

INFORME A 31 DE DICIEMBRE DE 2016

Madrid, a 24 de febrero de 2017

HITOS 2016

Corporativos

- Pharma Mar, S.A. firmó en el mes de diciembre de 2016 un acuerdo de licencia y desarrollo de su compuesto Lurbinectedin (PM 1183) con Chugai Pharmaceutical Co, Ltd para el territorio de Japón, que contempla un pago inicial no reembolsable (up-front) a PharmaMar de 30 millones de euros. La cuenta de resultados de 2016 reconoce como ingreso en este ejercicio sólo una parte de este up-front (6 millones) en función del cumplimiento de determinados hitos. La cantidad pendiente continuará devengándose en función del grado de avance de los ensayos clínicos contemplados en el acuerdo que debe realizar la Sociedad. El cobro del pago inicial (30 millones) lo recibió PharmaMar íntegramente en las primeras semanas de 2017, por tanto el efecto de dicho cobro se registrará en el estado de flujos de efectivo en el primer trimestre de 2017
- Las ventas netas comerciales de Yondelis (excluyendo el efecto de la venta de materia prima a los socios de Yondelis -Janssen Products, LP y Taiho Pharmaceutical Co, Ltd.) se incrementan un 7% con respecto a diciembre 2015.
- Continúa el incremento royalties recibidos correspondientes a ventas de Yondelis.
- El segmento de Química de Gran Consumo incrementa las ventas un 3,5%, alcanzando en este ejercicio los 69,7 millones de euros (67,3 millones en diciembre 2015)
- La inversión neta en I+D se incrementa un 30% entre ejercicios (78,4 millones de euros en 2016, 60,3 millones en 2015) debido al gran avance en el desarrollo clínico de sus productos

Oncología

- PM1183 (lurbinectedina):
 - Firma de acuerdo de licencia, desarrollo y comercialización de PM1183, con Chugai Pharmaceutical Co, Ltd, para el territorio de Japón
 - Estudio pivotal (de registro) CORAIL: PharmaMar, recibió en el mes de agosto conformidad del Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC) de continuar dicho estudio pivotal en pacientes con cáncer de ovario platino resistente. En el mes de octubre se completó el reclutamiento de este estudio.
 - Inicio en el mes de agosto de un estudio de registro de Fase III que compara la actividad y seguridad de la combinación de su compuesto PM1183 para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón microcítico previamente tratados con platino.
 - El estudio de Fase II con lurbinectedina (PM1183) en pacientes con cáncer de mama metastásico BRCA 1/2 que habían recibido previamente, como máximo, tres tratamientos con quimioterapia, cumplió su objetivo inicial al registrarse una tasa de respuesta global (TRG) en el 41% de las pacientes. En el subgrupo de pacientes con mutación BRCA 2 la TRG fue del 61%, mientras que en aquellas con BRCA 1 fue del 26%.
- Aplidina (plitidepsin):
 - Firma de acuerdo de licencia con Specialised Therapeutics Asia Pte, Ltd (STA), para la comercialización del compuesto Aplidin® en tumores hematológicos en 12 países asiáticos.
 - Firma de acuerdo de licencia con Boryung Pharma, para la comercialización del compuesto Aplidin® en tumores hematológicos en corea del Sur
 - Ensayo clínico de fase III, conocido como ADMYRE en pacientes con mieloma múltiple en recaída, finaliza en el primer trimestre del año cumpliendo el objetivo primario del

mismo. En consecuencia, el mes de septiembre, PharmaMar presentó ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la solicitud de autorización de comercialización de Aplidin® (plitidepsina) en combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario.

- Se inició en el mes de junio, el ensayo clínico de registro con Aplidin® en linfoma de células-T angioinmunoblástico, cáncer hematológico considerado una enfermedad rara.

- PM184:

- Inició en el primer trimestre del año un estudio clínico de fase II en cáncer de mama avanzado

Diagnóstico

- Lanzamiento del nuevo kit CLART®PneumoVir2 para virus respiratorios.
- Lanzamiento del primer kit CLART® EGFR para detección de mutaciones oncológicas de cáncer de pulmón en biopsia líquida.
- Lanzamiento de un segundo kit CLART® ALK / ROS-1 para detección de mutaciones oncológicas de cáncer de pulmón en biopsia sólida.

Química de Gran Consumo

- El segmento de Química de Gran Consumo ha incrementado sus ventas netas en este periodo en un 4%

Mª Luisa de Francia
Directora Financiera
PHARMA MAR, S.A.
Plaza Descubridor Diego de Ordás, 3
Madrid
Teléfono 91.444.45.00

José Luis Moreno
Director Relación con Inversores y Mercado de Capitales
PHARMA MAR, S.A.
Plaza Descubridor Diego de Ordás, 3
Madrid
Teléfono 91.444.45.00

CIFRAS DICIEMBRE 2016

INGRESOS	31/12/2016	31/12/2015
Ventas	164.034	161.992
Área biofarmacia	94.374	94.644
Segmento Oncología	88.194	88.442
Ventas viales Yondelis	86.680	80.677
Ventas materia prima Yondelis	1.514	7.765
Segmento Diagnóstico	6.180	6.202
Segmento Química Gran Consumo	69.660	67.348
 Royalties		
Segmento Oncología	5.779	1.788
 Licencias y acuerdos codesarrollo		
Segmento Oncología	11.129	29.034
 Prestaciones de servicios		
Sin asignar	5	1.003
 TOTAL INGRESOS	180.947	193.817

	31/12/2016	31/12/2015
EBITDA		
Área de Biofarmacia	-6.530	23.670
Segmento Química Gran Consumo	5.308	5.122
Sin Asignar	-9.813	-9.452

