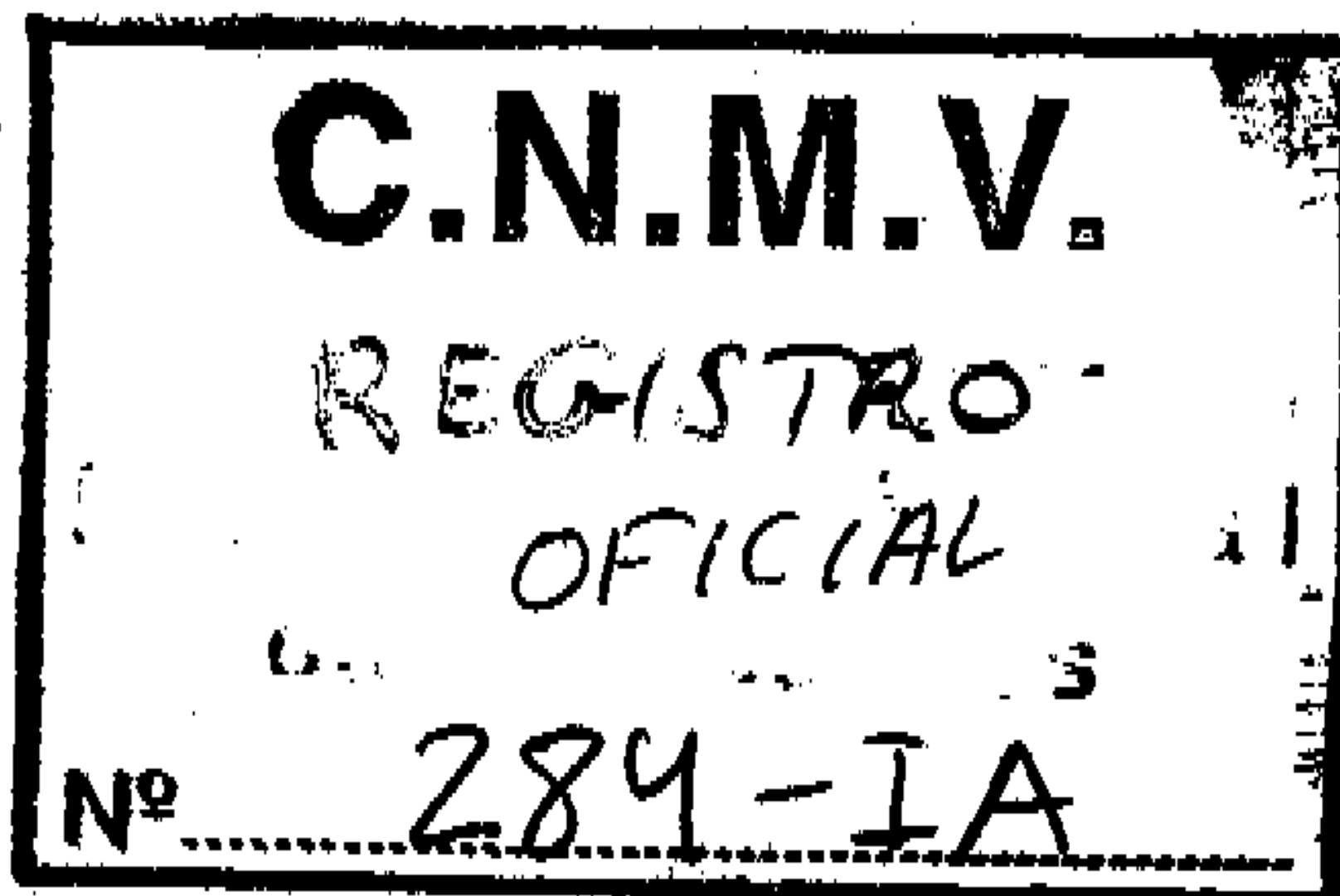




José Abascal, 2-1º  
Tel.: 34 91 444 45 00  
Fax: 34 91 593 29 54  
28003 MADRID



COMISION NACIONAL DEL  
MERCADO DE VALORES  
Paseo de la Castellana, 19  
Madrid



Dirección de Mercados Primarios  
Atn. D. Carlos Lázaro

Madrid, 5 de julio de 2004

Muy Srs. nuestros:

