

## INFORME A 31 DE DICIEMBRE DE 2018

Madrid, a 28 de febrero de 2019

### HITOS 2018

#### **Corporativos**

- Los ingresos totales del Grupo en el 2018 fueron de 162,6 millones de euros, frente a los 158,9 millones del ejercicio anterior (+2%).
- Dentro de la estrategia de PharmaMar de centrarse en el sector farmacéutico, en el mes de septiembre vendió su filial Xylazel, dedicada a la fabricación, suministros y distribución de productos para tratamientos, protección y decoración de maderas y metales, pinturas especiales y productos y especialidades similares, a Akzo Nobel Coatings, por un precio de 21,8 millones de euros. La cuenta de resultados de 2017 ha sido re-expresada como consecuencia de esta venta, clasificando las actividades de dicha compañía como interrumpidas.

#### **Oncología**

- PharmaMar firmó en el mes de febrero un acuerdo de licencia con Seattle Genetics Inc. bajo el cual Seattle Genetics Inc recibe derechos exclusivos a nivel mundial sobre ciertas moléculas y anticuerpos conjugados (ADCs, por sus siglas en inglés) para su desarrollo, producción y comercialización. De acuerdo con los términos del contrato PharmaMar ha recibido 4,1 millones de euros como pago inicial.
- En el mes de mayo, PharmaMar firmó un acuerdo de licencia con Pint Pharma internacional para la distribución de Aplidin en la indicación de mieloma múltiple en doce diferentes países de Sudamérica como Argentina, Chile, Brasil, Méjico, Paraguay entre otros.
- En el mes de diciembre, la agencia regulatoria australiana (TGA, por sus siglas en inglés) informó a Specialised Therapeutics Asia Pte. Ltd (STA) de la aprobación de aplidin (plitidepsina) para el tratamiento de mieloma múltiple en combinación con dexametasona.
- PharmaMar finalizó el reclutamiento del estudio pivotal y de registro ATLANTIS con lurbinectedina en cáncer de pulmón microcítico recurrente. Dicho reclutamiento se ha llevado a cabo en 160 centros de 20 países diferentes.
- PharmaMar finalizó el reclutamiento del estudio fase II con Zepsyre® como agente único en indicaciones seleccionadas como cáncer de pulmón microcítico, tumores neuroendocrinos, carcinoma de cabeza y cuello, cáncer de células germinales o cáncer de endometrio entre otros.
- La FDA ha concedido a lurbinectedina la designación de medicamento huérfano para el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico (célula pequeña).

#### **Diagnóstico**

- Lanzamiento en el mes de septiembre de los kits de diagnóstico CLART® PneumoVir 2 en formato liofilizado y Pneumo CLART bacteria® en formato liofilizado.
- Genómica firmó en el mes de junio de un acuerdo con NingboMedicore Technology Co., Ltd y Beijing Clear Meid-tech Co., Ltd para el registro de autoclart® plus, CLART® PneumoVir, CLART® EnteroBac y CLART® SeptiBac ante la agencia reguladora (CFDA) china.
- Genómica firma en el mes de diciembre con HuaSin Science Co., Ltd un acuerdo por el que esta última realizará los registros ante la CFDA y distribuirá el producto CLART® HPV2 Liofilizado con marca propia.

### **RNA interferencia**

- Se han conocido los resultados del ensayo clínico HELIX, de Tivanisiran en el síndrome de dolor ocular/ojo seco. Si bien no se alcanzó el objetivo primario dolor ocular y de daño corneal en la superficie ocular completa, se ha demostrado una mejora ( $p=0,035$ ), frente al comparador, en la reducción de los daños corneales centrales de los pacientes con enfermedad de ojo seco.

### **Química de Gran Consumo**

- El segmento de Química de Gran Consumo incrementó sus ventas netas consolidadas en 2018 un 4,4%

M<sup>a</sup> 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 2018

INGRESOS	31/12/2018	31/12/2017	
<b>Ventas</b>	<b>133.588</b>	<b>142.046</b>	<b>-6,0%</b>
Segmento Oncología	74.179	84.574	-12,3%
Segmento Diagnóstico	5.592	5.929	-5,7%
Segmento Química Gran Consumo	53.817	51.543	4,4%
<b>Royalties</b>			
Segmento Oncología	<b>3.916</b>	<b>4.362</b>	<b>-10,2%</b>
<b>Licencias y acuerdos codesarrollo</b>			
Segmento Oncología	<b>24.659</b>	<b>12.357</b>	<b>99,6%</b>
<b>Otros ingresos</b>	<b>424</b>	<b>113</b>	
Oncología	126	26	
Diagnóstico	298	87	
<b>TOTAL INGRESOS</b>	<b>162.587</b>	<b>158.878</b>	<b>2,3%</b>

