



# ZELTIA, S.A.

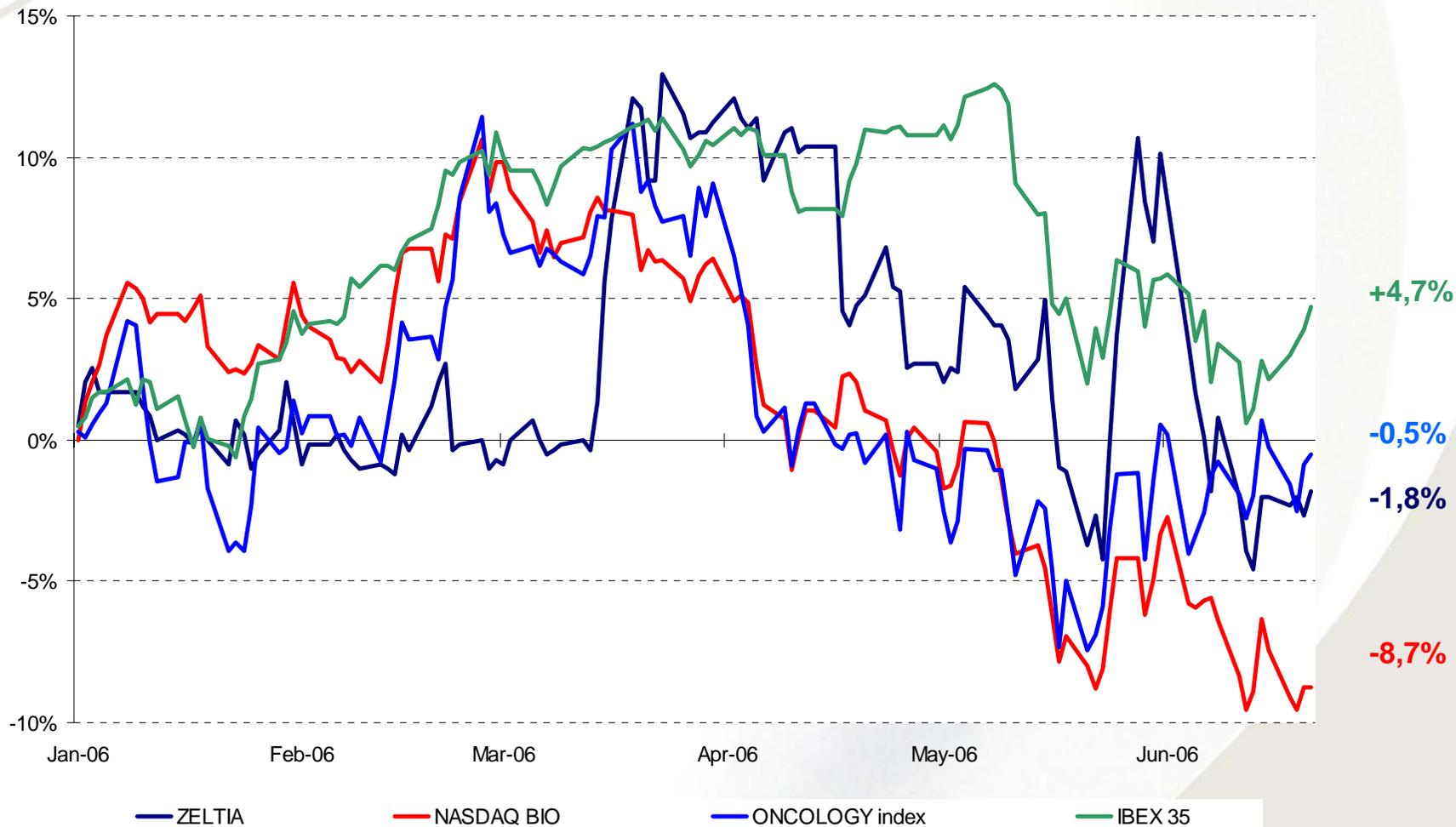
Madrid, 2006



# Zeltia 2005

- Ampliación de capital en Zeltia. Se obtuvieron 65 millones de euros mediante la emisión de 10,75 millones de acciones, colocados entre inversores cualificados.
- Incremento de 24 % en la inversión destinada a I+D
- Cifra neta de negocio a 31 de diciembre de 2005 → 72 millones de euros
- Posición neta de tesorería a 31 de diciembre de 2005 → 93 millones de euros
- Primer año de aplicación de las nuevas Normas Internacionales de Información Financiera (NIIF).

# Evolución de la cotización de Zeltia, índices Oncología y el IBEX 35 en 2006



Fuente: Bloomberg (datos a 22 de Junio)

World ONCOLOGY INDEX formado por: Cell Therapeutics, Imclone Systems, Millennium Pharma, MGI Pharma, OSI Pharmaceuticals, Celgene, Pharmion, Vertex, Biogen Idec, Genentech, Abgenix, Protein Design, CAT, GPC Biotech, Telik, Dendreon, Medarex



# Principales Biotecnológicas en Europa

COMPAÑÍA	PAIS	CAPITALIZACION BURSATIL (€)		Var %
		22-jun-05	22-jun-06	
SERONO	Suiza	8.4 bn	7.8 bn	-7%
ELAN	Irlanda	2.2 bn	5.5 bn	150%
ACTELION	Suiza	1.9 bn	1.8 bn	-5%
QIAGEN	Alemania	1.4 bn	1.5 bn	5%
ZELTIA	España	1.2 bn	1.2 bn	0%
GENMAB	Dinamarca	0.6 bn	1.0 bn	60%

En 2005 el Grupo Zeltia destinó a I+D más de 45 millones de euros (un 24% más que en 2004) siendo la 6ª empresa española en inversión en I+D.

# Subvenciones Programa CENIT

- El Grupo Zeltia **lidera** el Consorcio de I+D, Nanofarma:
  - ✓ Empresas participantes: PharmaMar, Neuropharma, Genómica, Faes Farma, Rovi, Lipotec y Déndrico
- **Objetivo:** crear plataformas nanotecnológicas en el campo de los sistemas de liberación de fármacos
- De 54 solicitudes a programas CENIT, **sólo** 16 han sido aprobadas
- **Inversión total** del Consorcio Nanofarma durante el 2006-09: **€31,4M**
- **Subvención concedida** del CDTI al Consorcio Nanofarma: **€14,6M**
  - ✓ **Subvención concedida** del CDTI al Grupo Zeltia: **€5,4M**

*Fuente: Centro para el Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI)*

# Avances 2005 y 2006 ZELNOVA



2005

- ✓ Lanzamiento de 5 nuevas líneas de productos del hogar
- ✓ Mantenimiento del 21% de cuota de mercado con sus marcas propias (Datos Nielsen), a pesar de la caída generalizada del mercado nacional
- ✓ Incremento de las exportaciones un 18% con respecto a 2004. Han representado el 12% de la facturación total

Junio 2006

- ✓ Adquisición de una filial en Italia COPYR :
  - Expansión internacional de sus propios productos
  - Sinergias en compras de materias primas
- ✓ Recuperación clientes marca blanca
- ✓ Nuevos clientes marcas blancas nacionales y en otros países de la Unión Europea

# Avances 2005 y 2006 XYLAZEL

xylazel, s.a.	2005	Junio 2006
	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ TODAS las marcas de protectores de madera/barnices que ha comercializado en 2005 son de su propiedad.</li><li>✓ Ha preparado el lanzamiento de las marcas de protectores de metales: Oxirite</li><li>✓ Consolidación de sus marcas propias</li><li>✓ Tiene el 50% de la cuota de mercado del nicho protectores de madera.</li></ul>	<p><b>Marcas Propias:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Protectores de madera y barnices.</li><li>✓ Protectores de metales</li><li>✓ Próximo lanzamiento de masillas bajo marca Xylazel</li></ul>