TOTAL EBITDA GRUPO **-11.035** **19.340**

(Cifras en miles de euros)

Ingresos totales del Grupo

Por lo que respecta a las **ventas netas** del área de Biofarmacia, éstas ascienden a 94,4 millones de euros (94,6 millones de euros a diciembre 2015). Del total de ventas de este área, 88,2 millones corresponden al segmento de Oncología (PharmaMar) por las ventas de Yondelis® (88,4 a diciembre de 2015) cifra prácticamente igual. Es importante tener en cuenta que en 2015, PharmaMar vendió materia prima a sus socios Janssen Products y Taiho Pharmaceutical Co por importe de 7,8 millones de euros con la finalidad de que preparasen sus stocks de Yondelis®, aprobado para su comercialización en sus respectivos territorios en dicho ejercicio. Las ventas de materia prima en 2016 a dichos socios ha sido de 1,5 millones de euros. Por tanto, si eliminamos el efecto de las ventas de materia prima a nuestros socios Janssen Products y Taiho Pharmaceutical Co, las ventas netas comerciales acumuladas a diciembre de 2016 habrían sido de 7,4% superiores al ejercicio anterior. El segmento de Diagnóstico (Genómica) ha alcanzado unas ventas de 6,2 millones de euros, idénticas a las del ejercicio anterior.

En cuanto a las ventas de las compañías del Sector Química de Gran Consumo, éstas ascienden a 69,7 millones de euros (67,3 millones a diciembre 2015), un incremento del 3,5% con respecto al mismo periodo del ejercicio anterior.

Los **ingresos por royalties** pertenecen al segmento de oncología. Los royalties recibidos de Janssen Products y Taiho Pharmaceutical Co por la venta de Yondelis® en Estados Unidos, Japón y resto del mundo excepto la Unión Europea, se han visto incrementados en 2016 pasando de 1,8 millones de euros en diciembre 2015 a 5,8 millones de euros en diciembre 2016, después de que en el último trimestre de 2015 ambas compañías obtuvieran de sus respectivas autoridades regulatorias, el permiso para comercialización de Yondelis®.

En lo que se refiere a los **ingresos procedentes de licencias y otros acuerdos** de co-desarrollo, que también pertenecen en su totalidad al segmento de Oncología, a diciembre de 2016 han alcanzado los 11,1 millones de euros. El desglose de los mismos es el siguiente: 6,0 millones de euros se corresponden al reconocimiento como ingreso de una parte del pago inicial (up-front) derivado del contrato de licencia firmado en el mes de diciembre entre PharmaMar y Chugai Pharmaceutical Co, para Lurbinectedin (PM1183). El up-front acordado asciende a 30 millones de euros y fue cobrado por PharmaMar en las primeras semanas de 2017. Los 24 millones pendientes de contabilizar

como ingreso se irán reconociendo en la cuenta de pérdidas y ganancias en función del grado de avance de ciertos ensayos clínicos contemplados en el acuerdo. Adicionalmente en 2016, PharmaMar registró otro ingreso de Chugai Pharma Marketing Ltd por importe de 4 millones de euros, en esta ocasión por cumplimiento de un hito regulatorio contemplado en el contrato de licencia de Aplidin®, firmado en 2014. Por último, ha recibido un total de 1,1 millones de euros por varios contratos de licencia de Aplidin® en ciertos países asiáticos.

En 2015, hay que tener en cuenta que se produjeron las aprobaciones para comercialización de Yondelis® en Estados Unidos y Japón, que llevaban aparejados importantes pagos, así como el último pago del acuerdo relativo a plan de desarrollo de Yondelis (*Coordination Agreement*) firmado con Janssen Products en 2011. En total los cobros por acuerdos de licencia en 2015 ascendieron a 29 millones de euros.

De esta forma, los **ingresos totales** a diciembre de 2016 han alcanzado los 180,94 millones de euros frente a los 193,81 millones que se obtuvieron a diciembre 2015 (-6,5%).

Resultado bruto de explotación (EBITDA)

El EBITDA del Grupo es a diciembre de 2016 de -11 millones de euros, (+19,3 millones de euros en diciembre 2015).

Esta variación principalmente se explica por dos factores: 1) El primero de ellos se refiere a “Ingresos procedentes de licencias y otros acuerdos”: (11,1 millones de euros en 2016 vs. 29,0 millones de euros en 2015), el origen de la desviación está en el reconocimiento parcial como ingreso únicamente de 6 millones de euros del total del up-front (30 millones de euros) recibido del acuerdo de licencia de Lurbinectedin (PM1183), en aplicación de la normativa de reconocimiento de ingresos. Este reconocimiento parcial hace que los ingresos procedentes de licencias y otros acuerdos, sean inferiores a los de 2015, año en el que se recibieron diversos ingresos procedentes de los contratos de licencia de Yondelis con Janssen Products y Taiho Pharmaceutical Co, referidos a diversos cumplimientos de hitos y 2) Incremento del gasto anual neto en I+D de un neto de 18 millones de euros, fundamentalmente por los ensayos de fase III en marcha. El efecto de estas dos partidas lo viene a paliar parcialmente el incremento de ventas netas y royalties en 5 millones de euros.

(EBITDA, o Resultado bruto de explotación, incluye todos los ingresos y gastos excepto amortizaciones, provisiones, resultados financieros y gasto por impuestos).

Inversión en I+D

La inversión en I+D ha aumentado un 25% entre periodos (+ 16,2 millones de euros), pasando de una inversión bruta de 63,5 millones de euros en diciembre 2015 a los 79,8 millones a diciembre de 2016. En el área de Oncología se han invertido 72,3 millones de euros (55,6 millones en 2015), en las áreas de Diagnóstico y RNA de interferencia se han invertido 7,3 millones de euros (7,9 millones en 2015). En 2016 Oncología ha registrado como activos 1,4 millones de euros de los gastos incurridos en I+D (3,3 a diciembre 2015), por tanto la inversión neta en el ejercicio ha aumentado un 30%.