En respuesta a su escrito de fecha 18 de junio -notificado a esta Sociedad el día 24 del mismo mes-, por la que se nos pide aportemos contestación escrita sobre las siguientes cuestiones:

1.- Manifestación expresa del auditor de la Sociedad, PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDITORES, S.L., en la que se indiquen los motivos y razones por los cuales no ha considerado necesario incluir una salvedad en su opinión sobre las cuentas anuales individuales y consolidadas de Zeltia, S.A. en lugar de un párrafo de énfasis, a pesar de haber indicado expresamente que "la recuperabilidad de los gastos de desarrollo y de otros gastos capitalizados incurridos en el resto de sus productos, dependerá de la evolución favorable de los proyectos actualmente en curso".

2.- En relación con los gastos capitalizados por Pharma Mar, S.A. a 31 de diciembre de 2003 por importe de 164.249 miles de euros, indicar qué parte corresponde a ET-743/Yondelis<sup>TM</sup> y asignación realizada de dichos gastos a cada uno de los distintos mercados geográficos en los que tendrá lugar el lanzamiento comercial del producto (Unión Europea, Estados Unidos...)

queremos manifestar lo siguiente:

En relación con la primera cuestión, adjuntamos a la presente la carta que los auditores de la Sociedad, PRICEWATERHOUSECOOPERS AUDITORES, S.L., dirigen al Secretario del Consejo de Administración de Zeltia con el fin de dar cumplida respuesta a la misma.

En relación con la segunda, les manifestamos lo siguiente:

Del conjunto de gastos capitalizados por Pharma Mar, S.A. a 31 de diciembre de 2003 y que ascienden, como Vds. indican a 164.249 miles de euros, la parte que corresponde a ET-743/Yondelis es de 94.564<sup>1</sup> miles de euros. Esta cifra incluye las cantidades invertidas en todas las indicaciones actualmente en desarrollo (Fase I clínica en ensayos en combinación con otros agentes quimioterápicos y cánceres pediátricos; Fase II clínica en sarcoma de tejido blando en Estados Unidos, endometrio, ovario, mama, próstata y pulmón no microcítico...) así como la inversión realizada en el desarrollo del proceso de producción, con el fin de alcanzar la escala industrial que asegure el suministro al mercado mundial.

<sup>1</sup> Los 94.564 miles de euros son netos. La cantidad invertida asciende en total a 113.684 miles de euros, pero se han llevado a cabo dos amortizaciones en diferentes momentos. La primera de ellas en el año 2001, con la firma del Acuerdo de Licencia y Desarrollo conjunto con Johnson&Johnson (9.322 miles de euros) y la segunda, en el año 2003, a raíz de la recomendación de no conceder autorización para la comercialización de Yondelis para sarcoma de tejido blando en la Unión Europea, del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Agencia Europea del Medicamento (9.798 miles de euros)



Respecto a la asignación realizada de dichos gastos por mercados geográficos, realizamos dicha asignación en función de los resultados brutos de explotación (EBITDA) que esperamos obtener con la comercialización de Yondelis para sus distintas indicaciones, por considerar que este método de cálculo es el más representativo, teniendo en cuenta que en Europa se realizarán ventas directas y en Estados Unidos y resto del mundo se percibirán royalties sobre ventas, de conformidad con nuestro acuerdo con Ortho Biotech P.(Johnson& Johnson). El porcentaje que surge de la aplicación de este criterio de asignación es un 60% de gastos asignados a la Unión Europea y un 40% a Estados Unidos y el resto del mundo.