# Avances 2005 y 2006 GENOMICA

	2005	Junio 2006
	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Lanzamiento con éxito del primer kit de diagnóstico con tecnología AT (Array en Tubo)</li><li>✓ Clinical Arrays®- Papiloma virus</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Incremento de las ventas de Clinical Arrays®- Papiloma virus en un 49%</li><li>✓ Lanzamiento internacional de Clinical Arrays®</li><li>✓ Próximo lanzamiento de Clinical Arrays® para diagnóstico de Legionella y Osteoporosis</li></ul>



# Avances 2005-2006

## PharmaMar

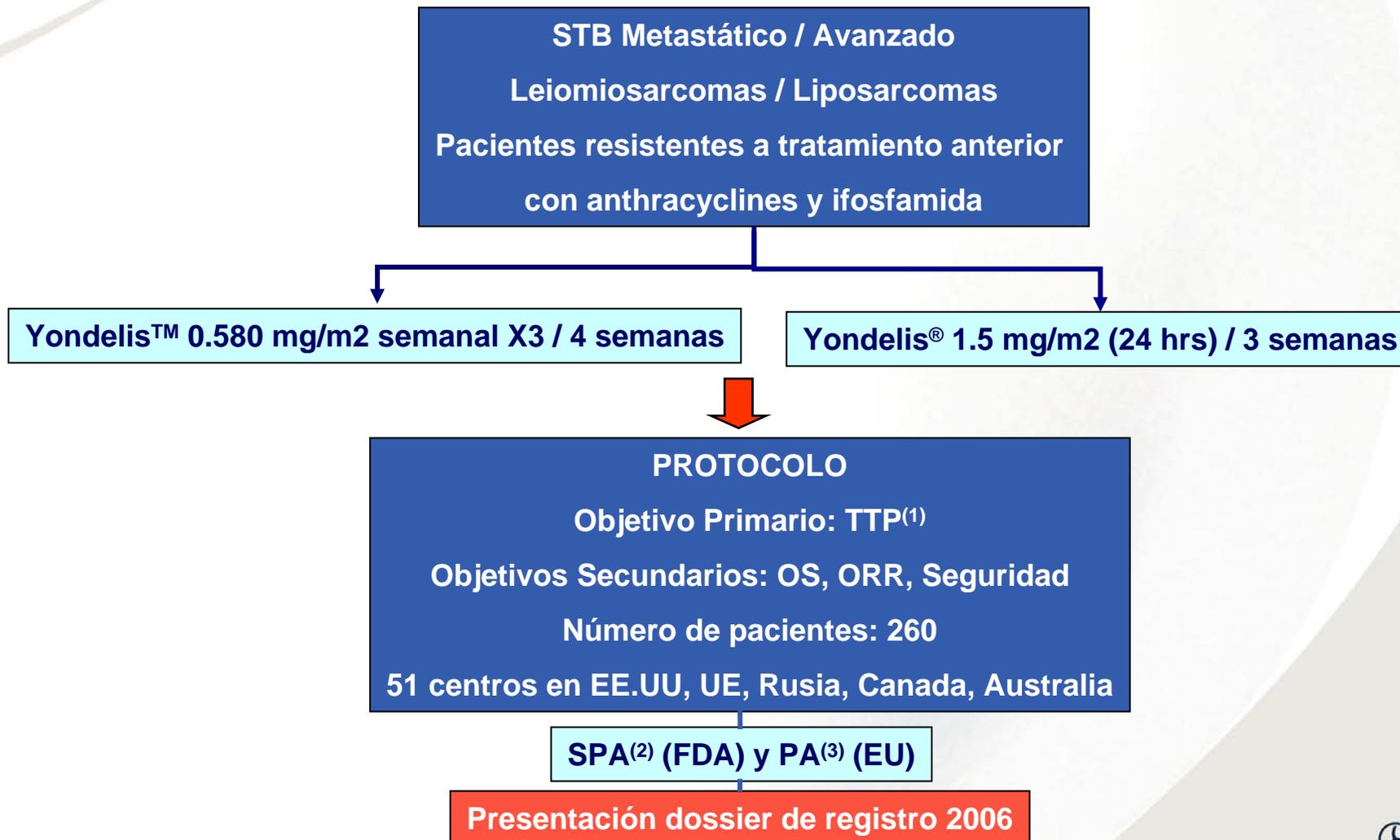


# Cartera de Productos

	<p><b>Yondelis®</b> &gt; 3,420 pacientes tratados</p>	<p>Sarcoma Tejido Blando (STS) – <i>Medicamento Huérfano</i> <span style="border: 1px dashed black; padding: 2px;">About to File US/EU</span></p> <p>Ovario - <i>Medicamento Huérfano</i></p> <p>Próstata</p> <p>Mama</p> <p>Otros Tumores Sólidos</p>	
	<p><b>Aplidin®</b> &gt; 560 pacientes tratados</p>	<p>Mieloma Múltiple– <i>Medicamento Huérfano</i></p> <p>Leucemia – <i>Medicamento Huérfano</i></p> <p>Melanoma</p> <p>Renal, otros Tumores Sólidos y Hematológicos</p>	
	<p><b>Kahalalido F</b> &gt; 260 pacientes tratados</p>	<p>Hepatocarcinoma (cáncer Hígado)</p> <p>Cáncer de Pulmón</p> <p>Psoriasis Severa</p>	
	<p><b>ES-285</b> &gt; 140 pacientes tratados</p>	<p>Tumores Sólidos</p>	
	<p><b>Zalypsis®</b> &gt; 30 pacientes tratados</p>	<p>Tumores Sólidos</p> <p>Hematológicos</p>	
	<p><b>PM 02374</b> &gt; 15 pacientes tratados</p>	<p>Tumores Sólidos</p>	
<p><b>Phase</b></p>	<p>I</p>	<p>II</p>	<p>III</p>



