

Medical Economics

Chequeo a la Industria



El descubrimiento del mar al servicio de la salud

PharmaMar, empresa filial del Grupo Zeltia, tiene como objetivo avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y el desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino.

Medical Economics

Editor

Manuel García Abad

Directores asociados

José María Martínez García
Gonzalo San Segundo Prieto

Coordinador editorial

Enrique González Morales

Secretaría de redacción

Cristina García Blanco
medeconomics@drugfarma.com

Maquetación

Carolina Vicent, Carlos Sanz

Producción

José Luis Águeda Juárez

Administración

Ana García Panizo
Tel.: 91 500 20 77

Fotomecánica e impresión:

Litofinter Industria Gráfica

© 2008

Spanish Publishers Associates, S. L.

Antonio López, 249-1º Edif.
Vértice

28041. Madrid.

Tel. 91-5002077. Fax 91-5002075

E-mail: spa@drugfarma.com

Numancia, 91-93. 08029.

Barcelona

Tel. 93-4198935. Fax 93-4307345

ISSN: 1696-61-63

D.L.: M-35829-2003

S.V.: 38/03-R-CM

Controlado por



IV Entrevista a José María Fernández de Sousa

“Nos dijimos que si queríamos estar en el sector farmacéutico, teníamos que evitar la competencia con las grandes firmas y hacer algo diferente. Y lo hemos hecho, buscando en el mar donde ellos no estaban buscando”.

VI Una historia de mucho calado

El objetivo de PharmaMar, desarrollar nuevos fármacos que contribuyan a mejorar el tratamiento de los pacientes con cáncer, se inició hace más de 20 años y constituye un proyecto único y pionero.

VIII Un océano de I+D+i

PharmaMar encuentra en los océanos y mares de los cinco continentes la materia prima para llevar a cabo su labor investigadora.

XI Entrevista a Luis Mora Capitán

“La compañía presentará en diciembre próximo “datos muy relevantes” de Aplidin en linfomas T en el principal congreso anual de cáncer hematológico”.

XII Del mar, a la farmacia

La compañía tiene cuatro productos en diversas fases clínicas, entre los que sobresale Yondelis, mientras que otros tres se encuentran en desarrollo preclínico.

XIV Buen gobierno y gestión ética

PharmaMar encuentra valiosos recursos para su actividad investigadora en el mar, por lo que esmera sus acciones de protección, conservación y sostenibilidad del medio ambiente en todas sus operaciones.

XV Entrevista a Pedro Santabárbara Sánchez

“Nuestros buzos y biólogos exploran ahora a mayor profundidad, con sistemas muy modernos que permiten llegar a más de 50 metros”.

XVI Relación con los accionistas

PharmaMar no cotiza directamente en Bolsa, pero sí su empresa matriz, Zeltia, desde hace 45 años, aunque sólo desde hace una década está presente en el Mercado Continuo español.

Suplemento coordinado por Gonzalo San Segundo, director asociado de
MEDICAL ECONOMICS

Un océano de I+D+i



Más de 65.000 muestras de organismos marinos, 700 nuevas entidades químicas, 30 nuevas familias de compuestos identificadas, más de 1.600 patentes y cerca de 800 concedidas, tres moléculas en desarrollo preclínico avanzado, tres productos en diversas fases clínicas y un fármaco, Yondelis, que está siendo comercializado actualmente. Este podría ser un resumen de lo conseguido, con una inversión de 420 millones de euros, por PaharmaMar, filial del Grupo Zeltia, a lo largo de dos décadas. La compañía encuentra en los océanos y mares de los cinco continentes la materia prima (moluscos, esponjas, ascidias y equinodermos) para llevar a cabo su labor investigadora, pues su misión es avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino. Una labor a la que están dedicados 300 profesionales altamente cualificados y especializados en el sector farmacéutico, de los cuales el 70 por ciento son licenciados y de éstos, un 60 por ciento son doctores. Todos ellos se integran en una red de excelencia de ámbito mundial en la que participan más de 60 centros de investigación y universidades en biología marina y química de la biología del cáncer. Una labor de la que ya se han beneficiado más de 7.000 pacientes con diferentes tipos de cáncer en más de 200 hospitales de todo el mundo.



José María Fernández-Sousa Faro, presidente de PharmaMar y del Grupo Zeltia

ENTREVISTA

“Yondelis se encontró en el Caribe”

Los lugares de aguas cálidas (Hawai, Caribe, Baleares) han sido hasta ahora los más fructíferos para PharmaMar. Pero sus buzos aún no han logrado explorar el Mar Caspio.

» Nos dijimos que si queríamos estar en el sector farmacéutico, teníamos que evitar la competencia con las grandes firmas y hacer algo diferente.

» Con Yondelis ya registrado para el sarcoma, esperamos vender en el mundo entero en torno a 1.200 millones de euros al año de este medicamento.

PREGUNTA: Enhorabuena por el logro de Yondelis para el cáncer de ovario. ¿Cuándo estará lista esta nueva indicación y qué alcance económico y empresarial tendrá?

RESPUESTA: Muchas gracias. Calculamos que, aproximadamente, para el verano de 2009. Y con Yondelis ya registrado para el sarcoma, esperamos que venda en el mundo entero en torno a 1.200 millones de euros al año de este medicamento a partir de cuando tengamos ventas estables, o sea, a partir de 2012. En Europa calculamos unas ventas para sarcoma y ovario de unos 400 millones.

P. Desde su creación, en 1986, la historia de PharmaMar está salpicada de venturas y desencantos. ¿Qué momentos son los que recuerda con más emoción y desilusión?

R. Probablemente el momento más duro fue cuando intentamos un registro rápido con sólo fase II porque nos habían dado la condición de droga huérfana para sarcoma de tejido blando y, como no había nada con qué comparar, hicimos un estudio sin ningún comparador. Y la EMEA sólo lo aprobaba en el caso de que el resultado fuera sobresaliente. Fue en 2003 y tuvimos el apoyo de los representantes de siete países y la negativa de los otros ocho. Y nos pidieron volver con otro estudio. Tuvimos que hacer una reestructuración, prescindir de un centenar de personas y conservar el dinero que teníamos para tener una segunda oportunidad. Este segundo estudio fue muy arriesga-

do, porque no teníamos contra qué comparar. Y se nos ocurrió comparar Yondelis alta dosis contra Yondelis en baja dosis. Y lo batimos con datos estadísticamente significativos, lo que significó la mayor alegría, y el producto nos lo aprobaron en julio de 2007.