(Cifras en miles de euros)

### Ingresos totales del Grupo

Las ventas del segmento de oncología, 74,2 millones de euros (84,6 a diciembre de 2017), corresponden a las ventas de Yondelis® cifra 12% inferior a la del ejercicio anterior. Si se aísla el efecto de la venta de materia prima a los socios el descenso de ventas comerciales es del 10%:

	2018	2017	Var.
Venta comercial Yondelis	73.835	82.055	-10%
Venta materia prima a socios	344	2.519	-86%
<b>Total Ventas oncología</b>	<b>74.179</b>	<b>84.574</b>	<b>-12,3%</b>

El segmento de Diagnóstico (Genómica) ha alcanzado unas ventas por importe de 5,6 millones de euros, a las que hay que sumar 0,3 millones de euros de otros ingresos en 2018 (5,9 más 0,1 millones respectivamente a diciembre de 2017).

En cuanto a las ventas de las compañías del Sector Química de Gran Consumo en el 2018, éstas ascienden a 53,8 millones de euros (51,5 millones a diciembre 2017) que representan un incremento del 4,4% con respecto al 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, ascienden en 2018 a 3,9 millones de euros (4,4 millones de euros a diciembre 2017).

En referencia 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 2018 han alcanzado los 24,7 millones de euros (12,4 millones de euros a diciembre 2017). El desglose de los mismos para el ejercicio 2018 es el siguiente: 15,1 millones de euros se corresponden con el reconocimiento del ingreso diferido de la parte del pago inicial (up-front) derivado del contrato de licencia de Zepsyre® (lurbinectedin), firmado en 2016 entre PharmaMar y Chugai Pharmaceutical Co, Ltd., que fue terminado anticipadamente en 2018; 3 millones corresponden al acuerdo de cierre del anterior contrato; 4,1 millones de euros corresponden a un acuerdo con Seattle Genetics Inc. bajo el cual Seattle Genetics recibe derechos exclusivos a nivel mundial sobre ciertas moléculas y anticuerpos conjugados (ADCs, por sus siglas en inglés), propiedad de

Pharma Mar, S.A., para el desarrollo, producción y comercialización de anticuerpos conjugados; 2 millones proceden de un contrato de distribución para Yondelis en los países nórdicos con Impilo Pharma y por último, 0,5 millones más de otros contratos relacionados con Zepsyre.

De esta forma, los **ingresos totales** a diciembre de 2018 han alcanzado los 162,6 millones de euros frente a los 158,9 millones que se obtuvieron a diciembre 2017 (+2,3%).

#### Margen bruto y Resultado bruto de explotación (EBITDA)

El margen bruto del Grupo sobre ventas representa un 73% a 31 de diciembre de 2018 (75% en 2017). (Calculado tomando únicamente en consideración las ventas, no los ingresos por royalties o los procedentes de licencias).

El EBITDA ajustado del Grupo, a diciembre de 2018 asciende a -9 millones de euros, (-9,7 millones de euros en 2017).

	31/12/2018	31/12/2017
Resultado operaciones que continúan	(16.205)	(28.211)
Impuestos	(2.499)	3.509
Intereses (Neto)	4.632	5.165
Depreciación y amortización	6.862	6.611
Deterioro inmovilizado y variación otras provisiones	(1.804)	2.386
Indemnizaciones	2.486	850
<b>EBITDA</b>	<b>(6.528)</b>	<b>(9.690)</b>

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

La aportación a la cifra de EBITDA por segmento de actividad es la siguiente:

EBITDA POR SEGMENTOS	2018	2017
Oncología	8.897	2.918
Diagnóstico	(5.668)	(1.550)
RNAi	(5.187)	(5.231)
Química Gran consumo	2.595	3.216
Sin asignar	(7.165)	(9.043)
	<b>(6.528)</b>	<b>(9.690)</b>

#### Inversión en I+D

La inversión en I+D ha disminuido entre 2018 y 2017, pasando de una inversión de 78,5 millones de euros a diciembre 2017 a los 74,0 millones a diciembre de 2018. En el área de Oncología se han invertido 63,7 millones de euros (71,2 millones en 2017). PharmaMar ha centrado la inversión en Zepsyre en los ensayos relacionados con cáncer de pulmón de células pequeñas, posponiendo otros estudios clínicos y actividades más tempranas en el proceso de desarrollo. En el segmento de Diagnóstico el incremento de inversión en I+D se debe al proyecto de la nueva plataforma tecnológica de diagnóstico en point-of-care NEDXA. RNA de interferencia continuó a lo largo 2018 con el ensayo clínico Helix en síndrome de ojo seco los resultados del mismo se comunicaron el 31 de enero de 2019