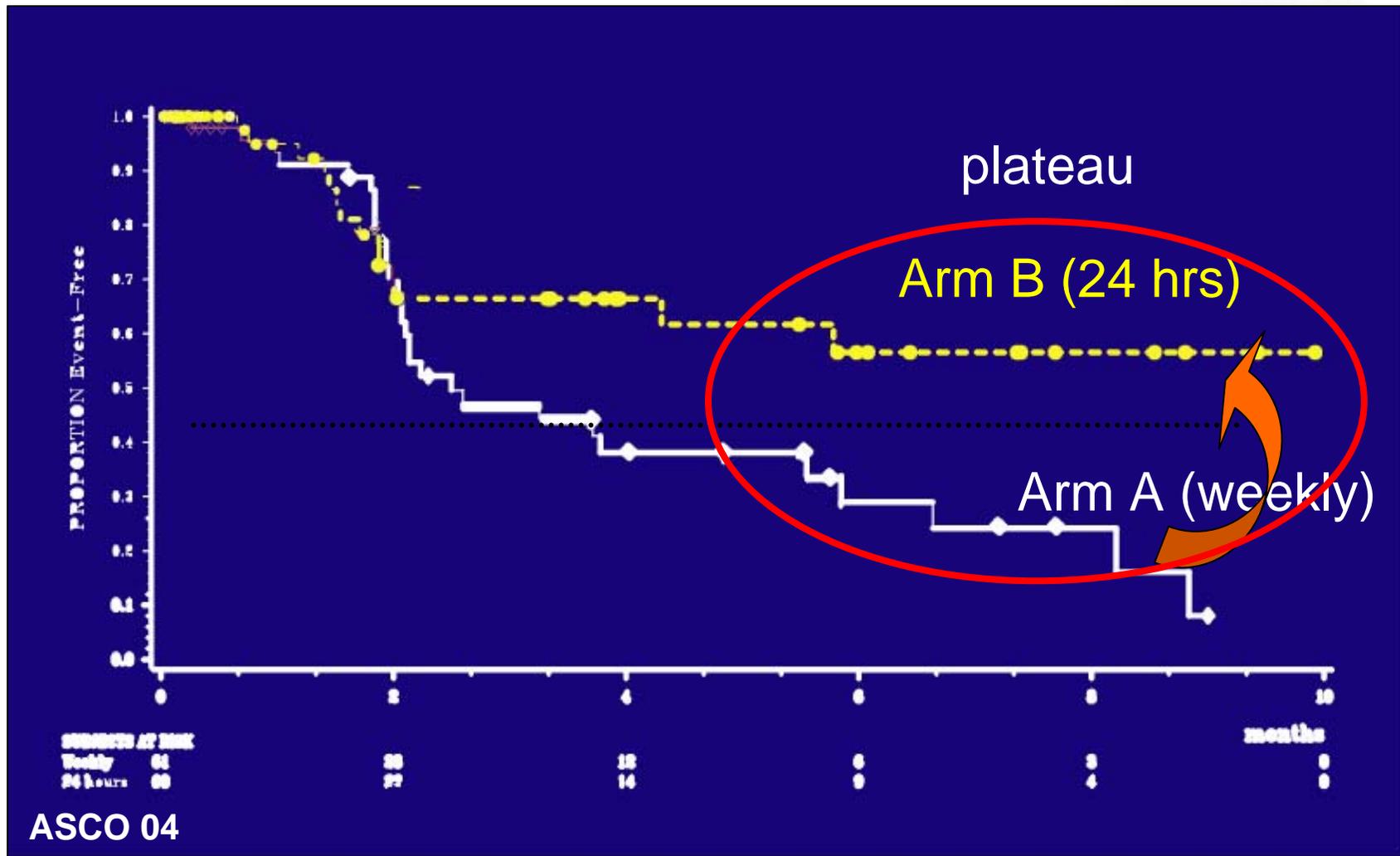
# Ensayo Pivotal Comparativo de Yondelis<sup>®</sup> en STB avanzado



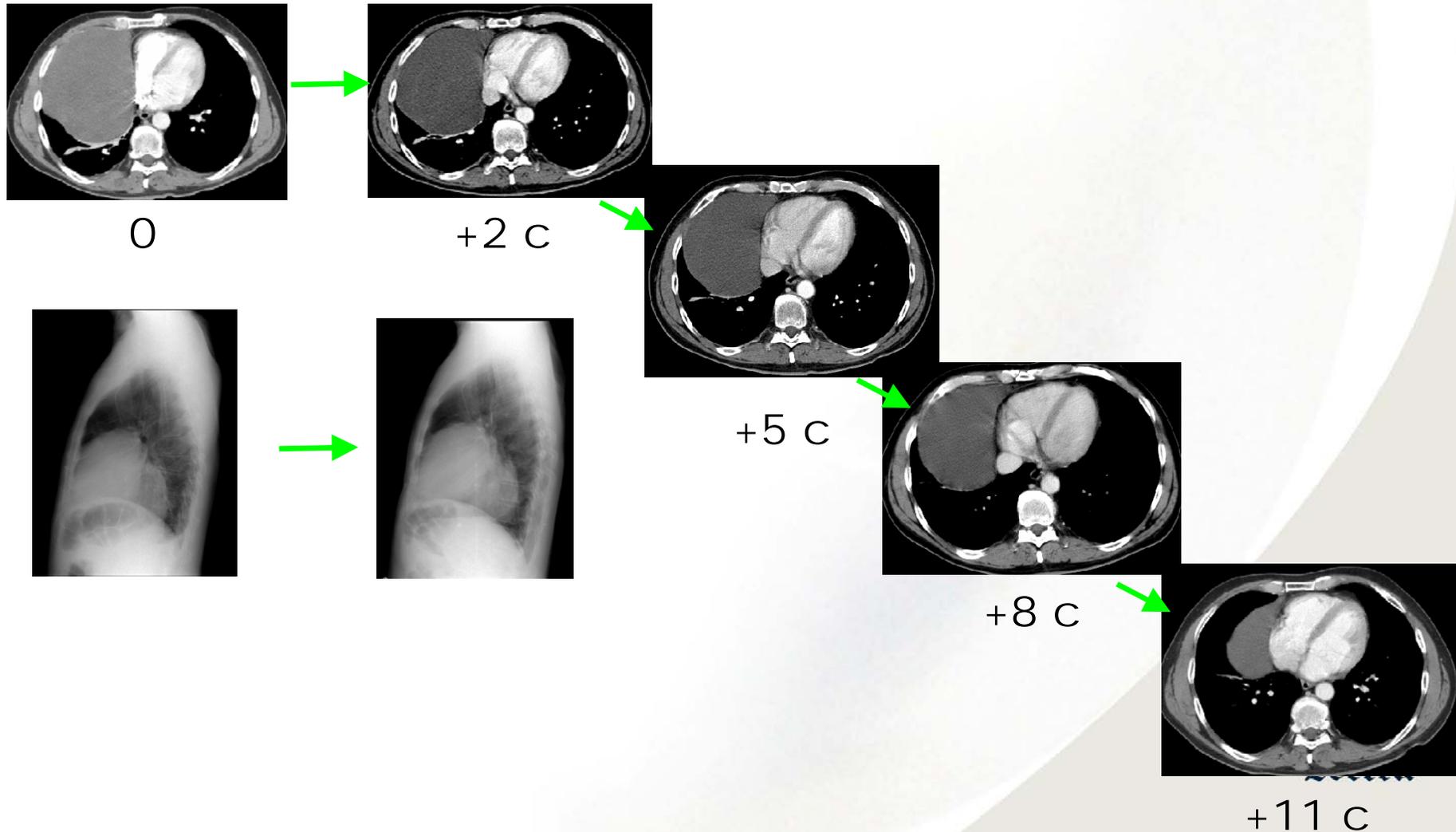
(1) TTP (Time to Progression) =Tiempo libre de progresion del tumor / OS(Overall Survival)=Supervivencia del paciente. ORR(Overall Response Rate)=tasa de respuesta en términos de reducción del tumor  
(2) SPA =Special Protocol Assessment; (3) PA = Protocol Assistance