P. Desde el punto de vista bursátil, Zeltia, al menos por ahora, depende de Yondelis. ¿Cree que el precio actual de la acción refleja la situación de la compañía?

R. En absoluto. La Bolsa se mueve por caminos diferentes a los de la compañía, quizá porque no somos bien entendidos. Pero el precio de Zeltia hoy es completamente absurdo, debería cotizar muy por encima, debido a las buenas expectativas que hay.

P. Ya que estamos en la Bolsa, ¿cuándo sacarán Noscira al parque?

R. La compañía ya está preparada para salir a Bolsa, pero la Bolsa no, atraviesa un momento muy malo. Estamos hablando con bancos de inversión para ver qué hacemos.

P. Cambiando de tercio, ¿a quién se le ocurrió sumergirse en los fondos marinos en busca de organismos con propiedades anticancerígenas?

R. La idea de que el mar nos puede proporcionar medicinas es muy antigua, pero yo fui uno de los principales responsables. Lo decidimos en 1986 y fundamos PharmaMar. Nos dijimos que si queríamos estar

en el sector farmacéutico, teníamos que evitar la competencia con las grandes firmas y hacer algo diferente. Y lo hemos hecho, buscando en el mar donde ellos no estaban buscando. Y hemos desarrollado aquello que hemos encontrado, que tiene un mecanismo para matar a la célula tumoral diferente a todo lo conocido. Es el caso del Yondelis, de la Aplidina, de Irvalec...

P. *¿Ha participado usted en alguna de las expediciones submarinas de PharmaMar?*

R. Al principio de todo, sí. Incluso como buzo, pues yo ya buceaba desde el año 1973. Estuve en dos expediciones: una en las Islas Baleares y otra en las Galápagos.

P. *Desde la recogida de muestras hasta la comercialización del producto resultante, pasando, obviamente, por largos años de investigación y ensayos clínicos, ¿qué etapa le resulta personalmente más gratificante?*

R. Pues todo lo que conlleva investigación. Y resulta muy emocionante cuando en la clínica te van diciendo que los pacientes están respondiendo a nuestros productos.

P. *Los países cuyas aguas exploran los buzos y biólogos de PharmaMar, ¿colaboran con ustedes?*

R. Los viajes los planificamos con un año de antelación, ya que hay que negociar los permisos... Y donde nos ponen pegas, pues no vamos. Hay sitios donde estamos negociando ir. Por ejemplo, al Mar Caspio todavía no hemos hecho ninguna expedición, y estamos negociando con los países del sur que lo bordean, donde las aguas son más profundas. Pero hemos estado en la Antártida, en el Polo Norte...

P. *¿Y qué mar u océano les ha sido más productivo?*

R. En cualquier sitio puedes encontrar la molécula que buscas. El Yondelis, por ejemplo, se encontró en el Mar Caribe por primera vez, aunque luego hemos visto que el organismo productor también estaba en el Mediterráneo. La Aplidina la encontramos en un organismo en Baleares y el organismo del Irvalec lo hallamos en Hawaii.

P. *Recientemente, le han nombrado presidente de la Asociación Española de Bioempresas (Asebio). ¿Significará esto un cambio para la biotecnología española? ¿Cuál será su aportación?*

R. Me presenté, me eligieron y lo que pretendo es servir al puesto desempeñándolo lo que mejor sé. Y la experiencia que tengo me debía servir para ayudar al sector aquí en España, y lo voy a intentar.

P. *¿Tiene objetivos marcados?*

R. Tengo varios. Por ejemplo, una de las cosas que yo proponía en mi candidatura a la presidencia de Asebio era que el Mercado Alternativo bursátil, creado este año, se nutra de empresas españolas de biotecnología. La coyuntura actual de la Bolsa es muy mala, pero sé que hay un interés enorme por parte de algunas de las empresas de Asebio por cotizar en Bolsa. Otro objetivo es reclamar más ayudas de la Administración para estas empresas de biotecnología



"En cualquier sitio puedes encontrar las moléculas que buscas, Yondelis por ejemplo se encontró en el Mar Caribe".

P. *¿Se siente cómodo con la política de investigación que se desarrolla en España?*

R. Cuando fundamos PharmaMar esto era el desierto. Y hemos vivido a lo largo de los años cómo nuestro país ha ido cambiando, haciéndose más sensible al I+D+i. Pero de todas maneras nos queda camino por andar. Y, aunque está bien apostar por el drill, deberíamos apostar más por la sociedad del conocimiento, tanto las administraciones públicas como la industria. Es la única manera de tener propiedad intelectual y vender *royalties* en vez de pagarlos. ■

Crónica de 70 años

Una historia de mucho calado

La misión de PharmaMar, filial de Zeltia, es avanzar en el tratamiento del cáncer mediante el descubrimiento y desarrollo de medicamentos innovadores de origen marino.

El poema *El mar*, que Rafael Alberti incluyó en *Marinero en Tierra*, comienza así: “El mar. La mar. / El mar. ¡Sólo la mar!”. De esta manera se podría decir que también empieza (y prosigue) la historia de PharmaMar, compañía pionera en la investigación de compuestos de origen marino y cabecera del sector biotecnológico del Grupo Zeltia. Una historia que se sumerge en las profundidades del mar para extraer de él lo mejor para el tratamiento del cáncer de los pacientes en tierra. Ese es su firme compromiso.

En realidad, la crónica de PharmaMar se inicia en 1939 en Vigo, con la creación de Zeltia, resultado de la escisión del laboratorio Miguel Servet. Su fundador fue José Fer-

na en las páginas que dedica a su fundador en el libro *Los cien empresarios españoles del Siglo XX* (Lid, 2000). Tan es así que en su objeto social ya figura la expresión “creación científica”. Además, reunió en sus laboratorios a eminentes investigadores, como el biólogo Faustino Cordon Moreno, el bioquímico Fernando Calvet Prats, el geólogo Isidro Parga Pondal, el químico Miguel Antonio Catalán Sañudo y el médico Ramón Obella Vidal, el fundador del Instituto Farmacológico Miguel Servet.