Cifras en miles de euros

Concretamente, en el segmento de oncología, el incremento se debe principalmente al gran avance en los ensayos clínicos de Lurbinectedin (PM1183) en cáncer de ovario platino resistente y cáncer de pulmón microcítico así como a otra serie de ensayos preclínicos y de desarrollo clínico para el mismo compuesto.

Gastos de marketing y comercialización

Los gastos de marketing y comerciales del Grupo ascienden al cierre de 2016 a 47,7 millones de euros (48,6 en 2014). De ellos, 29 millones de euros corresponden al área de biofarmacia (29 en 2015). Los gastos comerciales del segmento de química de consumo en 2016 ascienden a 18,6 millones de euros al (19,6 millones en 2015).

Resultado del ejercicio atribuible a la Sociedad dominante

El resultado atribuible a la Sociedad dominante en este periodo se sitúa en pérdidas de -24,1 millones de euros frente a los 6,6 millones de euros de beneficio del mismo periodo del ejercicio anterior.

Esta diferencia se ha producido principalmente como consecuencia del incremento de los recursos netos destinados a I+D en 18,1 millones de euros con respecto al mismo periodo del ejercicio anterior así como al registro de una cifra inferior en ingresos por acuerdos de licencias, debido al reconocimiento parcial como ingreso únicamente de 6 millones de euros del total del up-front (30 millones de euros) recibido del acuerdo de licencia de Lurbinectedin (PM1183) y como consecuencia igualmente del incremento en la actividad de I+D que ha supuesto un incremento neto en la cuenta de pérdidas y ganancias del gasto por I+D de 18 millones de euros.

Tesorería y Deuda

El efectivo y equivalentes sumadas a las inversiones financieras corrientes y no corrientes, alcanza los 33,5 millones de euros (46,7 a 31 de diciembre de 2015). La deuda financiera total del Grupo (corriente y no corriente) asciende en diciembre 2016 a 95,5 millones de euros (93,6 millones de euros en diciembre 2015). La Sociedad a 31 de diciembre, ha refinanciado, mediante dos préstamos bancarios nuevos a largo plazo (5 y 6 años) además de financiación recibida de organismos oficiales (a 10 años), el importe total de los vencimientos de los préstamos correspondientes al ejercicio 2016 (17,5 millones de euros).

El detalle de la deuda total, a su coste amortizado clasificada como corriente y no corriente más los activos financieros corrientes y no corrientes junto con la tesorería y equivalentes, se muestra en la siguiente tabla:

	2016	2015
Deuda no corriente	67.583	64.973
Entidades bancarias	25.351	20.651
Obligaciones y bonos	16.350	16.350
Organismos oficiales	25.882	27.972
Deuda corriente	27.906	28.629
Pólizas de crédito	10.958	10.558
Descuentos comerciales	1.238	2.148
Préstamos	10.685	11.585
Organismos oficiales	4.438	3.753
Intereses y otros	587	585
Total deuda financiera	95.489	93.602
Efectivo y equivalentes más activos financieros corrientes y no corrientes	33.505	46.692
TOTAL DEUDA NETA	-61.984	-46.910

Cifras en miles de euros

El 22 de diciembre de 2016 PharmaMar firmó un acuerdo de licencia y desarrollo de PM1183 con Chugai Pharmaceutical. Dicho acuerdo contempla un pago inicial no reembolsable de 30 millones de euros. El cobro de dicho pago inicial ha tenido lugar en las primeras semanas de enero de 2017, por tanto no está recogido en la tabla anterior. Este pago recibido de Chugai Pharmaceutical Co, refuerza la posición financiera del Grupo, si bien no está recogido en los estados financieros de 2016.

EVOLUCION DE LOS NEGOCIOS.

A continuación sigue una visión general de la evolución de los negocios a diciembre 2016.

A) Área Biofarmacéutica:

1.- Segmento de Oncología: PharmaMar

1.1. Nuevos acuerdos de licencia:

1.1.1. PM1183 (lurbinectedina)

Pharma Mar, S.A. y Chugai Pharmaceutical Co, Ltd. suscribieron en el mes de diciembre un acuerdo exclusivo de licencia, desarrollo y comercialización en Japón para PM1183 (lurbinectedina). Según los términos del acuerdo, PharmaMar recibiría -30 días después de la firma del mismo- un pago inicial de 30 millones de euros y royalties de dos dígitos escalonados sobre las ventas de PM1183 que realizara Chugai Pharmaceutical Co una vez se logre, en su caso, la autorización de comercialización de dicho medicamento en Japón. Además el citado acuerdo prevé que PharmaMar podría recibir otros pagos de Chugai Pharmaceutical Co en función de si se cumplen determinados hitos tanto relativos al desarrollo clínico como a ventas del producto en Japón, estando estos pagos potencialmente por encima de los 100 millones de euros en su conjunto.

PharmaMar llevará a cabo en Japón las actividades de desarrollo clínico de PM1183 para las dos primeras indicaciones (cáncer de ovario resistente a platino y cáncer de pulmón microcítico), mientras Chugai Pharmaceutical Co realizará pagos al comienzo de dichos estudios y se encargará del proceso de registro en este territorio. Además, Chugai Pharmaceutical Co tendrá los derechos para llevar a cabo el desarrollo clínico en este país en otras indicaciones, pudiendo contribuir al desarrollo global de la molécula. PharmaMar conservará los derechos de producción de lurbinectedina en exclusiva y suministrará el principio activo a la compañía japonesa.