# Yondelis® Ensayo pivotal randomizado

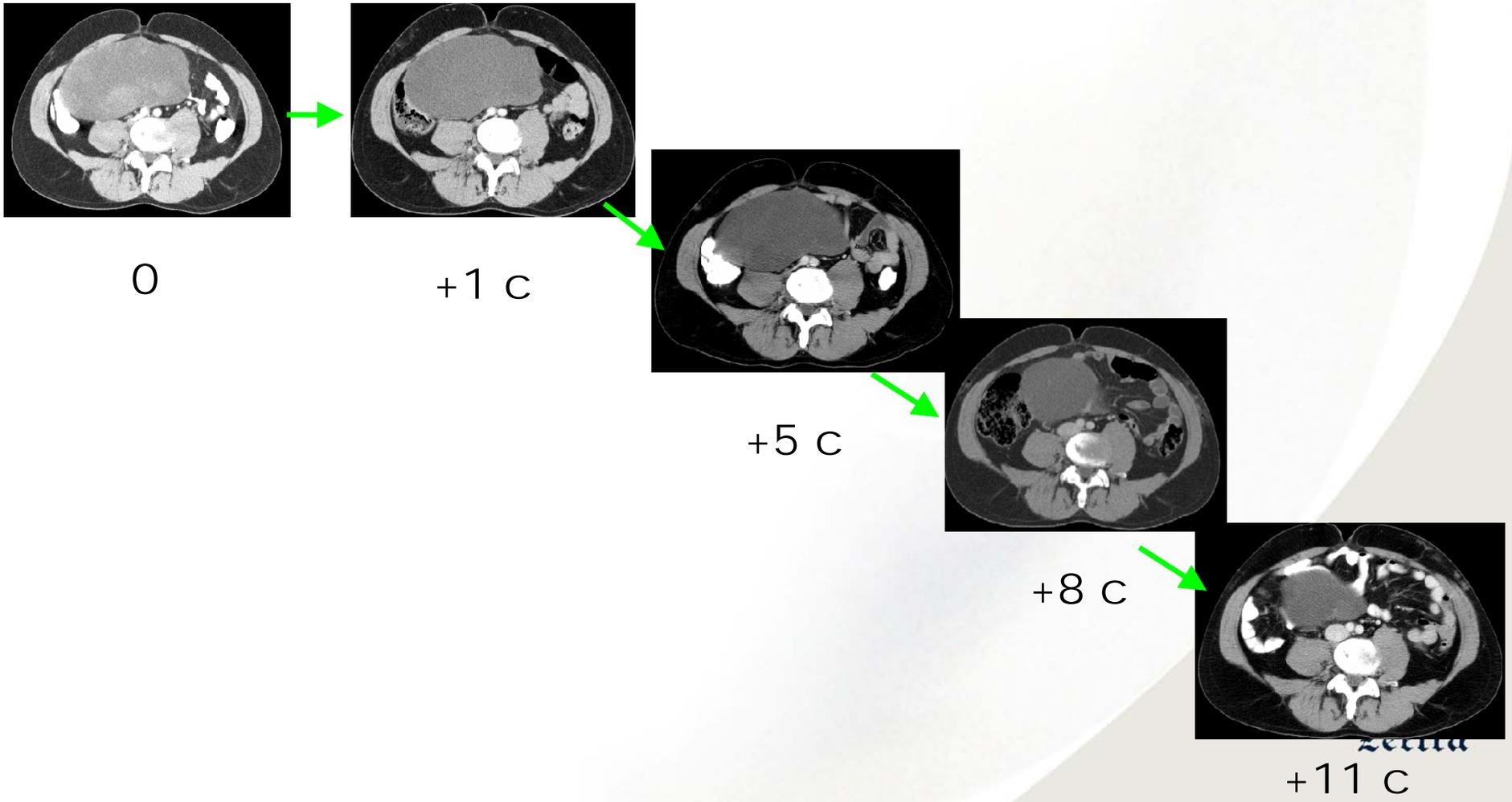
## Sarcoma de tejidos blandos STS-201



# Delayed RECIST Response Following Tissue Response



# Delayed RECIST Response Following Tissue Response



# YONDELIS®: Sarcoma de tejidos blandos (STS-201)

- Finalizado reclutamiento de pacientes (270) en segundo trimestre de 2005
- El estudio mostró una tendencia positiva en el “tiempo hasta la progresión de la enfermedad” a favor de la administración de 24 horas semanal.
- El “tiempo hasta la progresión” ha sido superior al esperado, lo que ha provocado la necesidad de esperar a que se produjeran un número determinado de eventos
- Actualmente en proceso de preparación del dossier para presentar al organismo regulador europeo EMEA
- Se estima dicha presentación sucede en el plazo de 1 ó 2 meses



# Kahalalido F – Línea de Desarrollo Perfil de Seguridad Favorable

ESTUDIO	INDICACIÓN	LOCALIZACION CENTROS		# PACIENTES OBJETIVO	1er PACIENTE	ESTADO
Fase II	Melanoma	EU	12	32	2T 04	Completado
Fase II	Psoriasis Severa	EU	5	20	4T 04	En marcha
Fase II	Hepatocarcinoma	EU	6	40	2T03	Completado
Fase II	CPNM	EU	12	34	4T04	Completado

**2003**

**2004**

**2006**

FASE I INFUSION PROLONGADA (3 and 24 hrs)

FASE II PRIMERA LINEA HEPATOCARCINOMA

FASE II 1<sup>a</sup>/2<sup>a</sup> LINEA MELANOMA

FASE II SEGUNDA LINEA CPNM



FASE II PSORIASIS



# Estado actual de Zalypsis®

## Programa en fase I

4 Ensayos Clínicos en marcha investigando 4 formas diferentes de administrar el fármaco

Protocolo	Sitios y países participantes	Estado actual
<b>PM104-A-001-04</b> Zalypsis administrado en infusión de 1 hora de duración cada 3 semanas	2 (Spain, United Kingdom)	Abierto al reclutamiento - 21 pacientes incluidos - 6° nivel de dosis alcanzado (3000 µg/m <sup>2</sup> ) - 2 episodios de Toxicidad Limitante de Dosis (TLD) observados
<b>PM104-A-002-05</b> Zalypsis administrado en infusión de 1 hora, durante 5 días seguidos, cada 3 semanas	2 (USA: Philadelphia, Boston)	Abierto al reclutamiento - 2 pacientes incluidos - 2° nivel de dosis alcanzado (106 µg/m <sup>2</sup> ) - Ningún episodio de TLD todavía
<b>PM104-A-003-05</b> Zalypsis administrado en infusión de 24 horas de duración cada 3 semanas	2 (Spain, Edimburg)	Abierto al reclutamiento - 4 pacientes incluidos - 2° nivel de dosis alcanzado (266 µg/m <sup>2</sup> ) - 1 episodio de TLD observado
<b>PM104-A-004-05</b> Zalypsis en infusión de 1 hora cada semana durante 3 semanas seguidas, con una semana de descanso a continuación	2 (France, New Castle)	Abierto al reclutamiento - 6 pacientes incluidos - 4° nivel de dosis alcanzado (600 µg/m <sup>2</sup> ) - Ningún episodio de TLD todavía

# PM02734 Sexto Compuesto en Estudios de Fase I

Protocolo	Países participantes	Estado actual
<b>PM2734-A-001-05</b> Administrado en infusión de 30 minutos, cada 3 semanas	1 (USA)	Abierto al reclutamiento  - 1 paciente incluido - 1º nivel de dosis alcanzado (90 mcg/m <sup>2</sup> ) - Ningún episodio de TLD todavía
<b>PM2734-A-002-05</b> Administrado en infusión de 24 horas, cada 3 semanas	2 (Spain, United Kingdom)	Abierto al reclutamiento  -13 pacientes incluidos - 4º nivel de dosis alcanzado (1620 mcg/m <sup>2</sup> ) - Ningún episodio de TLD todavía

# Avances Clínicos en 2005 hasta la fecha

## ■ Yondelis®:

- Finalizado el reclutamiento de pacientes en el estudio pivotal randomizado de sarcomas de tejidos blandos (STB).
- Fase III pivotal en cáncer de ovario: se ha reclutado un tercio de las pacientes
- Designación de fármaco huérfano por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de cáncer de ovario
- Expansión del estudio de fase II de Yondelis en cáncer de próstata
- Diseño nuevo ensayo en cáncer de mama
- Diseño ensayo fase III en sarcomas de tejidos blandos (1ª línea)

## ■ Aplidin®:

- Inicio de estudios de Fase II en próstata y vejiga
- Comienzo de estudios en combinación con otros agentes quimioterápicos
- Expansión del ensayo de fase II en Mieloma Múltiple

## ■ Zalypsis®: quinto compuesto de PharmaMar en ensayos clínicos

## ■ PM02734, sexto compuesto de PharmaMar en iniciar ensayos clínicos

# Avances Patentes desde junio 2005 hasta junio 2006

	Junio 2005	Junio 2006
Nº Invenciones Protegidas	92	106
Nº solicitudes patente en cartera	559	713
Nº Patentes concedidas en cartera	429	632