Quedamos a su disposición para cualquier aclaración o información que necesiten,

Atentamente,

---

M<sup>a</sup> Luisa de Francia  
Directora Financiera

1 de julio de 2004

Zeltia, S.A.  
C/ José Abascal, 2, 1º  
28013 Madrid

Paseo de la Castellana, 43  
28046 Madrid  
Tel. +34 915 684 400  
Fax +34 913 083 566

A la atención de D. Miguel Ángel Casado García-Sampedro  
(Secretario del Consejo de Administración)

En respuesta a su solicitud en relación con el requerimiento de la Dirección de Mercados Primarios de la Comisión Nacional del Mercado de Valores de fecha 18 de junio de 2004, les hacemos las siguientes manifestaciones en relación con nuestros informes de auditoría acerca de las cuentas anuales de Zeltia, S.A. y de las cuentas anuales consolidadas de Zeltia, S.A. y sociedades dependientes, en ambos casos al 31 de diciembre de 2003 y para el ejercicio anual terminado en dicha fecha.

1. Con fecha 30 de marzo de 2004 emitimos nuestro informe de auditoría acerca de las cuentas anuales de Zeltia, S.A.. Dicho informe contenía el siguiente párrafo de énfasis:
  4. *Tal y como se indica en la nota 8 de la memoria, la Sociedad tiene una inversión en la sociedad Pharma Mar, S.A., cuyo valor neto contable al 31 de diciembre de 2003 ascendía a 77.476 miles de euros, importe que se corresponde con el valor teórico contable de esta participación, basado en las cuentas anuales de Pharma Mar, S.A. al 31 de diciembre de 2003. Como se explica en la misma nota, durante el ejercicio 2003, las autoridades europeas correspondientes recomendaron no conceder la autorización inicial para la comercialización del ET 743-Yondelis™, el producto en más avanzado estado de desarrollo de entre los desarrollados por Pharma Mar, S.A., para una de sus indicaciones. Por este motivo, Pharma Mar, S.A. ha procedido a amortizar los gastos de desarrollo previamente capitalizados atribuibles a la indicación referida, manteniendo capitalizados el resto de gastos incurridos en el desarrollo de este fármaco atribuibles al resto de indicaciones, aún en fase de desarrollo. Tal y como se indica en la memoria, al 31 de diciembre de 2003, igual que en ejercicios anteriores, la actividad de Pharma Mar, S.A. consistía esencialmente en el desarrollo de principios bioactivos, no teniendo aún ningún producto en el mercado, por lo que la recuperabilidad de los gastos de desarrollo mencionados y de otros gastos capitalizados por Pharma Mar, S.A. incurridos en el desarrollo del resto de sus productos, dependerá de la evolución favorable de los proyectos actualmente en curso.*
2. Con la misma fecha emitimos nuestro informe de auditoría acerca de las cuentas anuales consolidadas de Zeltia, S.A. y sociedades dependientes. Dicho informe contenía el siguiente párrafo de énfasis:
  3. *Tal y como se indica en la nota 1 de la memoria, al 31 de diciembre de 2003, la Sociedad dominante tiene una inversión en la sociedad Pharma Mar, S.A., incluida por el método de integración global en las cuentas anuales consolidadas adjuntas. Como se explica en las notas 3b) y 5 de la memoria, durante el ejercicio 2003, las autoridades europeas correspondientes recomendaron no conceder la autorización inicial para la comercialización del ET 743-Yondelis™, el producto en más avanzado estado de desarrollo de entre los desarrollados por Pharma Mar, S.A., para una de sus indicaciones. Por este motivo, Pharma Mar, S.A. ha procedido a amortizar los gastos de desarrollo previamente capitalizados atribuibles a la indicación referida, manteniendo capitalizados el resto de gastos incurridos en el desarrollo de este fármaco atribuibles al resto de indicaciones, aún en fase de desarrollo. Tal y como se indica en la memoria, al 31 de diciembre de 2003, igual que en ejercicios anteriores, la actividad de Pharma Mar, S.A. consistía esencialmente en el desarrollo de principios bioactivos, no teniendo aún ningún producto en el mercado, por lo que la recuperabilidad de los gastos de desarrollo mencionados y de otros gastos capitalizados por Pharma Mar, S.A. incurridos en el desarrollo del resto de sus productos, dependerá de la evolución favorable de los proyectos actualmente en curso.*