Los primeros productos de Zeltia, enfocados a tratamientos de ginecología y del corazón, se vieron ampliados a partir de 1942 con la fabricación de pesticidas e insecticidas. Posteriormente fundó, con otros seis laboratorios, Antibióticos, S. A., y en los años 50 y 60 extendió sus actividades y cartera de productos mediante alianzas con empresas norteamericanas y británicas. Tras entrar en 1975 en el negocio de productos protectores y decorativos de la madera y vender su participación en Antibióticos, Zeltia dio un paso de gigante en la investigación al crear, en 1986, PharmaMar y, posteriormente, otras empresas hermanas cuya actividad en I+D+i se centra en la salud humana.

La inmersión de PharmaMar en las aguas oceánicas se inició en 1986 con la creación de la compañía, aunque no fue plenamente operativa hasta dos años más tarde. A partir de ahí, la exploración de los mares y océanos de los cinco continentes en busca de invertebrados marinos susceptibles de jugar un papel relevante para la salud, en concreto en el tratamiento del cáncer, será continua. Y es que “la biodiversidad es mucho más alta en el mundo marino que en el terrestre”, señala José Fernando Reyes, jefe del equipo de investigación química de productos naturales de PharmaMar. En este caso,



PharmaMar busca muestras marinas que puedan desarrollar medicamentos innovadores contra el cáncer.

nández López (1904-1986), padre de su actual presidente, José María Fernández Sousa-Faro, y uno de los empresarios españoles más dinámicos e innovadores del siglo XX.

“Zeltia nació como una empresa que hoy llamaríamos de I+D”, escribe Joám Carmo-

se podría decir que el mar es una farmacia aliada contra los tumores cancerígenos.

El equipo de biólogos marinos y buzos profesionales de PharmaMar realiza expediciones por todos los mares del mundo, a zonas de alta biodiversidad para hacer una recogida manual de unos pocos gramos de organismo marino, que posteriormente se incorporan a la colección de muestras marinas de PharmaMar para su posterior estudio.

Una historia (la de PharmaMar y, bursátilmente, la de Zeltia) que va íntimamente ligada a Yondelis, producto estrella de la compañía. Sus ensayos clínicos comenzaron diez años después, a partir la aprobación del compuesto ET-743 por el organismo regulador

estadounidense Food and Drug Administration (FDA). Este esparadajo que la empresa recibió a sus investigaciones se tornó en varapalo el 24 de julio de 2003, cuando la Agencia Europea del Medicamento (EMA) rechazó la comercialización de Yondelis en una polémica votación, reafirmando en su negativa cuatro meses después.

No tardaron en volver las alegrías para la biotecnológica española. La multinacional Johnson & Johnson adquirió los derechos de venta del fármaco en Estados Unidos, y el 19 de julio de 2007, EMA aprobó, finalmente, la comercialización del medicamento. Un proceso que ha durado dos décadas y en el que se han invertido cerca de 500 millones de euros. ■

Las empresas

En la actualidad, el Grupo Zeltia se compone de tres empresas del sector de química de gran consumo (Zelnova, Xylazel y Promax) y cuatro del biotecnológico (Noscira, Genómica y Sylentis, además de PharmaMar). He aquí una breve descripción de cada una de ellas.

Noscira. Empresa fundada en el año 2000 con el nombre de Neuropharma y especializada en la investigación y desarrollo de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades del sistema nervioso central. Para su actividad utiliza la colección de organismos marinos de PharmaMar. Su actividad se expande al estudio de las bases moleculares de las patologías neurodegenerativas en colaboración con otros centros. La finalidad es optimizar el descubrimiento de moléculas que puedan ralentizar el proceso neurodegenerativo. En los últimos años, ha conseguido introducir dos compuestos en fase de ensayos clínicos y cuenta con otros en desarrollo preclínico.

Genómica. Creada en 1990, fue la primera empresa española en prestar servicios de diagnóstico molecular. Tiene dos líneas de negocio: uno, el desarrollo y comercialización de kits de diagnóstico molecular *in vitro* para la detección de virus y bacterias causantes de enfermedades. La tecnología empleada se basa en la plataforma Clinical Arrays. Y dos, la realización de análisis de identificación genética por ADN, campo en el que es líder. Es el primer laboratorio pri-

vado español que ostenta la acreditación otorgada por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) para la realización de este tipo de pruebas.

Sylentis. Su actividad, iniciada en 2006, se basa en la búsqueda de agentes terapéuticos innovadores utilizando la tecnología del ARN de interferencia, y está orientada principalmente a los campos de la oftalmología y aparato digestivo.

Zelnova. Compañía productora y comercializadora de productos químicos para consumo doméstico, agrícola e industrial, como insecticidas, ambientadores, limpiadores, desinfectantes y fertilizantes, con sede en Galicia. Entre sus marcas se encuentran Casa & Jardín, Hill-Paff, ZZ Paff, Coopermatic, Baldosinin y Hechicera. Es líder del mercado de insecticidas de uso doméstico, con una cuota del 21 por ciento en España.

Xylazel. Fabrica y comercializa pinturas y barnices. Fundada en 1975 y con sede en Galicia, está especializada en todo tipo de embellecedores y tratamientos de la madera. Sus productos protegen la madera contra la acción de hongos, mohos, insectos xilófagos como carcomas y termitas, lluvia, sol y otras amenazas. En 2006 adquirió la compañía italiana Copyr, líder en Italia en ventas de aerosoles automáticos para hostelería.

Promax. Compañía, creada en abril de 1981, para el tratamiento, protección y restauración de la madera en monumentos y edificios de nuestro patrimonio nacional.

La investigación

Un océano de I+D+i

En la flora y la fauna de los océanos están las llaves que abren a PharmaMar las puertas de la investigación que conducen a la obtención de tratamientos innovadores contra el cáncer.

Los océanos cubren el 70 por ciento de la superficie de la Tierra y corresponden al 90 por ciento de la biosfera. En ellos, innumerables formas de vida marina han evolucionado para producir una inmensa variedad de entidades químicas de exclusiva sofisticación. Entre éstas se encuentran moléculas con actividades biológicas potentes, desarrolladas como una forma de guerra bioquímica para sobrevivir en un entorno extremadamente competitivo. PharmaMar ha identificado el potencial antitumoral de esas moléculas y las desarrolla activamente como tratamientos innovadores contra el cáncer.