1.1.2. Aplidin® (plitidepsin)

Por otro lado, en el mes de febrero pasado, PharmaMar firmó un acuerdo de licencia con Specialised Therapeutics Asia Pte, Ltd (STA), entidad establecida en Singapur, para la comercialización del compuesto Aplidin® en tumores hematológicos en 12 países asiáticos: Brunei, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Papua Nueva Guinea, Filipinas, Singapur, Timor Oriental, Tailandia y Vietnam. Por la firma de este nuevo acuerdo PharmaMar recibió un pago por adelantado (250.000 Dólares) y recibirá futuros pagos recurrentes por ventas y remuneraciones adicionales por los hitos de ventas y regulatorios alcanzados. PharmaMar conservará los derechos de producción en exclusiva y suministrará el producto a STA.

Por último, PharmaMar firmó en el mes de octubre un acuerdo de licencia para la comercialización de Aplidin® en Corea del Sur con la empresa Boryung PharmA. Según los términos del acuerdo, PharmaMar ha recibido a la elaboración de este informe un pago a la firma del acuerdo, más otro por cumplimiento de un hito regulatorio, sumando entre los dos cerca de un millón de euros. En el futuro se recibirán cobros recurrentes derivados de las ventas y remuneraciones adicionales por los hitos regulatorios alcanzados con Aplidin®. PharmaMar conservará los derechos de producción en exclusiva y suministrará el producto a Boryung para su uso comercial.

1.2. Congresos científicos:

Con motivo de la aprobación de Yondelis® en Estados Unidos y Japón, y al estar ya disponible en prácticamente todo el mundo, PharmaMar celebró el 12 de marzo en Barcelona, un Simposio sobre el "State of the Art" en sarcomas de partes blandas con los principales investigadores mundiales. A ese simposio asistieron 250 especialistas europeos.

PharmaMar presentó nuevos avances de Yondelis®, Aplidin® y PM1183 en el 52º congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) celebrado en Chicago del 2 al 6 de junio, congreso en el que se reúnen más de 30.000 oncólogos de todo el mundo. Se presentaron estudios relativos a estas tres moléculas investigadas y desarrolladas por PharmaMar. Estos estudios han sido seleccionados como presentación oral, discusión de póster y presentación de póster. En esta edición, PharmaMar presentó los resultados del estudio Fase I de Aplidin® en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple.

PharmaMar, además, organizó el V Foro de Cáncer de Ovario, celebrado en el Hospital Reina Sofía de Córdoba con el objetivo de poner en común la experiencia y los últimos avances terapéuticos en esta enfermedad y mejorar así su abordaje clínico.

PharmaMar presentó los datos obtenidos en varios estudios clínicos llevados a cabo con sus compuestos antitumorales de origen marino: Yondelis® y lurbinectedina, en el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), que se celebró del 7 al 11 de octubre en Copenhague (Dinamarca). Durante esta cita, PharmaMar estuvo presente en diferentes sesiones a través de posters y presentaciones orales en las que puso de manifiesto los últimos avances en el desarrollo clínico de estas moléculas. Entre otros, presentó los resultados del Fase II en cáncer de mama metastásico BRCA 1/2 con lurbinectedina (PM1183). Asimismo, el Grupo Francés del Sarcoma presentó los datos del estudio prospectivo de Fase III elaborado en Francia (T-SAR) que compara trabectedina (Yondelis®) con el tratamiento estándar en pacientes con sarcoma de tejidos blandos.

1.3. Estado actual de los diferentes compuestos en el pipeline en desarrollo clínico:

a) Yondelis®:

Durante el ejercicio 2016, los estudios post-autorización de Yondelis® en las dos indicaciones aprobadas (sarcomas de tejidos blandos y cáncer de ovario platino sensible), se han desarrollado de manera satisfactoria, tanto los estudios observacionales como los retrospectivos.

A fecha de cierre del ejercicio, había un total de 26 estudios abiertos, 17 en sarcomas de tejidos blandos y 9 en cáncer de ovario. A lo largo del año la actividad científica sobre Yondelis®, ha generado abundantes abstracts y publicaciones que se han presentado en los más relevantes Congresos de oncología.

Sarcoma de Tejidos Blandos

Como se ha comentado previamente, este año se han presentado publicaciones internacionales importantes como el estudio T-SAR (estudio aleatorizado fase III de trabectedina frente a mejores cuidados de soporte realizado en Francia por el Grupo Francés de Sarcoma) y el estudio ISG-STS 10-01 en tratamiento neo adyuvante (Italian Sarcoma Group y Grupo Español de Investigación en Sarcoma). El estudio TOMAS (fase I de trabectedina en combinación con olaparib) presentó sus datos en el Congreso Anual de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) en junio 2016.

Ovario

El estudio observacional internacional prospectivo (NIMES-ROC) sobre la eficacia y seguridad de la combinación Yondelis® + PLD en vida real de pacientes que previamente hayan recibido o no tratamiento antiangiogénico continúa su reclutamiento de forma satisfactoria.

El ensayo de fase III INNOVATYON que compara la combinación de Yondelis® + PLD frente a la combinación de carboplatino + PLD, liderado por el grupo MANGO (Mario Negri Gynecologic Oncology Group) ha continuado su reclutamiento de forma muy activa durante el año 2016 en once países europeos.

El estudio fase III de Yondelis® como monoterapia frente al tratamiento quimioterapéutico elegido por el investigador en pacientes BRCA mutados o con fenotipo BRCAness que se desarrolla en colaboración con el grupo Italiano MITO (MITO 23)

Respecto a combinaciones con otros fármacos en esta indicación, el estudio fase II (IRFMN-OVA 6152) que combina trabectedina con bevazucimab, con o sin carboplatino promovido por el Instituto Mario Negri de Milán, continúa activo, habiéndose reportado datos intermedios de este estudio en el congreso de la International Gynecologic Cancer Society celebrado en Lisboa.