# Perspectivas 2006-2007

- Presentación Dossier Registro Yondelis<sup>®</sup> (ET-743) en 2006 en Europa (en uno o dos meses).
- Presentación Dossier Registro Yondelis<sup>®</sup> (ET-743) en EEUU
- Comercializar Yondelis<sup>®</sup> para Sarcoma Tejidos Blandos en 2007
- Finalizar reclutamiento pacientes Fase III de Ca. de Ovario en Junio 2007
- Acuerdo de Alianza estratégica para Desarrollo Conjunto de Aplidin<sup>®</sup> en 2006

# Congresos Claves en 2006

- AACR (1-5 April 06):  5 estudios (pósteres) de Aplidin®, Zalypsis® y PM02734
- ASCO (2-6 Junio 06):  11 estudios (10 pósteres de Yondelis® y Aplidin®, y 1 presentación oral de Yondelis® en liposarcomas mixoides)
- ECCO (29 Sept - 3 Octubre 06)
- EORTC (7-10 Noviembre 06)
- ASH (9-12 Diciembre 06)

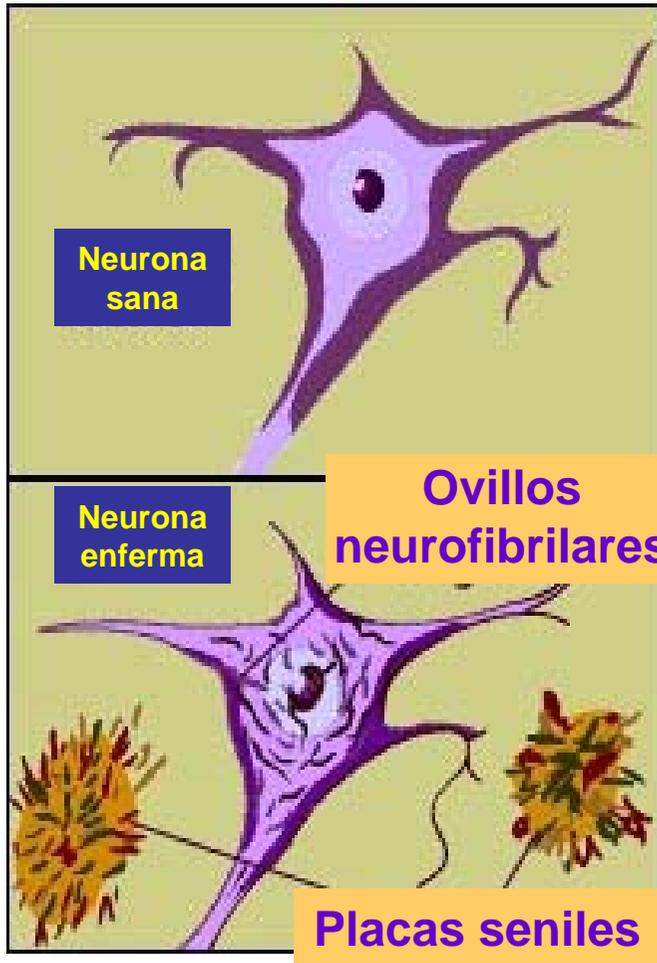
# Neuropharma



- Plantilla actual 54 personas
- 1 compuesto en ensayos clínicos fase I para el tratamiento de la enfermedad de Alz.heimer
- 1 Compuesto en fase preclínica avanzada (previsto inicio ensayos clínicos final 2006)
- 5 moléculas de origen marino preparadas para iniciar preclínica preliminar en el 2006 (prueba de concepto).
- 19 familias de patentes propias.



# Estrategias terapéuticas en Alzheimer



## Proteína tau hiperfosforilada

### Inhibidores de GSK-3

Inhibidores de CDK-5  
Activadores de PP2A,  
etc..

## Péptido $\beta$ -amiloide agregado

### Moduladores de $\beta$ -amiloide

### Inhibidores de BACE

Inhibidores de  $\gamma$ -secretasa  
Inhibidores de la agregación del  $\beta$ -amiloide,  
etc..

# Inhibidores de GSK-3

Muestra de algunas compañías farmacéuticas que investigan en esta diana:



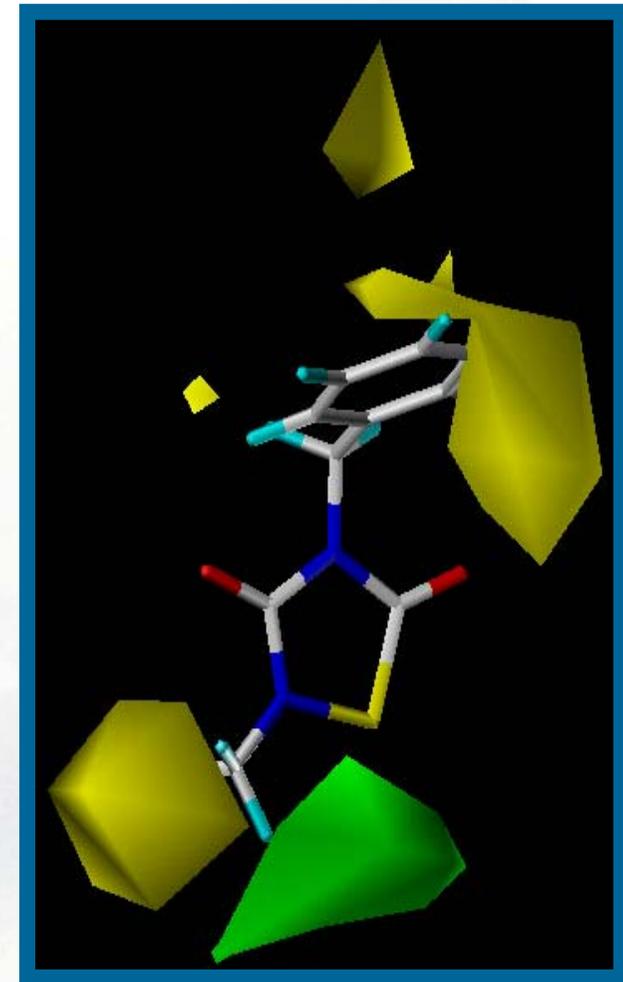
Vertex Pharm

CHIRON

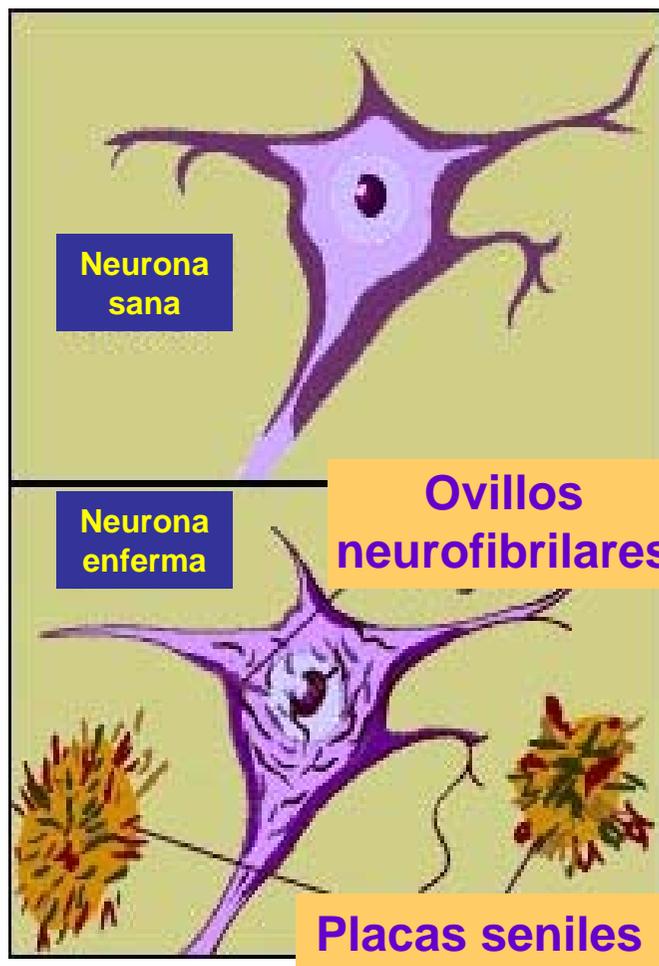


# NP-12

- Molécula sintética de Pm<400 perteneciente a la familia de TDZDs
- Inhibidor de GSK-3 ATP-no competitivo y altamente selectivo
- Perfil de seguridad adecuado para desarrollo regulatorio
- Estudios toxicológicos terminados en 2005
- Inicio de la fase clínica: Abril 2006



# Estrategias terapéuticas en Alzheimer



## Proteína tau hiperfosforilada

### Inhibidores de GSK-3

Inhibidores de CDK-5  
Activadores de PP2A,  
etc..