La siguiente tabla muestra el detalle de gasto en I+D por segmento:

I + D	31/12/2018	31/12/2017	Difª	Var.
Segmento Oncología	63.741	71.190	(7.449)	-10%
Segmento Diagnóstico	4.941	1.980	2.961	150%
Segmento RNAi	5.105	5.371	(266)	-5%
Segmento Química Gran Consumo	223	0	223	
<b>TOTAL I + D GRUPO</b>	<b>74.010</b>	<b>78.541</b>	<b>(4.531)</b>	<b>-6%</b>

El mayor esfuerzo inversor en 2018 ha correspondido al compuesto Zepsyre® (lurbinectedin) y se debe principalmente al gran avance en los ensayos clínicos de este compuesto en cáncer de pulmón microcítico así como a otra serie de ensayos preclínicos y de desarrollo clínico.

### Gastos de marketing y comercialización

Los gastos de marketing y comerciales del Grupo ascienden al cierre de 2018 a 41,8 millones de euros, esto representa un incremento del 4% con respecto al año anterior (40,3 millones en 2017). El incremento principal se ha producido en el segmento de Química de gran consumo por el desarrollo de nuevos proyectos de marketing, así como por el crecimiento de los departamentos comercial y de marketing. El segmento de diagnóstico también incrementa los gastos comerciales por la apertura de una filial comercializadora en Brasil.

### Resultado de las actividades que continúan

Como se señala anteriormente, los ingresos totales se encuentran un 2% por encima del ejercicio anterior a la vez que los gastos de explotación en su conjunto han descendido con respecto a 2017, lo que lleva a una mejoría del resultado de las actividades que continúan; 2017 arrojaba unas pérdidas de 28,2 millones de euros, mientras que 2018 las pérdidas descienden hasta los 16,2.

### Resultado de las actividades interrumpidas

El 20 de septiembre de 2018 PharmaMar vendió su filial Xylazel, S.A., dedicada a la fabricación, suministro y distribución de productos para el tratamiento, protección y decoración de madera y metales, pinturas especiales y productos similares, así como otros productos para la industria de la construcción. El comprador, Akzo Nobel Coatings, S.L. (filial española del Grupo Akzo Nobel) adquirió el 100% de las acciones, que representan la totalidad del capital social de Xylazel, por un importe total en efectivo de 21,8 millones de euros. Por lo tanto, la presente información consolidada muestra las operaciones de la subsidiaria vendida en septiembre de 2018 como operaciones discontinuadas tanto para el ejercicio 2018 como para 2017. En 2018 el resultado de las actividades interrumpidas asciende a 10,7 millones de euros (1,4 millones en 2017).

### Tesorería y Deuda

A 31 de diciembre de 2018 el saldo de efectivo y equivalentes más las inversiones financieras líquidas, ascienden a 26,9 millones de euros (31,7 millones de euros en 2017). Si incluimos los activos financieros no corrientes, el total asciende a 27,8 millones de euros a 31 de diciembre de 2018 (32,7 millones en 2017).

La deuda neta financiera total del Grupo a coste amortizado, para que pueda compararse con las cifras de Balance, de los dos últimos ejercicios se detalla en la siguiente tabla:

	31/12/2018	31/12/2017
<b>Deuda no corriente</b>	<b>64.923</b>	<b>73.607</b>
Entidades bancarias	24.279	33.394
Obligaciones y bonos	16.502	16.350
Organismos oficiales	24.142	23.863
<b>Deuda corriente</b>	<b>28.485</b>	<b>26.395</b>
Pólizas de crédito	12.912	9.974
Descuentos comerciales	2.064	2.203
Préstamos	10.245	8.676
Organismos oficiales	2.248	4.730
Intereses y otros	1.016	812
<b>Total deuda financiera</b>	<b>93.408</b>	<b>100.002</b>
<b>Efectivo y equivalentes más activos financieros corrientes y no corrientes</b>	<b>27.760</b>	<b>32.736</b>
<b>TOTAL DEUDA NETA</b>	<b>-65.648</b>	<b>-67.266</b>

Cifras en miles de euros

En 2018, la deuda neta ha bajado de -67,3 millones de euros (en 2017) a -65,6 millones como consecuencia de la disminución de la deuda financiera total en 6,6 millones compensada parcialmente por la disminución del efectivo y tesorería y equivalentes en -4,9 millones de euros.

En 2018 se obtuvieron nuevos préstamos por importe de 6,9 millones de euros y se amortizaron vencimientos de préstamos a largo plazo por un total de 16,8 millones de euros.