3. Dichos párrafos fueron incluidos en nuestros informes con el objeto de llamar la atención a sus potenciales lectores sobre los hechos que en ellos se mencionan y no pretenden poner de manifiesto errores identificados en el transcurso de nuestro trabajo, diferencias de criterio con la Dirección de Zeltia, S.A. u otras situaciones que debieran derivar en la inclusión de una salvedad en nuestros informes de auditoría sobre las cuentas anuales de Zeltia, S.A., que, por otra parte, incluyen, en opinión de esta firma, información razonablemente completa y precisa acerca de los hechos mencionados en nuestros párrafos.
4. En relación con el hecho de que la recuperabilidad de los gastos capitalizados por Pharma Mar, S.A. incurridos en el desarrollo de ET 743-Yondelis™ y del resto de sus productos dependerá de la evolución favorable de los mismos, el contenido de los párrafos incluidos en nuestros informes únicamente pretende llamar la atención del lector a esta circunstancia en consideración a la importancia en el conjunto del grupo Zeltia de Pharma Mar, S.A. y del volumen de gastos de I+D capitalizados por esta sociedad dependiente, así como por tratarse ésta de una sociedad en la que todos sus productos están aún en fase de desarrollo, sin que ninguno de ellos, con la excepción de las ventas residuales de ET 743-Yondelis™ para uso compasivo, se comercialice en la actualidad. La decisión de no incluir una salvedad en nuestros informes de auditoría responde a la consideración por esta firma, una vez completados nuestros procedimientos de auditoría según se explica en el apartado 5 a continuación, de que esta circunstancia es similar a la que pudiera darse en cualquier otra actividad mercantil, habiéndose mitigado razonablemente los especiales factores causantes de duda contemplados en el curso de nuestro trabajo.
5. Tal y como se explica en las cuentas auditadas, individuales y consolidadas, de Zeltia, S.A. y como se menciona en nuestros párrafos de énfasis, durante el ejercicio 2003, las autoridades europeas correspondientes recomendaron no conceder la autorización inicial para la comercialización de ET 743-Yondelis™ para la indicación sarcoma de tejidos blandos (STS) en la Unión Europea. Obviamente, esta circunstancia fue objeto de especial análisis por parte de esta firma, identificándose dudas y riesgos específicos que afectaban a la totalidad de los gastos incurridos en el desarrollo de ET 743-Yondelis™. En relación con los gastos incurridos en el desarrollo de ET 743-Yondelis™ / STS, esta firma consideró suficientemente razonadas las motivaciones de Zeltia, S.A. en relación con la necesidad de proceder a su amortización y aceptable el criterio seguido para su cálculo, sin que como consecuencia de la revisión de este último surgieran excepciones significativas. Esta firma considera por otra parte, que dichas motivaciones y criterio se encuentran descritos de manera razonablemente completa y precisa en las notas 3-B y 5 de las cuentas anuales consolidadas y en la nota 8.1 de las cuentas anuales individuales.

En cuanto a los gastos incurridos en el desarrollo de otras indicaciones de ET 743-Yondelis™ distintas de STS, esta firma consideró imprescindible diseñar y ejecutar procedimientos específicos encaminados a obtener satisfacción razonable acerca de la adecuada evaluación por Zeltia, S.A. del alcance de la mencionada decisión de las autoridades europeas. Por lo que respecta a los gastos de desarrollo de ET 743-Yondelis™ en relación con la indicación STS en los Estados Unidos de América, no amortizados, incurridos con el objeto fundamental de obtener la aprobación por parte de las autoridades norteamericanas, el volumen de gastos capitalizados al 31 de diciembre de 2003 no representa una cifra relevante en el contexto de las cuentas anuales de Zeltia, S.A.. No obstante, se diseñaron igualmente procedimientos encaminados a obtener satisfacción razonable acerca de la razonabilidad de no amortizar estos gastos.