Y es que el mar constituye la fuente investigadora de la compañía. No en vano, la gran di-

laboratorio para comprobar su potencial antitumoral reflejan alguna actividad. En cambio, el porcentaje de muestras con actividad antitumoral asciende al 1 por ciento cuando se trata de las de origen marino.

Para investigar los recursos del mar, la compañía emplea expertos en biología marina que recorren los océanos del mundo obteniendo pequeñas muestras de la flora y la fauna locales de lugares seleccionados. Las muestras obtenidas se identifican taxonómicamente, se envían congeladas a sus instalaciones de investigación en Madrid y se incorporan a la exclusiva librería de PharmaMar, que contiene más de 65.000 muestras de origen marino.

Para acelerar la investigación sobre su colección de agentes potencialmente activos, PharmaMar ha creado una red de colaboración que incluye centros de bioquímica y biología marina. En los sistemas de modelos biológicos de estos centros, específicamente desarrollados para la detección de actividad antitumoral, se procesan y analizan cantidades pequeñas de las muestras, cuyo fraccionamiento mediante técnicas cromatográficas permite el rápido aislamiento de moléculas de interés y la elucidación sin dilación de su estructura química.

Seguidamente, las moléculas con una actividad antitumoral prometedora se someten a programas de química farmacológica para establecer un mecanismo adecuado de producción mediante síntesis química, con lo que se evita la necesidad de recurrir a la fuente natural. Estos programas tienen como resultado la generación de análogos químicos sintéticos de las moléculas de origen marino aisladas originalmente, lo que da lugar a una familia completa de compuestos antitumorales activos y, a menudo, a candidatos con un perfil farmacológico más adecuado. Los análogos sintéticos también proporcionan información valiosa sobre la relación estructura-actividad, que se utiliza



El equipo de biólogos marinos y buzos profesionales de PharmaMar realiza expediciones por todo el mundo

versidad del mundo marino y su menor exploración suponen una ventaja cualitativa en el descubrimiento de nuevos fármacos. Según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, sólo un 0,01 por ciento de las muestras de origen terrestre que son sometidas a ensayos de

para refinar adicionalmente la estructura química y para mejorar las propiedades farmacológicas (máxima actividad y mínimos efectos secundarios).

Con ese enfoque, PharmaMar descubre continuamente nuevas moléculas dotadas de exclusivos mecanismos de acción, lo que representa una gran oportunidad para avanzar en las ciencias básicas y, lo que es más importante, abre nuevas vías potenciales para el tratamiento del cáncer. Se utilizan sistemas de modelos *in vivo* para determinar las actividades antitumorales y los perfiles farmacocinéticos y toxicológicos de las moléculas que poseen una actividad antitumoral biológica *in vitro* prometedora. A continuación, los candidatos se proponen a los organismos reguladores para su inclusión en ensayos clínicos.

PharmaMar tiene más de 870 patentes concedidas, entre las que se incluyen estructuras químicas nuevas, procesos de síntesis y producción y aplicaciones terapéuticas. También está investigando diversos candidatos farmacológicos de nuevas familias de moléculas generadas mediante su programa de descubrimiento de fármacos de origen marino.

Cuando descubre moléculas de interés, PharmaMar establece procesos de química farmacológica y de síntesis para su producción, al tiempo que proporciona el material necesario para los estudios preclínicos y clínicos. Además, la compañía está sintetizando y evaluando derivados de fármacos candidatos de origen marino potenciales que pueden tener una mejor actividad antitumoral.

Todo ese proceso de investigación, cuya finalidad última es desarrollar nuevos fármacos que contribuyan a mejorar el tratamiento de los pacientes que padecen cáncer, se inició hace más de 20 años y constituye un proyecto único y pionero con una inversión total de 420 millones de euros. El resultado, hasta ahora, se concreta en cuatro compuestos en diferentes fases de desarrollo clínico, destacando Yondelis, que ya ha recibido autorización de la Comisión Europea para su comercialización para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos. Yondelis se encuentra también en desarrollo para cáncer de ovario, pulmón, mama y próstata. Además, otros tres productos se hallan en fase preclínica.

En la tarea investigadora PharmaMar no trabaja sola. Conscientes sus directivos de los desafíos inherentes al descubrimiento y desarrollo de productos biofarmacéuticos, la compañía ha tejido una red de colaboraciones que califica de

Muestras y patentes

Fruto de su decidida apuesta por la investigación a partir de la fauna y flora marinas, PharmaMar ya posee una colección única de más de 65.000 muestras de organismos marinos obtenidas gracias a sus expediciones en todos los mares del mundo. Se han descubierto aproximadamente 700 nuevas entidades químicas, hay 30 nuevas familias de compuestos identificados y tres moléculas en desarrollo preclínico avanzado. La empresa cuenta con una cartera de más de 870 patentes concedidas, un número similar de solicitadas y el descubrimiento de 110 nuevas entidades químicas. Un tercio de todas las patentes y publicaciones científicas acerca de fármacos anticancerígenos de origen marino son fruto de la investigación llevada a cabo por PharmaMar.



El equipo médico

Entre los 14 miembros del *staff* directivo de PharmaMar, y bajo la presidencia de **José María Fernández Sousa-Faro**, figuran cuatro médicos: **Pedro Santabárbara**, especialista en Medicina Interna y Oncología Médica, ocupa el cargo, como director médico, de vicepresidente encargado del Desarrollo Estratégico y Asuntos Médicos desde abril de 2007; **Alejandro Yovine**, especialista en Medicina Interna y en Oncología, es el director de Desarrollo Clínico desde agosto de 2007; y **Fernando Mugarza**, especialista en Medicina Familiar y Comunitaria y en Medicina de la Industria Farmacéutica, ocupa, desde abril de este año, la Dirección de Comunicación.