## Péptido $\beta$ -amiloide agregado

### Moduladores de $\beta$ -amiloide

### Inhibidores de BACE

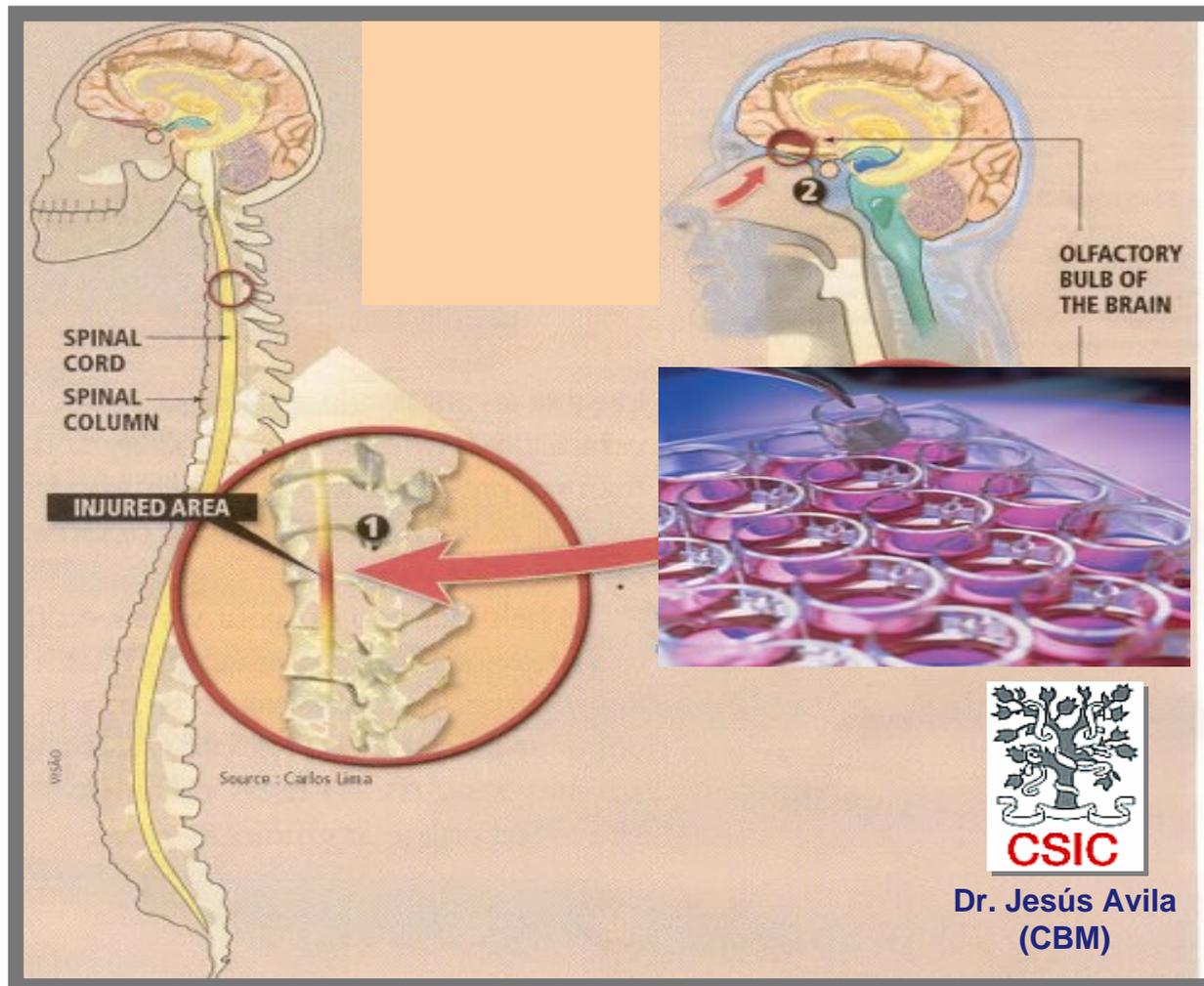
Inhibidores de  $\gamma$ -secretasa  
Inhibidores de la agregación del  $\beta$ -amiloide,  
etc..

## NP-61

- **Inhibidor sintético** procedente de un programa de diseño racional de fármacos ( $P_m < 400$ )
- **Actividad inhibitoria sub-nanomolar** (Entre 1.000 y 10.000 veces mas activo *in vitro* sobre AChE que los fármacos actuales)
- Ha mostrado **eficacia *in vivo*** en modelos de animal transgénico de sobre-expresión de hAPP
- Optimización de la producción industrial: **conseguido el escalado industrial**
- **Entrada en clínica** prevista para finales 2006.