Otras indicaciones

El estudio fase II ATREUS promovido por el Instituto de Investigación Farmacológica Mario Negri (IRCCS) en colaboración con el departamento de Oncología Médica del Hospital S. Gerardo (Monza, Italia) continúa su reclutamiento evaluando la actividad y seguridad de Yondelis® en Mesotelioma Pleural Maligno (MPM).

Finalmente el estudio de fase II aleatorizado de Yondelis® desarrollado en colaboración con la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer EORTC 1320-BTG, en pacientes con meningioma en alto grado de recurrencia para evaluar su eficacia y seguridad en comparación con el tratamiento estándar, continúa su reclutamiento satisfactoriamente.

b) Aplidin®

Mieloma Múltiple

En el mes de septiembre, PharmaMar presentó ante la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la solicitud de autorización de comercialización de Aplidin® (plitidepsina) en combinación con dexametasona para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída o refractario.

Dicha solicitud se hizo a partir de los datos obtenidos del ensayo clínico de Fase III conocido como ADMYRE, que evaluaba Aplidin® (plitidepsina) en combinación con dexametasona versus dexametasona como agente único, en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Dicho estudio finalizó en el primer trimestre del año, demostrando una reducción del riesgo de progresión o muerte estadísticamente significativo del 35% sobre el comparador, cumpliéndose así con el objetivo primario del estudio.

En cuanto al estudio fase II de Aplidin® en combinación con bortezomib y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple doble refractario, se ha iniciado ya la apertura de los centros en España, Italia y Francia.

En relación al estudio fase I en combinación de Aplidin® con bortezomib en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, continúa el reclutamiento en la fase expansión. En esta etapa se esperan incluir entre 15-20 nuevos pacientes evaluables.

Actualmente se ha diseñado un nuevo estudio fase I de Aplidin® en combinación con bortezomib, pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple expuestos a inhibidores del proteosoma y refractarios a lenalidomida. Este estudio se realizará en centros españoles y de la República Checa. Actualmente estamos a la espera de aprobaciones por los comités y agencias reguladoras.

Linfoma de células T

El estudio de registro de Aplidin® como agente único dirigido a pacientes con linfoma de células T angioinmunoblástico ha iniciado el reclutamiento y se continúa a su vez con la apertura de nuevos centros en España, República Checa, Italia y Estados Unidos. El estudio incluirá 60 pacientes en aproximadamente 25 centros de Europa y Estados Unidos.

c) PM1183

Cáncer de Ovario Resistente al Platino

El ensayo clínico de Fase III pivotal de PM1183 como agente único versus topotecan o doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con cáncer de ovario platino resistente (ensayo clínico CORAIL), finalizó el reclutamiento de pacientes en octubre 2016. En total fueron incluidas 442 pacientes.

Previamente, en el mes de agosto, PharmaMar había recibido la conformidad por parte del Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC por sus siglas en inglés) de continuar el estudio. Esta decisión se basaba en el análisis de futilidad realizado con las primeras 210 pacientes (el 50% del total) en el que se evaluaron la seguridad y eficacia de PM1183 en esta indicación.

El objetivo primario del estudio es la evaluación de la supervivencia libre de progresión y, como variables secundarias, se analizarán la supervivencia global, la tasa de respuestas objetivas y parámetros de calidad de vida de las pacientes. Actualmente las pacientes se hallan en seguimiento a fin de determinar la supervivencia libre de progresión, así como las variables secundarias del estudio.

Cáncer de Mama Avanzado

Respecto al ensayo clínico de fase II en cáncer de mama avanzado, se encuentra reclutando pacientes en el brazo A1 que incluye pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA 1 ó 2 que hubieran recibido previamente inhibidores de PARP (Poly ADP-ribose Polymerase).

Los datos clínicos previamente obtenidos en el brazo A del estudio (pacientes con cáncer de mama con mutación BRCA 1 ó 2), se presentaron en una sesión oral en el Congreso Europeo de Oncología Médica (ESMO) que tuvo lugar en Copenhague los días 7 a 11 de octubre de 2016.

En diciembre de 2016 tuvo lugar una reunión con la FDA en Washington, donde se discutió y acordó la estrategia de registro de PM1183 en pacientes con cáncer de mama con mutación del gen BRCA.

Cáncer de Pulmón Microcítico

En el mes de agosto, PharmaMar inició el estudio de registro de Fase III (estudio ATLANTIS) que compara la actividad y seguridad de la combinación del antitumoral de origen marino PM1183 (lurbinectedina) con doxorubicina frente a topotecán o la combinación CAV (ciclofosfamida + adriamicina (doxorubicina) + vincristina) para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón microcítico que han recaído tras un primer tratamiento con platino. Topotecán es el único medicamento aprobado en Estados Unidos y Europa para esta indicación. Previamente, en el mes de febrero, se había obtenido la aprobación por parte de la FDA para poner en marcha el ensayo.

ATLANTIS es un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado de Fase III que incluirá a 600 pacientes en más de 150 centros distribuidos por todo el mundo durante un período de 17 meses. El objetivo principal del ensayo clínico es demostrar un incremento en la supervivencia libre de progresión en el brazo experimental evaluado por un comité independiente siguiendo los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Como objetivos secundarios se analizarán parámetros como la supervivencia global, la duración de respuesta, indicadores de calidad de vida, la tasa de respuestas según los criterios RECIST 1.1, y la correlación entre farmacocinética y farmacodinámica, entre otros.