“primera clase”. Dicha red es de ámbito mundial y en ella participan más de 60 centros de investigación y universidades en biología marina y química de la biología del cáncer. El objetivo es establecer relaciones con gobiernos e instituciones locales para la exploración de la biodiversidad local, para la puesta en marcha de programas conjuntos de descubrimiento farmacológico y desarrollo clínico de sus compuestos contra el cáncer. La red de colaboraciones, de la que el consorcio Nanopharma (*ver recuadro*) es una clara muestra, se amplía al desarrollo clínico con el fin de determinar la base molecular de los mecanismos de acción de esos compuestos.

Con los compuestos en investigación de PharmaMar han sido tratados más de 7.000 pacientes con diferentes tipos de cáncer en

más de 200 hospitales de todo el mundo. Sólo en Europa hay más de dos millones de nuevos enfermos diagnosticados de cáncer cada año y se siguen produciendo más de un millón de muertes al año por esta enfermedad.

El último eslabón de esa red de colaboraciones es la comercialización. Y aquí surgen las alianzas y asociaciones con la finalidad de potenciar al máximo las oportunidades de que los productos de la empresa salgan al mercado. Un claro ejemplo de ello resulta la alianza establecida con Johnson and Johnson Pharmaceutical Research and Development para la comercialización de Yondelis, así como las numerosas colaboraciones existentes con universidades, hospitales e instituciones científicas de todo el mundo. ■

Consorcio Nanopharma y otros proyectos

Zeltia, Rovi, Faes Farma, Lipotec y Dendrico forman, desde marzo de 2006, un consorcio llamado Nanofarma, cuya misión es desarrollar el proyecto de investigación Sistemas de Liberación Dirigida de Fármacos, subvencionado por el Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) dentro del programa CENIT. La creación de este consorcio, liderado por el Grupo Zeltia por medio de sus filiales PharmaMar, Noscira y Genómica, responde a la convicción de que la cooperación estable en I+D+i mediante la creación de consorcios potenciará la competitividad de sus empresas, en línea con la política establecida por el Gobierno.

El proyecto tiene carácter multidisciplinar y está integrado en la vanguardia de la nanomedicina con el fin de innovar y desarrollar plataformas nanotecnológicas en el campo de los sistemas de liberación de fármacos. Con el desarrollo de estos sistemas se pretende mejorar las propiedades terapéuticas de los compuestos activos de las compañías farmacéuticas integrantes en el consorcio. Las investigaciones se llevarán a cabo en instalaciones localizadas en Andalucía, Cataluña, Galicia, Madrid, País Vasco. Otros proyectos de I+D cofinanciados por la Unión Europea dentro de su 6º Programa Marco para la investigación y el desarrollo tecnológico son:

Conticanet. Red de excelencia que tiene como objetivo el entendimiento, diagnóstico

y manejo de los cánceres del tejido conectivo y la apertura de nuevas opciones terapéuticas. Participan 19 socios entre los que se encuentran centros del cáncer, instituciones académicas y empresas. PharmaMar lidera el área de trabajo WP6, involucrada en el descubrimiento de dianas relevantes para la intervención farmacológica en sarcomas, el descubrimiento de nuevas moléculas contra estas dianas y su desarrollo temprano para el tratamiento de los tumores del tejido conectivo.

Predictomics. Participan colaboradores de nueve países europeos y se espera que su resultado contribuya al reemplazo de la experimentación animal en el campo de la evaluación de la toxicidad crónica.

Proyecto Capella. Tiene como objetivo combatir el cáncer por medio de nuevos acercamientos a las librerías de inhibidores de interacción proteína-proteína.

Sponges. Proyecto cooperativo en el que participan cinco compañías europeas y ocho instituciones de investigación para el desarrollo de métodos de cultivo de esponjas marinas: producción sostenible, fisiología, oceanografía, productos naturales y economía de las esponjas. Tiene como objetivo comenzar el establecimiento en Europa de una industria de esponjas que sea sostenible, combinando los esfuerzos de pymes innovadoras e instituciones científicas líderes.

ENTREVISTA

“PharmaMar entrará en beneficios en 2010”

La compañía presentará en diciembre próximo “datos muy relevantes” de Aplidin en linfomas T en el principal congreso anual de cáncer hematológico”.



Luis Mora Capitán, director general de PharmaMar

PREGUNTA: *¿Cuál es la estrategia de PharmaMar?*

RESPUESTA: En PharmaMar nos dedicamos a descubrir, desarrollar y comercializar productos contra el cáncer de origen marino y, en esto último, está nuestra competencia distintiva, lo que dentro de un objetivo común a otras compañías nos hace distintos: la búsqueda en el mar de compuestos con actividad anticancerígena. Igualmente, lo que nos distingue de otras compañías biotecnológicas es que somos una compañía integrada, en el sentido que abarcamos todas las fases de desarrollo del fármaco, desde su descubrimiento, pasando por las fases no clínicas, las fases clínicas y la de registros, sin olvidar la protección de la propiedad intelectual, la producción y la comercialización. Queremos vender nuestros productos en Europa y licenciar para el resto del mundo los derechos de comercialización de nuestros compuestos.

P. *¿Qué logros han obtenido con esta estrategia?*

R. Creo que nuestra estrategia es la correcta, ya que en todos los ámbitos hemos obtenido muy buenos resultados. Contamos con una librería de compuestos marinos con más de 65.000 diferentes muestras, la mayor del mundo; hemos sido capaces de aislar más de 700 nuevas entidades químicas, tenemos cuatro productos en dis-

tintas fases de desarrollo clínico y otros tres en fases preclínicas avanzadas; nuestras instalaciones productivas están certificadas por las autoridades sanitarias, y ya contamos con la aprobación de un fármaco, Yondelis, en la UE para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos; y antes de final de año presentaremos otro *dossier* de registro en la UE, de Yondelis para el tratamiento de cáncer de ovario. Hemos licenciado Yondelis para los territorios fuera de Europa a Johnson & Johnson, con aprobaciones en algunos países para la indicación de sarcoma de tejidos blandos; y también, antes de final de año, nos han confirmado que van a presentar el *dossier* de registro ante las autoridades americanas (FDA) para cáncer de ovario. Estamos en conversaciones con otras compañías para licenciar Aplidin, nuestro segundo producto más desarrollado, y se han presentado más de 1.600 patentes de las que nos han concedido más de 800. Contamos con una red de ventas en Europa y estamos vendiendo directamente Yondelis con muy buena acogida en todos los países.