# Regeneración: Glia envolvente del bulbo olfatorio



**Fuente ilimitada de  
células de glia para  
trasplantes en  
pacientes**



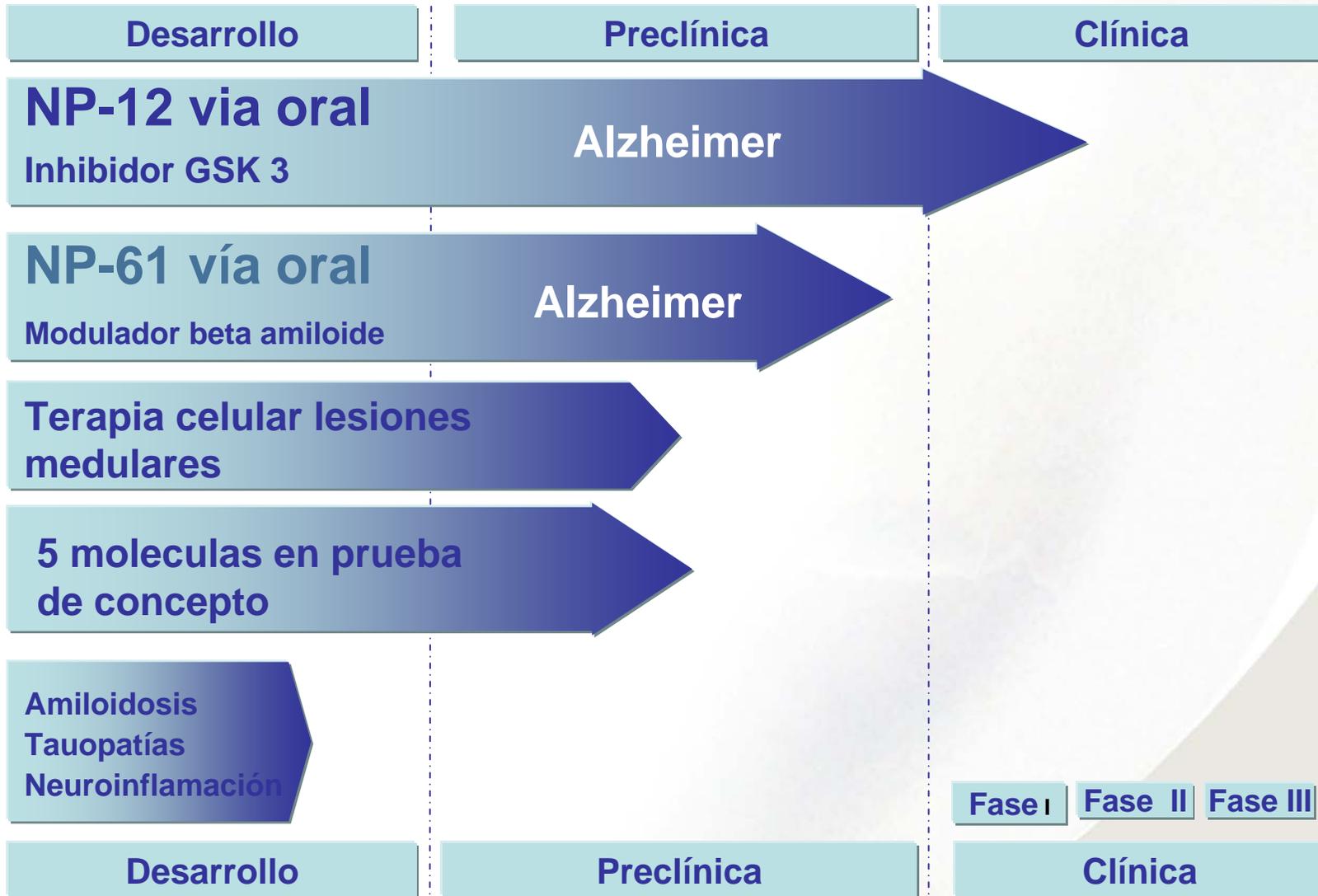
**Generación de  
líneas celulares  
inmortalizadas**



**Prueba de concepto  
realizada en ratas  
(CBM, CSIC) **

Zeltia

# Cartera de Productos en Desarrollo de Neuropharma - Situación actual



# Pipeline. Mercado futuro

## FASE III

- Solo tres productos se postulan como posibles candidatos a registro

Nombre Comercial	Molécula	Mecanismo de acción	Compañía	Fase III
Flurizan	(R)-flurbiprofen	modulador A $\beta$ ; Anti-inflamatorio	Myriad Genetics	US
Alzhemed	3APS	modulador A $\beta$ ;	Neurochem	US
N/A	neramexane	Antagonista NMDA	Merz/Forest Labs	US

- En los tres casos se esperan resultados modestos
  - **Flurizan:** Solo respuesta al tratamiento en estadios leves
  - **Alzhemed:** El número de pacientes en fase II no ha sido suficiente para concluir eficacia
  - **Neramexane:** El estudio en fase III comparativo de Neramexane en combinación con Inh. AChE frente al tratamiento establecido no muestra diferencia significativa en primary endpoints



Zeltia

# Mercado futuro

## PREVISIÓN DE VENTAS

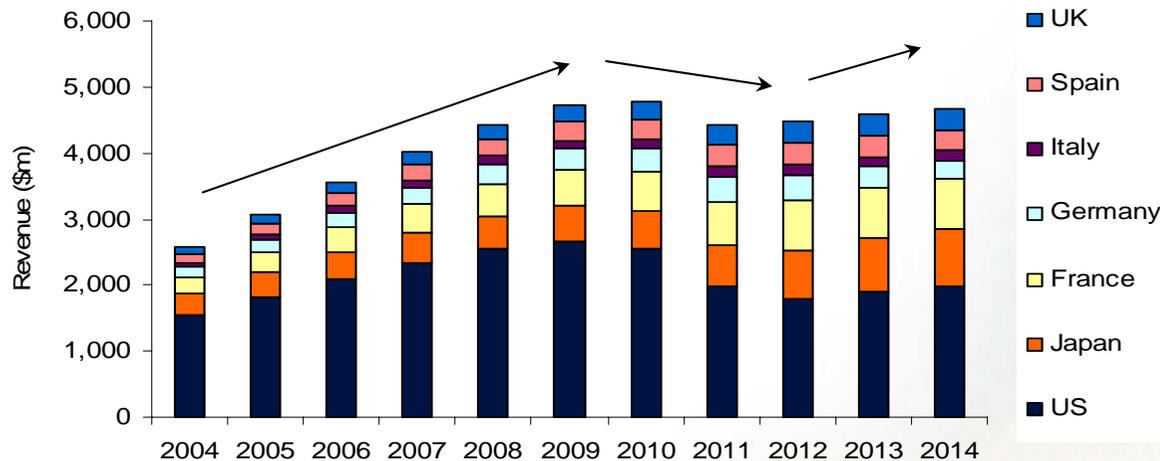
El mercado global de AD crecerá de 2,7 billones de USD en 2004 a 5,7 billones en 2015, con CMA de 8,4% 2004–14, conducido por crecimiento sostenido de los tratamientos actuales, nuevos lanzamientos y un envejecimiento paulatino de la población.

Crecimiento sostenido de los tratamientos actuales de 2005 a 2009 (11.4% CMA).

Entrada de genéricos en 2009, reduciendo precios.

Posible entrada de Neramexane/Flurizan/Alzhemed a partir de 2010, con introducción lenta y vida corta.

Posible entrada de fármacos modificadores de la enfermedad a partir del 2013-14, que neutralizarán tendencia genéricos y restaurarán tasas de crecimiento del mercado



Zeltia

Datamonitor Pipeline & Commercial Insight:  
Alzheimer's disease



Zeltia



# Zeltia 2005



- Primer año de aplicación de NIIF
- Ampliación de capital en Zeltia (65 millones de euros)
- Incremento de la inversión en I+D un 24%
- Contención de gastos generales
- Posición neta de tesorería (Tesorería + Inversiones financieras a corto-Deuda a corto plazo): 93 millones de euros.

# Ventas Netas

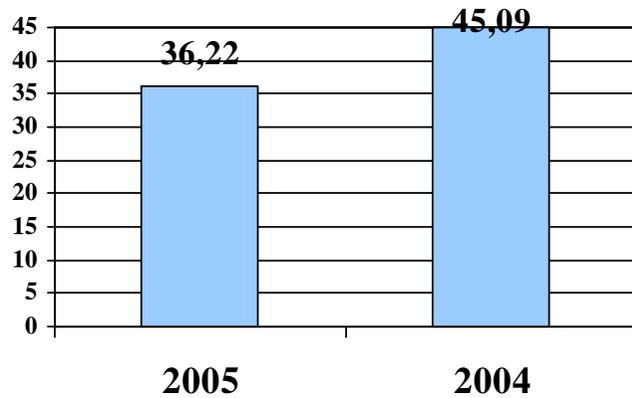
	2005	2004	Var%
Ventas Netas (MM €)	72.079	78.894	- 8,6

85%

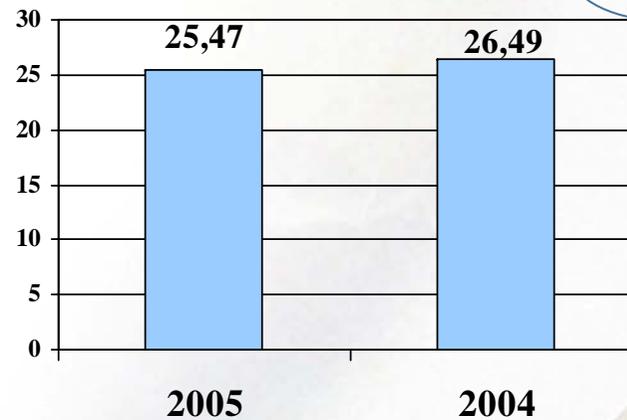
91 %

## Zelnova

- 19%



## Xylazel - 3,9%



En Miles de euros

# Ingresos Explotación

	<b>2005</b>	<b>2004</b>
<b>Subvenciones</b>	1.617	1.708
<b>Reconocimiento Ingresos J&amp;J</b>	<b>5.861</b>	<b>5.921</b>
<b>B° enajenación inmovilizado</b>	<b>27</b>	<b>4.561</b>
<b>Otros</b>	2.801	3.577
<b>TOTAL</b>	<b>10.306</b>	<b>15.767</b>