Estudios en Combinación

Por lo que respecta al programa de fase I en combinación, se ha completado el reclutamiento de los estudios con doxorubicina, cisplatino, capecitabina y paclitaxel con o sin bevacizumab. En los dos últimos estudios se han obtenido resultados preliminares prometedores en diversos tipos de cáncer de mama entre otros, por lo que se están evaluando las siguientes etapas del desarrollo en esta indicación. Estos resultados se presentaron como Poster en el Congreso Europeo de Oncología Médica (ESMO) que tuvo lugar en Copenhague los días 7 a 11 de octubre de este año. Los resultados del estudio de combinación con cisplatino se presentaron en el Congreso de la Organización Europea del Cáncer (ECCO), en Ámsterdam del 27 al 30 de enero de 2017.

Continúa el reclutamiento en el estudio de fase I en combinación con irinotecán según el plan previsto.

Estudio “Basket” en tumores sólidos avanzados

Continúa el reclutamiento del estudio fase II con PM1183 como agente único en indicaciones seleccionadas o bien por el mecanismo de acción del fármaco o bien por la actividad observada en previos estudios de combinación. Estas indicaciones son cáncer de pulmón microcítico, tumores neuroendocrinos, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de células germinales, cáncer de endometrio, carcinoma de vías biliares, cáncer de origen primario desconocido y sarcoma de Ewing. Continúan reclutando las cohortes de cáncer de endometrio, la de cáncer de pulmón microcítico, la de tumores de células germinales y la de sarcoma de Ewing. El estudio se lleva a cabo en España, Francia, Bélgica, Estados Unidos, Alemania, Italia, Suiza y el Reino Unido.

d) PM184

El estudio fase I de escalada de dosis que evalúa la combinación de PM184 con gemcitabina continúa el reclutamiento según lo previsto. Este estudio se está realizando en 2 centros uno en España y otro Estados Unidos. Está previsto orientar la inclusión de pacientes a enfermedades específicas en las que se ha observado beneficio clínico; como cáncer de pulmón de células no microcíticas, cáncer de mama y tumores de cabeza y cuello.

El estudio fase II con PM184 en pacientes con cáncer de mama avanzado con receptores hormonales positivos, continúa el reclutamiento según lo previsto.

2.- Segmento de Diagnóstico: Genómica

Genómica finalizó 2016 con una cifra de negocio consolidada de 6,43 millones de euros, lo que supone un incremento del 1% con respecto al ejercicio 2015, en el que se facturaron 6,35 millones de euros.

Diagnóstico Clínico, es el área de mayor relevancia, representando el 94% de la cifra de negocio.

El mercado interno de diagnóstico creció en 2016 un 4%, cerrando el ejercicio con una facturación de 3,05 millones de euros, 2,92 millones de euros en 2015.

Las exportaciones que representan el 46% del negocio, cerraron 2016 con una cifra de 2,98 millones (3,21 millones en 2015). El descenso en ventas exteriores se ha producido en Europa, ya que las ventas en Sud-América crecieron un 22% (1,37 millones en 2016, 1,13 millones en 2015).

Finalmente resaltar que continuando con el esfuerzo en expansión exterior, en la zona de Oriente Medio – Asia, se han cerrado este año tres nuevos acuerdos de distribución para tres países distintos, India (Ltd. ICS Incorporation), Corea del Sur (AG Bio Diagnostics Co.) y Malasia (INTERSCIENCE Sdn Bhd), de los que se espera obtener resultados en los próximos ejercicios.

El ejercicio 2016 ha sido prolífico para el área de I+D.

Así pues, en el campo de las enfermedades infecciosas se lanzó al mercado por un lado, una versión mejorada del kit CLART® PneumoVir, enfocado a la detección de virus respiratorios (CLART® PneumoVir2 permite la detección más rápida y de más dianas que el producto anterior - coronavirus OC43, coronavirus NL63 e influenza A H7N9-) y por otro lado, una nueva versión del producto CLART® HPV2 (producto liofilizado que puede transportarse y almacenarse a temperatura ambiente) que supone una ventaja comparativa al eliminar el obstáculo del envío de producto congelado a países lejanos, generando nuevas oportunidades de comercialización.

Por otra parte, en el área de oncología, se ha lanzado CLART® EGFR BL, producto que permite detectar, en muestra de sangre, 39 mutaciones del gen EGFR relevantes en cáncer de pulmón. Este kit permitirá hacer un seguimiento y monitorización del paciente oncológico, sin necesidad de extraer una biopsia sólida.

Igualmente se han lanzado este año CLART®CMA ALK-ROS1 para la detección e identificación genética de las principales translocaciones cromosómicas en los genes ALK y ROS1 en pacientes con cáncer de pulmón.

En este ejercicio se destinó el 36% de la cifra de negocio a actividades de I+D+i.

En materia de propiedad industrial, al finalizar 2016 la cartera de patentes, se compone de 11 familias de patentes, cada una de las cuales está integrada a su vez por distintos miembros resultantes de la tramitación de una misma invención en diferentes territorios a nivel nacional y/o internacional.

Genómica es titular de 51 expedientes, de los cuales, 31 son patentes concedidas (países de la UE, China, Israel, México, Rusia y Canadá) y 20 se encuentran en tramitación (países de la UE, solicitudes de patente internacional PCT, USA, Brasil, Canadá, India, México y China).

3.- Segmento de RNA de interferencia: Sylentis

Con respecto a los dos compuestos en desarrollo clínico, el compuesto Bamosiran (SYL040012) para el tratamiento del glaucoma e hipertensión ocular completó un estudio clínico de fase IIB de búsqueda de dosis y efecto frente al comparador Timolol. A la luz de los resultados Sylentis está explorando la posibilidad de la realización de combinaciones de Bamosiran con otros tratamientos en el mercado. Por tanto, Sylentis está a la espera del avance en estas negociaciones para seguir con el desarrollo clínico de este producto.