P. *¿Qué planes inmediatos tienen para sus productos más avanzados?*

R. Tras la presentación en septiembre de los excelentes resultados conseguidos en fase III con Yondelis para el tratamiento de segunda línea del cáncer de ovario, presentaremos la solicitud de re-

gistro ante la EMEA antes de que acabe el año. Johnson & Johnson presentará también la solicitud ante la FDA en el mismo plazo. En 2009 esperamos obtener la aprobación y comenzar su comercialización en todo el mundo, con lo que PharmaMar entrará en 2010 en beneficios. Yondelis también muestra actividad en otros tumores, como el cáncer de mama, el de próstata y el de pulmón. En diciembre presentaremos datos muy relevantes de Aplidin en linfomas T en el principal congreso anual de cáncer hematológico, que se celebrará en San Francisco (EEUU). En 2011 confiamos en completar su proceso de desarrollo para presentar el *dossier* de registro ante las autoridades regulatorias y llevarlo al mercado.

P. *¿Cuál es el modelo de compañía de PharmaMar para los próximos años?*

R. La estrategia está marcada y estamos viendo que nos está dando un excelente resultado. Es un modelo donde se huye del exceso de jerarquías, lo que nos permite ser más ágiles y adaptarnos rápidamente a los cambios. Un modelo de compañía donde la innovación es el punto donde pivota la actividad y es lo que nos permite crecer. En los próximos años vamos a asistir a un gran crecimiento, la creación de valor va a ser muy grande, pero no vamos a perder nuestra identidad así como nuestra fuente y origen: el mar. ■

Los productos

Del mar, a la farmacia

Llevar un producto del mar a la farmacia es un camino lleno de obstáculos y trabas administrativas que hay que hacer con "las alforjas llenas" y mucha, mucha paciencia.

Ocho son los productos que, en diferentes fases de desarrollo, componen hasta el momento la cartera de PharmaMar. Cuatro de ellos se hallan en diversas fases clínicas, entre los que sobresale Yondelis (ver recuadro *La joya de la corona*), y otros tres se encuentran en desarrollo preclínico.

Aplidin. Es un agente antitumoral de origen marino, aislado originalmente del tunicado marino *Aplidium albicans* y obtenido actualmente mediante síntesis total. Aplidin es el segundo compuesto de PharmaMar más avanzado. Su mecanismo de acción aún se está investigando. Provoca una inducción rápida y persistente de la apop-

toxis, inhibe la secreción del factor 1 de crecimiento del endotelio vascular y bloquea el ciclo celular.

Se encuentra en evaluación clínica de fase II en neoplasias malignas sólidas y hematológicas (mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin agresivo) como agente único. Sus efectos secundarios son reversibles y controlables (alteraciones musculares y las alteraciones bioquímicas hepáticas). La caída del cabello y las úlceras orales no son un efecto secundario frecuente como tampoco produce toxicidad hematológica.

Recibió la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la Unión Europea en julio de 2003 y en Estados Unidos en junio de

La joya de la corona

Yondelis (trabectedina), primer compuesto antitumoral de origen marino desarrollado por PharmaMar, inició su lanzamiento en Europa en 2007 y hoy ya se comercializa en 13 países, con ventas superiores al presupuesto acumulado al pasado mes de junio. La compañía espera alcanzar en Europa ventas maduras superiores a cien millones de euros.

Obtenido originalmente del tunicado marino *Ecteinascidia turbinata*, en la actualidad se produce sintéticamente. Tiene un mecanismo de acción novedoso, resultante de su unión al ADN a través del surco menor, interfiriendo en los procesos de división celular, de transcripción genética y en los sistemas de reparación del ADN. Ha recibido la autorización de comercialización de la Comisión Europea (CE) para la indicación de sarcoma de tejido blando avanzado (STB) después de que hayan fracasado las antraciclina-

y la ifosfamida, o en pacientes que no pueden recibir tratamiento con estos agentes. Además, se encuentra en ensayo clínico pivotal de fase III para cáncer de ovario, producto que ya ha obtenido resultados positivos en pacientes afectadas por esta enfermedad. También se están llevando a cabo ensayos de fase II para cáncer de mama y de próstata y de fase I para tumores pediátricos.

Designado medicamento huérfano por la Comisión Europea y por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para el STB y el cáncer de ovario, está siendo desarrollado conjuntamente por PharmaMar y Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Una vez obtenida la autorización de comercialización por parte de la CE, PharmaMar comercializará Yondelis en Europa, mientras que Ortho Biotech Products, L.P., lo hará en Estados Unidos y el resto del mundo.

2004. La Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. y la Comisión Europea también concedieron la designación de fármaco huérfano para el tratamiento del mieloma múltiple en el otoño de 2004. Asimismo, en junio de ese año, la FDA aceptó el Investigational New Drug Application (solicitud de nuevo fármaco en investigación) para ensayos clínicos, lo que permite el comienzo de los estudios clínicos en Estados Unidos.

Zalypsis. Es una entidad química novedosa que está relacionada con el compuesto natural marino *Jorumycina* y con la familia de las Renieramycinas que se derivan de moluscos y esponjas, respectivamente. Produce efectos citotóxicos que dependen de su unión al ADN pero no están asociados con daños genéticos del mismo. En investigaciones preclínicas, ha evidenciado una actividad antitumoral potente tanto *in vitro* frente a cultivos celulares correspondientes a tumores sólidos y hematológicos, como en modelos *in vivo* con tumores humanos mamarios, gástricos, prostáticos y renales trasplantables. También ha demostrado un perfil toxicológico o de tolerabilidad aceptable en preclínica. Se halla en ensayos clínicos de fase I para el tratamiento de tumores sólidos.