*En Miles de euros*

# I + D

	2005	2004	Var %
<b>PharmaMar</b>	<b>37.823</b>	<b>31.225</b>	<b>+21</b>
<b>NeuroPharma</b>	<b>6.278</b>	<b>4.694</b>	<b>+34</b>
<b>Genómica</b>	<b>1.580</b>	<b>787</b>	<b>+101</b>
<b>TOTAL</b>	<b>45.681</b>	<b>36.706</b>	<b>+24</b>

*En Miles de euros*

# Otros Gastos Operativos

	2005	2004	Var %
<b>Administración y G.</b>	<b>15.092</b>	<b>16.495</b>	<b>- 9 %</b>
<b>Marketing y comercial</b>	<b>19.882</b>	<b>14.869</b>	<b>+ 34 %</b>
<b>Otros gastos explotación</b>	<b>6.866</b>	<b>8.338</b>	<b>- 18 %</b>
<b>TOTAL</b>	<b>41.840</b>	<b>39.702</b>	<b>+ 5 %</b>

*\* No incluye amortizaciones*

*En Miles de euros*

# EBITDA

	Diciembre 2005	Diciembre 2004	Var. %
<b>EBITDA</b>	<b>(33.666)</b>	<b>(16.540)</b>	<b>+ 104</b>

	Sector Química GC	Sector Biotech	Sin asignar + Ajustes	TOTAL
<b>EBITDA 2005</b>	<b>14.944</b>	<b>(41.637)</b>	<b>(6.973)</b>	<b>(33.666)</b>

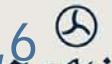
# RESULTADO NETO

	Diciembre 2005	Diciembre 2004	Var. %
<b>Resultado neto atribuible a la Sociedad dominante</b>	<b>(37.748)</b>	<b>(20.668)</b>	<b>+ 83 %</b>

	Sector Química G.C.	Sector Biotech	Sin asignar + Ajustes	TOTAL
<b>Resultado neto Atribuible dominante</b>	<b>8.705</b>	<b>(44.952))</b>	<b>(1.510)</b>	<b>(37.748)</b>

# Resultado del Grupo

	2005	2004	Var%
<b>Ventas Netas</b>	72.079	78.894	- 8,6
<b>Coste de ventas</b>	(28.530)	(34.749)	- 17,9
<b>Ingresos Explotación</b>	10.306	15.767	- 34,6
<b>I+D</b>	(45.681)	(36.750)	+24,3
<b>Otros Gastos operati.</b>	(41.840)	(39.702)	+ 5,4
<b>EBITDA</b>	(33.666)	(16.540)	+ 103
<b>Amortización</b>	(5.638)	(5.312)	+ 6,1
<b>R. financiero neto</b>	(221)	(124)	+ 78,2
<b>R. antes minoritarios</b>	(39.526)	(21.975)	+79,9
<b>R. atribuido dominante</b>	(37.748)	(20.669)	+82,6 

En Miles de euros

Zeltia

# BALANCE DE SITUACIÓN

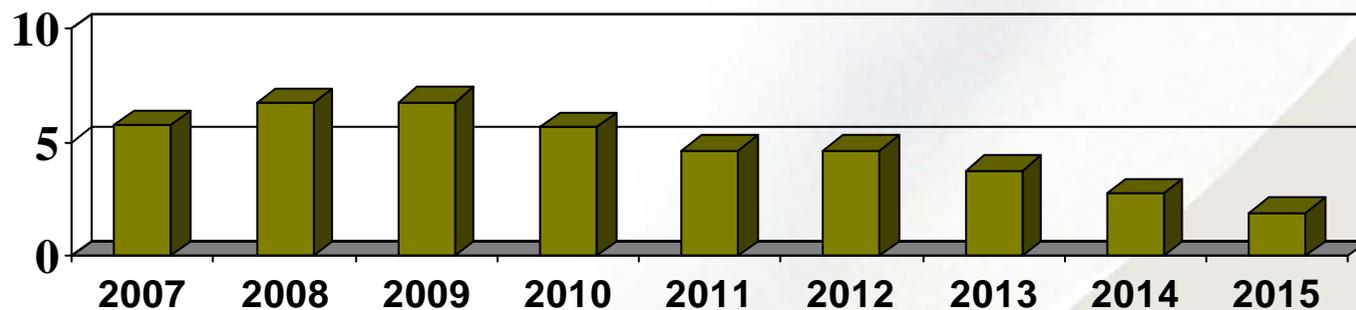
*En Miles de euros*

	Diciembre 2005	Diciembre 2004
<b>ACTIVO</b>	<b>259.012</b>	<b>247.041</b>
<b>Activos no corrientes</b>	<b>88.591</b>	<b>89.307</b>
<b>Activos corrientes</b>	<b>170.421</b>	<b>157.623</b>
Caja y Equivalentes	138.767	119.803
<b>PASIVO</b>	<b>259.012</b>	<b>247.041</b>
<b>Patrimonio Neto</b>	<b>128.737</b>	<b>113.216</b>
<b>Pasivos no corrientes</b>	<b>50.305</b>	<b>53.120</b>
Recursos ajenos	42.470	38.471
<b>Pasivos corrientes</b>	<b>79.970</b>	<b>80.705</b>
Recursos ajenos	45.648	51.511

# Deuda Total

<i>En Miles de euros</i>	Corto Plazo	Largo Plazo	Total
Préstamos	3.685	19.468	23.153
Líneas de crédito	39.499	-	39.499
Otros	1.478	137	1.615
	44.662	19.605	64.267
Anticipos reembolsables	986	22.865	23.851
<b>TOTAL</b>	<b>45.648</b>	<b>42.470</b>	<b>88.118</b>

## Vencimientos deuda a largo plazo



# POSICIÓN NETA DE TESORERÍA

	Dic. 2005	Dic. 2004
Activos financieros corrientes	102.017	42.756
Efectivo y equivalentes	36.750	77.047
<b>Total efectivo y a. financieros</b>	<b>138.767</b>	<b>119.803</b>
Deuda a corto	(45.648)	(51.511)
<b>Posición neta de tesorería</b>	<b>93.119</b>	<b>68.292</b>

*En Miles de euros*

# CASH FLOW

Resultado Neto explotación:	(39.525)	
Ajuste resultado periodo:	(5.198)	
Movimiento circulante:	11.689	
<b>CASH FLOW EXPLOT.</b>	<b>(33.034)</b>	
Venta activos financieros	133	TESORERIA:
(Adquisiciones)/Disposiciones Inm.	(2.120)	Saldo neto inicial: 68.292
Retribución accionistas	(2.088)	Saldo neto final: 93.119
<b>CASH FLOW ANTES FINANCIACION</b>	<b>(37.110)</b>	<b>24.827</b>
Adquisición acciones propias	(4.354)	
Incremento(cancelación)deuda a largo plaz	4.198	
Traspasos	1.285	
Ampliación capital neto	60.794	
<b>CASH FLOW TOTAL</b>	<b>24.827</b>	

*En Miles de euros*



# ZELTIA, S.A.

Madrid, 2006