## 5.1. Acerca de la viabilidad técnica

### 5.1.1. Revisión de la decisión del Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en relación con STS (adoptada el 24 de julio de 2003 y posteriormente ratificada el 20 de noviembre de 2003)

Como parte de los procedimientos de auditoría llevados a cabo por esta firma se revisó la decisión del CPMP en relación con la recomendación de no autorizar la comercialización inicial de ET 743-Yondelis™ para la indicación de sarcoma de tejidos blandos. El objeto de dicha revisión no consistió en obtener evidencia acerca de la viabilidad de ET 743-Yondelis™ para esta indicación, sino, por el contrario, indagar sobre la existencia o no de factores que pudieran afectar a la eventual aprobación de ET 743-Yondelis™ para otras indicaciones. Como resultado de nuestra revisión se pusieron de manifiesto las siguientes circunstancias:

- a) El CPMP argumentó su decisión de no recomendar la autorización inicial basado en la imposibilidad de establecer el grado de eficacia de ET 743-Yondelis™.
- b) La imposibilidad de determinar el grado de eficacia se debió fundamentalmente a las preocupaciones sobre la metodología utilizada en la selección muestral de los ensayos aportados y el potencial riesgo de sesgo resultante, considerando el CPMP que existía falta de certeza en las tasas de respuesta y supervivencia.

Nuestra interpretación coincide con la de los responsables de Zeltia, S.A. en el sentido de que de la revisión de la decisión del CPMP de la EMA en relación con STS no se puso de manifiesto la existencia de factores que afectaran a la eventual aprobación de indicaciones distintas. De hecho, la Dirección de Zeltia, S.A. y Pharma Mar, S.A. ha venido manifestando desde la emisión de los pronunciamientos del CPMP, su intención de continuar con las actividades de desarrollo de ET 743-Yondelis™ para STS a fin de subsanar sus objeciones y obtener la aprobación para su comercialización.

### 5.1.2. Revisión de otros pronunciamientos de EMA en relación con ET 743-Yondelis™

Asimismo, se revisaron por esta firma las decisiones de la EMA en relación con ET 743-Yondelis™ producidas hasta la fecha de finalización de nuestro trabajo, coincidente con la fecha de nuestro informe.

- a) El 17 de octubre de 2003, el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la EMA acordó declarar ET 743-Yondelis™ medicamento huérfano para la indicación de cáncer de ovario.

De la revisión de la decisión adoptada por el COMP se desprende, no solo que la decisión del CPMP en relación con STS no implica la existencia de obstáculos a la eventual aprobación de otras indicaciones, sino también la existencia de motivos fundados de éxito en relación con otras indicaciones, como es el caso de cáncer de ovario.

## 5.1.3. Solicitud de confirmaciones de expertos

Por otra parte, los procedimientos de auditoría llevados a cabo por esta firma incluyeron la solicitud de confirmación directa a expertos en el área de oncología. Esta firma recibió confirmación de seis expertos de los hospitales 12 de Octubre, Institut Catalá d'Oncologia, Cancer Research Centre de Edimburgo, Medizinische Hochschule de Hannover y Vall de'Hebron, todas ellas con opiniones favorables y de las que se desprende:

- a) Desacuerdo / rechazo con la decisión del CPMP en relación con STS
- b) La decisión del CPMP no es relevante de cara a la eventual decisión de la Administración para Alimentos y Fármacos norteamericana (FDA)
- c) La decisión del CPMP en relación con STS no es relevante de cara a la eventual decisión de este organismo en relación con otras indicaciones de ET 743-Yondelis™
- d) No consta la existencia de hechos científicos o médicos que impidan la eventual aprobación de los fármacos en desarrollo por Pharma Mar, S.A.

De la revisión de las contestaciones recibidas no se desprende en consecuencia la existencia de factores que afecten negativamente a la viabilidad del desarrollo futuro de otras indicaciones de ET 743-Yondelis™.