Irvalec. Es un nuevo depsipéptido sintético resultante del programa de investigación interna de PharmaMar para la obtención de derivados de compuestos naturales



Una vez obtenida la autorización de la Comisión Europea, Yondelis se comercializa en 13 países.

de origen marino. Los estudios preliminares realizados *in vitro* han identificado a PM02734 como un nuevo fármaco antiproliferativo que presenta actividad contra un amplio conjunto de tipos de tumores: mama, colon, páncreas, pulmón y próstata, entre otros. Ha sido seleccionado para desarrollo clínico en función de su actividad *in vivo* en tumores humanos xenoinjertados, así como por su aceptable perfil toxicológico preclínico. Se halla en ensayos clínicos en fase I en pacientes con tumores sólidos malignos avanzados. ■

En desarrollo preclínico

Tres son, de momento, los productos de PharmaMar en desarrollo preclínico:

PM93135. Es un tiodepsipéptido ciclodimérico aislado de *Micromonospora marina*, un actinomiceto marino. Se ha comprobado que bloquea selectivamente la división de las células mediante la inhibición de la ADN-polimerasa alfa. Los estudios preclínicos sugieren que las células de melanoma y las células de cáncer de mama y de pulmón no microcítico son especialmente sensibles a este compuesto. Los esfuerzos para su desarrollo se centran en el régimen posológico y en la optimización de su distribución.

PM01218. Se trata de agentes antitumorales descubiertos originalmente en la esponja *Kirkpatrickia variolosa*. Han tenido resultados preclínicos prometedores frente a

un panel de líneas de células de leucemia humana y de carcinoma de ovario y de colon, y frente a líneas celulares con resistencia a múltiples fármacos, en muy bajas concentraciones. El mecanismo antitumoral mediado por las variolins es actualmente objeto de estudio. Los efectos observados consisten en ralentización y detención de la división de células e inducción de la apoptosis.

PM031379. Son una familia de compuestos poliaromáticos presentes en una esponja que han demostrado tener actividad frente a diversas líneas de células tumorales humanas e inhiben selectivamente a la topoisomerasa I, una enzima clave en el tratamiento contra el cáncer. También parecen bloquear la maquinaria celular responsable de la múltiresistencia a fármacos.

Responsabilidad social corporativa

Buen gobierno y gestión ética

Firme compromiso con la protección, conservación y uso sostenible de los recursos marinos.

La gallina de los huevos de oro de PharmaMar está en el mar. Ahí encuentra valiosos recursos para su actividad investigadora, por lo que esmera sus acciones de protección, conservación y sostenibilidad del medio ambiente en todas sus operaciones. El enfoque que realiza la compañía de descubrimiento farmacológico contribuye no sólo al desarrollo de nuevos posibles tratamientos a partir de unos gramos de muestra marina, sino también al mayor conocimiento de los sistemas marinos locales y su conservación. Y la información resultante de las diferentes expediciones, que se comparte con las comunidades locales y las instituciones docentes, se centraliza en la base de datos de I+D de la compañía con la finalidad de optimizar la exploración futura.

De esta manera no sólo PharmaMar cumple con el Protocolo de Biodiversidad emanado de la Conferencia sobre Medio Ambiente y Desarrollo celebrada en Río de Janeiro en 1992, sino que también se adentra en otras aguas. Así, apoya la formación de jóvenes científicos mediante acuerdo con universidades españolas y extranjeras, al tiempo que confía en el valor de las colaboraciones y la transferencia de conoci-

mientos técnicos como medio para promover la ciencia y la investigación, y también trabajar por el futuro de la sociedad.

En el aspecto laboral, se procura crear un ambiente de trabajo seguro, cómodo y en unas condiciones que favorezcan su motivación y fidelidad. En este sentido, auspicia la promoción interna y promueve la creatividad, la iniciativa y la toma de decisiones. Asimismo, facilita la compatibilidad de la vida personal y laboral e invierte en programas de formación y desarrollo personal y profesional. Todo ello sin olvidar la integración de personas discapacitadas.

Pharmamar redondea su política socio-laboral con el uso del distintivo de seguridad y salud laboral, reconocimiento que le fue otorgado por la Asociación de Mutuas de Accidentes de Trabajo tras verificar que la firma cumple determinados requisitos con relación a la siniestralidad laboral. Este aspecto le otorga en uno de los índices más bajos de la accidentalidad. A lo descrito hay que añadir la difusión de los resultados de los estudios de investigación, el uso ético de modelos animales de experimentación y los acuerdos de prácticas y de becas que mantiene suscritos con varios centros universitarios, tanto nacionales como extranjeros. ■



PharmaMar respeta la conservación y sostenibilidad del medio ambiente en todas sus acciones.

Las mujeres copan los puestos de mando

PharmaMar cuenta con unos 300 profesionales altamente cualificados y especializados en el sector farmacéutico. El 70 por ciento son licenciados y, de éstos, un 60 por ciento son doctores. Del total de su plantilla, un 58 por ciento son mujeres, de las cuales tres quintas partes trabajan en investigación. Ellas ocupan un tercio de todos los puestos de mando en la compañía, entre directores y gerentes.

Pedro Santabábara Sánchez, Director Médico de PharmaMar

“Exploramos Yondelis en cánceres de mama, pulmón y próstata”

La idea de la compañía es obtener cada año del laboratorio un producto para someterlo a ensayos clínicos.

PREGUNTA: *Lleva poco más de tres años en PharmaMar. ¿Qué es lo que más le ha impresionado de esta compañía?*

RESPUESTA: La visión exclusiva de que el mar puede ser una fuente de sustancias que se puedan convertir en medicamentos contra el cáncer, y la perseverancia en perseguir esta idea hasta conseguir demostrarla, como ha sido el caso del Yondelis. En el mundo no hay otra compañía parecida a ésta. Algunas están investigando en esto, pero están muchos años atrasadas en el empeño.

P. *Y ahora es responsable de su desarrollo estratégico. ¿Cuáles son las señas de identidad que lo definen?*

R. Pues recoger muestras marinas, clasificarlas, analizarlas concienzudamente y determinar si se pueden convertir en medicamentos contra el cáncer. Recogemos muestras de invertebrados de todas las especies: esponjas, moluscos, tunicados, bacterias, hongos..., organismos macroscópicos y microorganismos. Nuestros buzos y biólogos exploran ahora a mayor profundidad, con sistemas muy modernos que permiten llegar a más de 50 metros. La idea es que cuanto mayor profundidad, ese medio ambiente biológico requiere más demanda de la naturaleza para sobrevivir y defenderse de las condiciones adversas. Probablemente eso se traduce en que hay sustancias seguramente más activas y más potentes que en zonas más tranquilas o atemperadas.