Sylentis completó en marzo del 2016 el segundo de los ensayos en fase II con SYL1001, para el tratamiento del síndrome de ojo seco. Ambos ensayos de fase II fueron multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, controlados con placebo y doble enmascarados, se llevaron a cabo en 8 centros ubicados en 2 países europeos, España y Estonia. Los resultados de los ensayos de Fase II han demostrado eficacia del producto SYL1001 en la mejora de signos y síntomas en pacientes con Síndrome de Ojo Seco pudiéndose determinar también la dosis más efectiva.

El pasado mes de junio Sylentis presentó a la FDA los resultados de fase II y la estrategia clínica para las siguientes etapas. Con posterioridad se ha definido el protocolo para la fase III clínica y se han seleccionado los centros para el próximo ensayo clínico con el producto SYL1001, se ha realizado la documentación regulatoria y la contratación de la CRO que va a llevar a cabo el estudio clínico. Se ha presentado toda la documentación a la agencia del medicamento

de Estonia para obtener la autorización del ensayo clínico de este producto en Estonia. A principios del año 2017 se presentará al resto de los países participantes en el ensayo clínico.

Adicionalmente, se ha avanzado en una nueva línea de investigación para el desarrollo de candidatos de RNAi para el tratamiento de enfermedades de la retina.

B) Segmento Química de gran consumo:

1.- Xylazel (barnices y pinturas protectoras de la madera y del metal)

En el año 2016 Xylazel ha facturado un 16% más que en el año anterior alcanzando a fecha 31 de Diciembre de 2016 unas ventas netas de 19,2 millones de euros (16,6 millones en 2015).

Con esta facturación, Xylazel ha logrado un incremento acumulado de ventas en los últimos tres ejercicios del 30%. Se han conseguido incrementos importantes en exportación, que está cerca de alcanzar ya el 12% del total de ventas de la compañía.

La evolución de los precios medios de compras, materias primas, envases, sigue siendo muy positiva habiéndose visto una reducción de precios sobre todo de los derivados petrolíferos.

En cuanto al EBITDA de 2016, se ha alcanzado la cifra de 1,9 millones de euros experimentando un crecimiento superior al 40% con respecto a 2015 (1,4 millones).

Cabe destacar que en este año han sido determinantes las acciones dirigidas al nicho de la decoración interior, iniciadas ya de forma pionera por Xylazel en 2015, dónde las ventas de pinturas Chalky Finish (pintura para muebles con efecto a la tiza) en cobranding Rust Oleum-Xylazel, han tenido un comportamiento destacado y fundamental en el incremento total de Ventas. Xylazel sigue capitalizando de forma muy efectiva este nicho con novedosas actividades de marketing para este sector dirigidas al consumidor final como son los talleres presenciales y la interacción en las redes sociales.

2.- ZelnovaZeltia y Copyr (insecticidas de uso doméstico, ambientadores y otros productos para el cuidado del hogar)

Las ventas netas consolidadas Zelnova-Copyr en 2016 han aumentado en 660 miles de euros (+1,3%) en relación con el mismo período del año anterior. Este aumento se debe en gran medida al buen comportamiento de las ventas de Copyr en todas sus líneas de negocio: Higiene ambiental, Home & Gardening y Agricultura Ecológica (en este último caso debido a un aumento de su presencia a nivel europeo con la línea de productos ecológicos en base a piretrinas naturales). Estas variaciones confirman las excelentes perspectivas que tiene la piretrina natural como producto estrella de Copyr para su uso en la agricultura ecológica.

El fuerte aumento de las ventas de Copyr unido a la recuperación de las ventas en otras áreas geográficas (Francia, Suiza, Portugal y varios países de África) ha permitido compensar el comportamiento menos positivo del mercado nacional. En España los descensos han afectado a las marcas de insecticidas (Casa Jardín, ZZ Paff y Kill Paff) como consecuencia de unas condiciones meteorológicas desfavorables. El resto de las líneas de negocio, productos para limpieza del hogar y marcas de terceros, han mejorado las cifras del año anterior.

En el siguiente cuadro se recogen las ventas por mercados geográficos. Por vez primera el volumen anual de operaciones fuera de España es superior a las ventas nacionales y ya suponen el 51% de la cifra de negocios total. Esta situación, altamente positiva para la consolidación y proyección futura de la Compañía, es el resultado de la dedicación de esfuerzos que ha realizado la compañía desde hace varios años a los mercados exteriores (61 países en 2016, frente a 55 en 2015).

(Miles de euros)	Año 2015	Año 2016	Variación	
Ventas en España	26.493	25.130	-1.363	-5,1%
Ventas en el exterior	24.444	26.467	+2.023	+8,3%
Total Importe neto cifra negocios	50.937	51.597	+660	+1,3%

En el capítulo de costes, los precios de las materias primas han tenido un comportamiento estable durante la primera parte del año y la evolución del cambio euro/dólar ha afectado positivamente a las compras de extracto de pelitre que realiza Copyr en esta divisa.