## 5.1.4. Otras evidencias obtenidas en relación con la viabilidad técnica de ET 743-Yondelis™

Al margen de los procedimientos indicados en los apartados 5.1.1 a 5.1.3, los procedimientos de auditoría llevados a cabo por esta firma incluyeron otras indagaciones, así como la obtención y revisión de otra documentación cuyo peso probatorio fue considerado menor. Así, se evaluó la relevancia de la continuidad de las actividades de desarrollo llevadas a cabo por Johnson & Johnson en los Estados Unidos de América (con quien Pharma Mar, S.A. suscribió un acuerdo de licencia a través Ortho Biotech, sociedad dependiente del grupo norteamericano), se revisaron otras opiniones de expertos facilitadas por Pharma Mar, S.A. y se obtuvieron representaciones escritas de la Dirección de Zeltia, S.A. y Pharma Mar, S.A..

Si bien esta firma consideró estos procedimientos como de naturaleza accesorio, sus resultados confirmaron el sentido de los resultados obtenidos a partir de los procedimientos principales.

## 5.1.5. Conclusiones acerca de la viabilidad técnica de ET 743-Yondelis™ para indicaciones distintas de STS

Las notas 3-B y 5 de las cuentas anuales consolidadas de Zeltia, S.A. expresan su evaluación de la decisión del CPMP sobre ET 743-Yondelis™ / STS, evaluación que se repite en la nota 8.1 de las cuentas anuales individuales. Dicha evaluación se resume en que la decisión del CPMP no afecta al resto de indicaciones de ET 743-Yondelis™, sobre las que se mantienen motivos fundados de éxito, motivo por el cual, tras amortizar los gastos atribuidos a ET 743-Yondelis™ / STS por importe de 9.798 miles de euros, mantiene capitalizados los gastos incurridos en el desarrollo de indicaciones distintas.

Esta firma considera que los procedimientos descritos en los párrafos 5.1.1 a 5.1.4 soportan razonablemente la evaluación realizada por Zeltia, S.A. en relación con el impacto de la decisión del CPMP en lo que a viabilidad técnica se refiere, motivo por el que no se consideró necesario incluir salvedad alguna en nuestros informes de auditoría a este respecto.

## 5.2. Acerca de la capacidad financiera de Pharma Mar, S.A. para llevar a buen fin los proyectos actualmente en curso.

Habiendo considerado necesarios esta firma el diseño y ejecución de procedimientos destinados a verificar la viabilidad técnica de ET 743-Yondelis™ para indicaciones distintas de STS, se consideró igualmente relevante evaluar la capacidad financiera de Pharma Mar, S.A. para continuar financiando su desarrollo y comprobar la adopción por parte del Grupo de medidas para ajustar sus planes de negocio al escenario posterior a la decisión del CPMP.

### 5.2.1. Apoyo financiero de Zeltia, S.A. a Pharma Mar, S.A.

Las cuentas anuales de Pharma Mar, S.A. al 31 de diciembre de 2003 y para el ejercicio terminado en dicha fecha reflejan la siguiente información en relación con la capacidad financiera y el volumen de gastos incurridos en el desarrollo de los productos de esta sociedad dependiente:

	Miles de euros	
	2003	2002
Activo circulante – pasivo circulante	(84.208)	(25.007)
Deudas con entidades de crédito a corto plazo:		
disponible / dispuesto	33.107 / 26.736	25.167 / 19.123
Capitalización de I+D del ejercicio	47.254	42.119
Recursos aplicados en las operaciones	55.165	43.589

Considerando las cifras arriba indicadas, esta firma consideró necesaria la obtención de representación escrita por parte de la alta dirección de Zeltia, S.A. manifestando el compromiso de mantener su apoyo financiero a Pharma Mar, S.A. al objeto de asegurar que esta sociedad dependiente cuente con la financiación requerida para completar los proyectos de investigación y desarrollo cuyos costes incurridos hasta el 31 de diciembre de 2003 se encontraban capitalizados. Asimismo, dicha representación escrita debía incluir confirmación expresa acerca de la ausencia de factores conocidos a la fecha que pudieran impedir el cumplimiento del compromiso adquirido. Dichas representaciones fueron obtenidas por esta firma, indicándose asimismo el compromiso adquirido por Zeltia, S.A., tanto en sus cuentas anuales individuales como en las de Pharma Mar, S.A.