P. *También bajo su batuta están los asuntos médicos. ¿Qué destacaría de este área?*

R. Es un área que está creciendo. Se gestó, se inició tras la aprobación del Yondelis (hace un año) y se dedica a activi-

dades de educación médica, formación de los representantes y la gente de marketing y montar ensayos clínicos para una mayor indización del fármaco, con grupos de investigadores, grupos cooperativos..., dedicados a aumentar el conocimiento de la forma más práctica de administrar el medicamento y ponerlo en manos de la mayor cantidad de oncólogos posible para que lo conozcan y aprendan a utilizarlo con seguridad y en las especificaciones de eficacia probada.

P. *El Yondelis ya está en las farmacias hospitalarias y en manos de los oncólogos...*

R. Sí. El pasado 17 de septiembre la Unión Europea lo aprobó para su uso y comercialización, y ya muchos pacientes en España, Europa y Estados Unidos están siendo tratados con Yondelis. Es decir, está disponible para su prescripción.

P. *Tiene una amplia experiencia en investigación y gestión en compañías farmacéuticas y biotecnológicas internacionales. ¿Le supone alguna novedad o revulsivo la I+D de PharmaMar?*

R. Los productos de PharmaMar son distintos, ya que, además de su origen marino, hay que sintetizarlos. Otra diferencia importante es que, generalmente, al principio se ignora el mecanismo de acción farmacológico, no está diseñado *a priori*. Al contrario que en las modernas biotecnológicas que tratan de encontrar una cerradura y diseñar la llave para esa cerradura, aquí empezamos al revés. Descubrimos una sustancia muy activa, porque el extracto de ese microorganismo se incubaba con células malignas y se ve que es muy activo, y a partir de ahí hay que tratar de averiguar

cuál es el mecanismo exacto de esa actividad. Y muchas veces son actividades que la naturaleza las tiene ahí desde tiempo inmemorial y cuesta un trabajo importante separar los mecanismos de acción de esos productos. Ésta es una diferencia dramática muy marcada frente a otras biotecnológicas que empiezan por seleccionar un blanco molecular y luego diseñan un fármaco a la medida de esa diana.

P. *Con el Yondelis para sarcomas en el mercado y aprobado para cáncer de ovario, ¿cuáles son los siguientes productos o indicaciones?*

R. PharmaMar tiene una gran riqueza de productos en el laboratorio esperando pasar a la clínica. Y la idea estratégica de la compañía es que cada año o año y medio se saque a la clínica un nuevo candidato. Ahora estamos explorando el papel de Yondelis en otros tumores, como los cánceres de mama, pulmón y próstata, éstos en fase II, como la Aplidina en varias indicaciones, un producto muy potente en el laboratorio. Y tenemos otros muchos candidatos esperando pasar a ensayos clínicos. Alguno lo hará en los próximos meses.

P. *¿Qué personal tiene a su cargo y cuántos son médicos?*

R. Pues un total de 60 personas dedicadas a investigación clínica, y de ellas, siete médicos, entre los que hay cinco oncólogos.

P. *¿Se ha embarcado alguna vez en busca de esos invertebrados marinos?*

R. Todavía no, pero me encantaría ir. Por cierto, mi padre era buzo. ■

La Bolsa

Relación con los accionistas

Zeltia cotiza en Bolsa desde 1963, y en el Mercado Continuo desde hace diez años.



PharmaMar no cotiza directamente en Bolsa, pero sí su empresa matriz, Zeltia, desde hace 45 años, aunque sólo desde hace una década está presente en el Mercado Continuo español. No obstante, el devenir bursátil de Zeltia depende sobre todo, hoy por hoy, de la evolución de PharmaMar, más concretamente del producto Yondelis. Por lo tanto, los accionistas de Zeltia lo son también de la biotecnológica y del resto de sus filiales.

La relación que mantiene Zeltia con sus más de 100.000 accionistas e inversores es fluida, puntual en la información que la compañía genera y personal, si se prefiere. Para ello cuenta con su página *web* corporativa (www.zeltia.com), que incluye un apartado para este fin, con acceso a los últimos informes financieros, las comunicaciones que la compañía envía a la CNMV, la memoria anual, los próximos eventos científicos relacionados con la actividad de sus empresas, las últimas notas de prensa, la cotización y evolución bursátil del valor y otras informaciones de interés. Además, a través del te-

léfono (902.101.900) y del correo electrónico (zeltia@zeltia.com), los accionistas pueden resolver sus dudas o solicitar información añadida.

En su informe de Responsabilidad Social Corporativa 2007, la compañía dedica a sus accionistas cuatro páginas en las que desgana aspectos como sus derechos, la comunicación con ellos, la evolución del número de acciones y la distribución del capital.

Pero la relación fundamental que una empresa tiene con sus accionistas se realiza por medio de la marcha económica de la misma y su cotización bursátil (expectativas incluidas). En este sentido, el presidente del grupo farmacéutico, José María Fernández Sousa Faro, ha declarado que las ventas de Yondelis superarán los 1.200 millones de euros anuales a partir de 2012 si la Agencia Europea del Medicamento y su homóloga estadounidense (FDA) autorizan su venta para el tratamiento del cáncer de ovario. Se parte de unos ingresos de 13,5 millones en el primer semestre de 2008, que se prevé duplicar al final del ejercicio, y llegar a los cien millones en 2010 y, con ellos, a los beneficios, de momento sólo con las ventas de Yondelis para el sarcoma de tejido blando.

Mientras tanto, Fernández Sousa se queja de que el valor de la acción en Bolsa (el pasado viernes 26 de septiembre cerró a 4,50 euros) no esté en relación con las buenas expectativas del negocio, lo que calificó de "paradoja". Aún así, Zeltia es uno de los valores de la Bolsa española que siempre ha contado —y cuenta—, en términos generales, con la confianza de sus accionistas. ■

Magnitudes económicas de Zeltia *

Concepto	2007	%/2006	2008 ⁽¹⁾	%/2007
Ventas	85,5	12,1	54,2	20,8
Resultado	-45,1	2,9	-15,2	-34,5
Inversión en I+D	51,7	4,0	26,2	3,0

* En millones de euros. ⁽¹⁾ Primer semestre. Fuente: Grupo Zeltia.