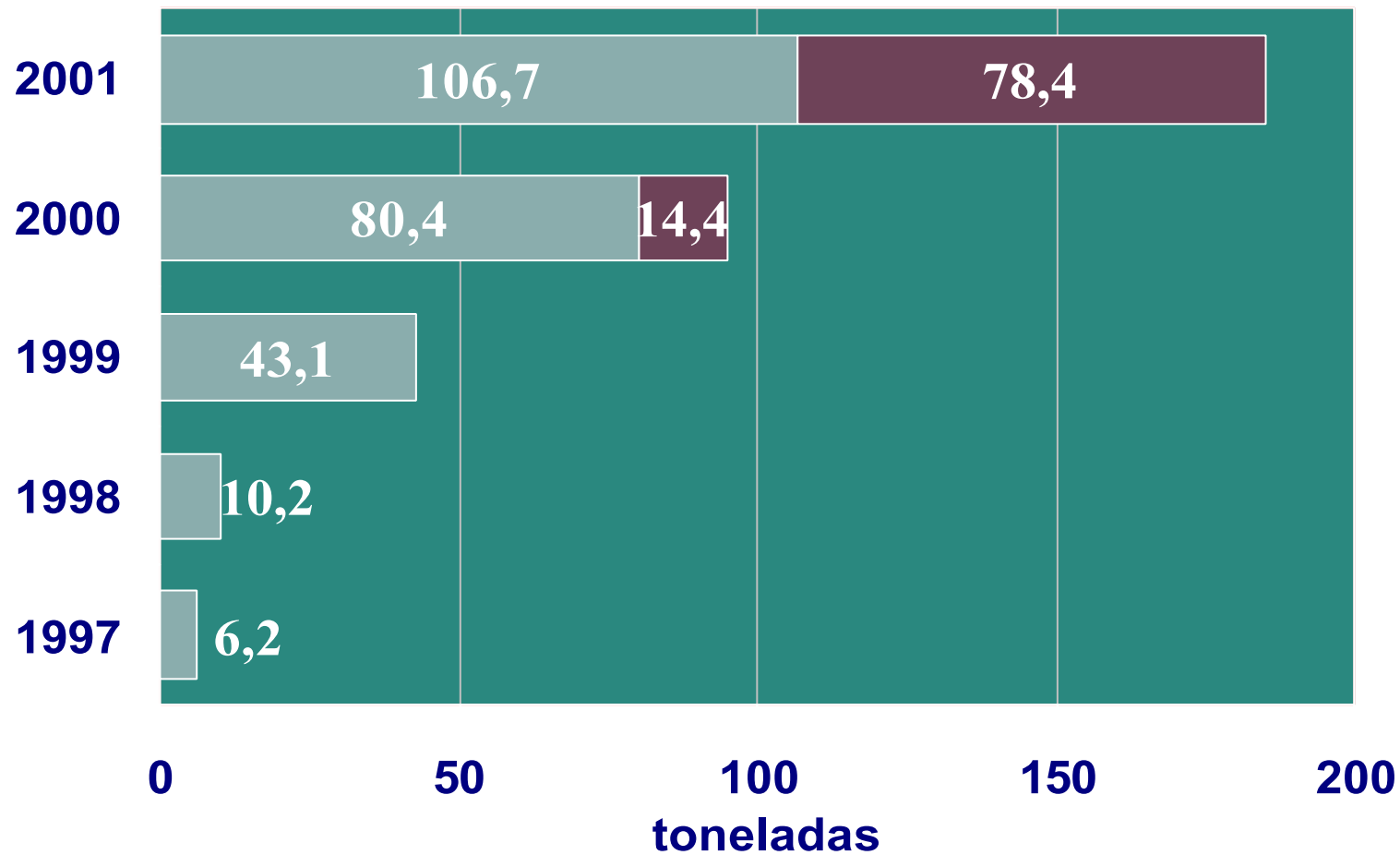
- Red comercial propia en Europa
- Estructura comercial flexible
- Licencias fuera de Europa con compañías líderes en oncología
- Marca única en todos los territorios

Produccion *E. turbinata* 2000-2001



Produccion *E. turbinata*: evolucion anual

■ CULTIVOS MARINOS ■ ACUICULTURA



Congresos de oncología en 2002

FECHA	CONGRESO	LUGAR	DIRECCION WEB
Abril 6-10	AACR 93° Encuentro Anual	San Francisco	www.AACR.org
Mayo 18-21	ASCO Encuentro Anual	Orlando	www.ASCO.org
Junio 8-11	EACR 17° Encuentro Anual	Granada	www.FECS.org/ conferences/eacr17/index.shtml
Junio 13-15	II European Spring Oncology Conference	Marbella	www.EORTC.be
Octubre 18-22	ESMO 27° Encuentro Anual	Niza	www.ESMO.org
Noviembre 19-22	EORTC-NCI-AACR	Frankfurt	www.FECS.be/ conferences/ena2002/welcome.shtml



Abstracts Admitidos en AACR

San Francisco, Abril 6-10 2002

	N°	TITLE	AUTHOR	TYPE OF PRESENTATION	PRES. TIME AND PLACE
	404	The combination of ET-743 and cisplatin (DDP). From a molecular pharmacology study to a phase I clinical trial	M. D'Incalci et.al.	poster	8:00am Experimental /Molecular Therapeutics
	379	Dexamethasone potentiates the activity of Ecteinascidin 743 in preclinical melanoma and osteosarcoma models	G. Faircloth et.al.	poster	8:00am Experimental /Molecular Therapeutics
ET-743	5486	Expression of drug resistance related genes and drug cytotoxicity is discordant in human osteosarcoma	K. Hansoo et.al.	poster	8:00am Experimental /Molecular Therapeutics
	4575	The establishment of xenografts models from osteosarcoma samples and their growth inhibition by ET-743	B. D. Mazza et.al	poster	13:00pm Clinical Research
	324	Cell cycle effects of ET-743	C. Simoens et.al.	poster	8:00 am, Experimental /Molecular Therapeutics
	2676	In vitro invasiveness is altered by Ecteinascidin-743	Li Shao et.al.	poster	13:00 pm, Cell and Tumor Biology
	4579	Different cytotoxic activity in vitro of Aplidine in pediatric leukemic and normal bone marrow and blood samples	D. Bresters et.al.	poster	13:00 pm Clinical Research
Aplidine	4583	Lack of in vitro cross-resistance between Aplidine and other drugs in childhood leukemia and normal bone marrow and peripheral blood samples	D. Bresters et.al.	poster	13:00pm Clinical Research
	886	Antineoplastic and antiangiogenic activity of Aplidine, a new agent of marine origin	G. Taraboletti et.al	poster	13:00 pm Cell and Tumor Biology
ET Apl KF	5419	Toxicity of ET-743, Aplidin and Kahalalide F on hemopoietic stem cell function	S.G. Gómez et.al	poster	8:00am Experimental /Molecular Therapeutics