BALANCE DE SITUACION (Miles de Euros)	31/12/2016	31/12/2015
ACTIVO		
Activos no corrientes	100.145	99.804
Inmovilizado material	31.141	30.624
Inmuebles de inversión	6.119	6.157
Activos intangibles	24.900	26.829
Fondo de comercio	2.548	2.548
Activos financieros no corrientes	1.138	1.067
Activos por impuestos diferidos	34.299	32.579
Activos corrientes	120.992	112.135
Existencias	22.158	22.990
Clientes y otras cuentas a cobrar	62.652	40.200
Activos financieros corrientes	18.077	37.996
Otros activos corrientes	3.815	3.320
Tesorería y equivalentes de tesorería	14.290	7.629
TOTAL ACTIVO	221.137	211.939

BALANCE DE SITUACION (Miles de Euros)	31/12/2016	31/12/2015
Patrimonio neto atribuible a los propietarios de la dominante		
Capital social	11.110	11.110
Prima de emisión	69.189	69.189
Acciones propias	(3.247)	(2.944)
Reserva por revalorización y otras reservas	11	8
Ganancias acumuladas y otras reservas	(24.705)	(489)
Capital y reservas atribuibles a los accionistas de la Sociedad	52.358	76.874
Participaciones no dominantes	(3.863)	(3.838)
TOTAL PATRIMONIO NETO	48.495	73.036
PASIVOS		
Pasivos no corrientes	85.478	68.280
Deuda financiera	67.583	64.973
Ingresos diferidos no corrientes	16.790	2.709
Otros pasivos no corrientes	1.105	598
Pasivos corrientes	87.164	70.623
Proveedores y otras cuentas a pagar	39.175	31.959
Deuda financiera	27.906	28.629
Instrumentos financieros derivados	0	14
Provisiones para otros pasivos y gastos	6.988	6.306
Ingresos diferidos corrientes	10.012	54
Otros pasivos corrientes	3.083	3.661
TOTAL PASIVO	172.642	138.903
TOTAL PASIVO Y PATRIMONIO NETO	221.137	211.939

CUENTA DE RESULTADOS CONSOLIDADA		
Miles de euros	31/12/2016	31/12/2015
Ingresos:		
Venta de producto	164.035	161.992
Acuerdos de licencia y co-desarrollo	11.129	29.034
Royalties	5.779	1.788
Otros ingresos	5	1.003
	180.948	193.817
Coste de ventas	(43.971)	(45.705)
Gastos de comercialización	(47.688)	(48.614)
Gastos de administración	(20.328)	(19.984)
Gastos de investigación y desarrollo	(78.423)	(60.291)
Otros gastos de explotación	(10.777)	(11.750)
Otras ganancias netas	1.533	3.824
Resultado de explotación	(18.706)	11.297
Resultados financiero neto	(5.993)	(5.388)
Resultado antes de impuestos	(24.699)	5.909
Impuesto sobre las ganancias	592	654
Resultado del ejercicio	(24.107)	6.563
Atribuibles a :		
Propietarios de la dominante	(24.082)	6.588
Participaciones no dominantes	(25)	(25)
	Resultado de explotación	11.297
	Amortización y provisión	8.011
	EBITDA DE LAS ACTIVIDADES CONTINUADAS	19.308

ESTADO DE FLUJOS DE EFECTIVO CONSOLIDADO

ESTADO DE FLUJOS DE EFECTIVO CONSOLIDADO (Miles de euros)	31/12/16	31/12/15
ENTRADA (SALIDA) NETA DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE EXPLOTACION	(8.414)	11.084
Resultado antes de impuestos:	(24.699)	5.909
Ajustes por:	13.678	12.594
Amortización	7.243	6.281
Pérdida por deterioro de cuentas a cobrar	258	(44)
Correcciones valorativas por deterioro de inmovilizado	171	1.774
Pérdidas / (Ganancias) en actividades financieras a valor razonable	(14)	(26)
Ingresos Financieros	(255)	(258)
Gastos Financieros	5.214	5.509
Pagos basados en acciones	303	308
Ingresos diferidos - subvenciones	76	(1.036)
Provisiones	682	86
Cambios en el capital corriente	7.981	(1.755)
Existencias	832	1.414
Clientes y deudores	1.290	(3.167)
Otros activos y pasivos	(1.357)	(3.251)
Proveedores y otros saldos acreedores	7.216	3.249
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación:	(5.374)	(5.664)
Pagos de intereses	(5.241)	(5.529)
Cobros de intereses	241	230
Cobros/(pagos) por impuesto sobre beneficios	(374)	(365)
ENTRADA (SALIDA) NETA DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE INVERSIÓN	13.779	(28.328)
Adquisiciones:	(38.674)	(63.632)
Inmovilizado material, intangible e inversiones inmobiliarias	(6.093)	(9.288)
Otros activos financieros	(32.581)	(54.344)
Cobros por desinversiones:	52.558	35.378
Inmovilizado material, intangible e inversiones inmobiliarias	129	70
Otros activos financieros	52.429	35.308
Otros flujos de efectivo de actividades de inversión	(105)	(74)
Otros cobros / (pagos) de actividades de inversión	(105)	(74)
ENTRADA (SALIDA) NETA DE EFECTIVO DE LAS ACTIVIDADES DE FINANCIACIÓN	1.296	8.322
Cobros y (pagos) por instrumentos de patrimonio:	(632)	6.169
Adquisición de acciones propias	(4.165)	(4.684)
Enajenación de acciones propias	3.533	10.853
Cobros y (pagos) por instrumentos de pasivo financiero:	1.926	(23)
Préstamos recibidos	20.140	34.867
Devolución y amortización de préstamos	(18.214)	(34.890)
Otros flujos de efectivo de actividades de financiación	2	2.176
Cobros / (pagos) por disposición de pólizas de crédito	2	2.176
AUMENTO (DISMINUCIÓN) NETA DE EFECTIVO Y EQUIVALENTES AL EFECTIVO	6.661	(8.922)
Efectivo y equivalentes al inicio del ejercicio	7.629	16.551
EFECTIVO Y EQUIVALENTES DE EFECTIVO AL FINAL DEL EJERCICIO	14.290	7.629