### 5.2.2. Plan de ajuste de gasto estructural de Pharma Mar, S.A.

El 28 de enero de 2004 la Dirección de Zeltia, S.A. y Pharma Mar, S.A. presentó a analistas e inversores la actualización de su plan de negocio a tres años. Dicha actualización se produjo fundamentalmente como consecuencia de la decisión del CPMP de no aprobar la comercialización inicial de ET 743-Yondelis™ para STS, siendo su objeto ajustar la estructura de gastos de Pharma Mar, S.A. y asegurar la suficiencia de fondos hasta la fecha de lanzamiento comercial de ET 743-Yondelis™, prevista, conforme a la informado por la Dirección de Pharma Mar, S.A., para 2006. La implementación de este plan ya se había iniciado con anterioridad al 31 de diciembre de 2003, habiendo reducido Pharma Mar, S.A. su plantilla a esa fecha en 85 empleados.

Dicho plan, cuyos elementos clave eran, entre otros, centrar los esfuerzos en los productos actualmente en desarrollo clínico y preclínico más avanzados, limitar las fases más tempranas de investigación y reducir el gasto anual un 33% en 2004 y estabilizar el mismo en 2005 y 2006, fue comunicado a la Comisión Nacional del Mercado de Valores como Hecho Relevante el 28 de enero de 2004.

En el alcance de nuestro trabajo como auditores estatutarios de Zeltia, S.A. hemos tomado conocimiento de este plan de negocio y hemos supervisado de forma genérica su coincidencia con otra información contable, de gestión o presupuestaria tenida en cuenta en nuestro trabajo, con resultados en general satisfactorios, sin que ello implique no obstante nuestra vinculación con dicho plan o que existan conclusiones de esta firma (expresas o tácitas) sobre las proyecciones realizadas o su valoración-impacto económico asociado.

## 5.2.3. Situación financiera de Zeltia, S.A.

Las cuentas anuales de Zeltia, S.A. al 31 de diciembre de 2003 y para el ejercicio terminado en dicha fecha reflejan la siguiente información en relación con la capacidad financiera del grupo:

	<u>Miles de euros</u>
Activo circulante – pasivo circulante (cifras consolidadas):	112.544
Deudas con entidades de crédito: disponible / dispuesto (cifras individuales)	45.916 / 21.130
Recursos procedentes de las operaciones (cifras individuales)	4.583

## 5.2.4. Conclusiones sobre la capacidad de financiación de los proyectos en curso

Teniendo en cuenta el compromiso de Zeltia, S.A. con respecto al mantenimiento de su apoyo financiero a Pharma Mar, S.A., los fondos líquidos y capacidad de endeudamiento de Zeltia, S.A., así como la efectiva implementación de un nuevo plan de negocio de Pharma Mar, S.A., esta firma consideró razonablemente mitigados los factores de duda en relación con la capacidad de financiación de los proyectos de investigación y desarrollo en curso. Por este motivo, no se consideró necesario incluir salvedad alguna en nuestros informes de auditoría a este respecto.

6. En opinión de esta firma, los procedimientos y resultados descritos en los apartados 5.1.1 a 5.2.4 anteriores soportan, conforme a normas técnicas de auditoría generalmente aceptadas, la opinión expresada por esta firma acerca de las cuentas anuales, individuales y consolidadas, de Zeltia, S.A. al 31 de diciembre de 2003 y para el ejercicio terminado en dicha fecha en relación con los riesgos y otras circunstancias específicas identificados en este escrito.

Atentamente,

PricewaterhouseCoopers Auditores, S.L.

---

Carlos Canela  
Socio – Auditor de Cuentas