A 31 de diciembre de 2018 la Sociedad tenía pólizas disponibles por importe de 4,2 millones de euros. Y en los primeros meses de 2019 se han obtenido nuevas pólizas de crédito por importe de 3 millones de euros

## **EVOLUCION DE LOS NEGOCIOS.**

A continuación, sigue una visión general de la evolución de los negocios a diciembre 2018.

### **A) Área Biofarmacéutica:**

#### **1.- Segmento de Oncología: PharmaMar**

##### **1.1. Estado actual de los diferentes compuestos en el pipeline en desarrollo clínico:**

###### **a) YONDELIS®:**

Durante el presente ejercicio 2018, los estudios post-autorización de Yondelis se han desarrollado de manera satisfactoria. La actividad científica sobre la eficacia y seguridad de Yondelis® ha generado en 2018 en este departamento un total de 17 abstracts a congresos y 12 publicaciones en revistas internacionales.

###### **Sarcoma de Tejidos Blandos**

Al término del año 2018, hay abiertos un total de 22 estudios post-autorización realizados en colaboración con distintos grupos cooperativos europeos, 13 de ellos con reclutamiento de pacientes activo y satisfactorio. Además, hay tres estudios en fase de activación y dos estudios han sido cancelados. Cabe destacar el inicio durante 2018 de los estudios NiTraSarc y TRAMUNE mediados por investigador, en combinación con fármacos inmunoterapéuticos (nivolumab y durvalumab).

###### **Ovario**

En esta indicación hay diez estudios post-autorización activos, seis de ellos con continúan su reclutamiento y cuatro se encuentran en proceso de activación. Uno de estos estudios, observacional internacional y 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, fue presentado (datos interinos) en el Congreso Europeo de Oncología Médica.

###### **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) finalizó su reclutamiento evaluando la actividad y seguridad de Yondelis® en Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) y a fecha 31 de Diciembre de 2018 se encuentra en proceso de análisis de datos .

###### **b) APLIDIN®**

###### **Mieloma Múltiple**

En el mes de diciembre de 2017 PharmaMar recibió la opinión negativa por parte del CHMP (Committee for Medical Products for Human Use) para la aprobación de comercialización de Aplidin para mieloma múltiple en Europa. La Sociedad solicitó el re-examen del dossier de aprobación y en el mes de marzo de 2018 fue confirmada la opinión negativa del CHMP.

En diciembre de 2018 la agencia regulatoria australiana (TGA, por sus siglas en inglés) ha informado a Specialised Therapeutics Asia Pte, Ltd (STA) de la aprobación de Aplidin® (Plitidepsina) para el tratamiento múltiple en combinación con dexametasona.

### **c) ZEPSYRE® (Lurbinectedina)**

#### **Cáncer de Pulmón Microcítico**

En el mes de agosto de 2018 concluyó el reclutamiento del estudio pivotal y de registro de fase III (estudio ATLANTIS) que compara la actividad y seguridad de la combinación del antitumoral de origen marino Zepsyre (lurbinectedina) con doxorubicina frente a topotecan o la combinación CAV (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina) para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón microcítico que han recaído tras un primer tratamiento con platino. Actualmente se encuentra en el periodo de seguimiento para supervivencia, que constituye el objetivo primario del estudio. Se han reclutado un total de 613 pacientes.

Dicho ensayo se realizó en Europa, Estados Unidos, América Latina y Oriente Próximo. En octubre del 2018 se reunió el Comité Independiente de Monitorización de Datos (IDMC por sus siglas en inglés) del ensayo y recomendó continuar el estudio sin cambios tras el análisis de los datos de seguridad obtenidos en los primeros 500 pacientes ya tratados en el estudio.

Además, se aprobó la solicitud hecha por PharmaMar a las autoridades competentes donde se está llevando a cabo el estudio de registro ATLANTIS, sobre el cambio de objetivo primario de Supervivencia Libre de Progresión a Supervivencia Global. Este cambio se solicitó en base a los recientes datos de Supervivencia Global obtenidos en los estudios de fase II con Zepsyre (lurbinectedina) en cáncer de pulmón microcítico como agente único, datos que fueron presentados en el pasado congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, celebrado en Chicago en el mes de junio del 2018.

En agosto del 2018 Lurbinectedina recibió la designación de medicamento huérfano para tratamiento de cáncer de pulmón microcítico por la Oficina de Productos de Medicamentos Huérfanos de la FDA. La designación de medicamento huérfano en Estados Unidos proporciona distintos beneficios, entre los que están un período de 7 años de exclusividad de mercado si se aprueba el medicamento, créditos fiscales para ensayos clínicos y una exención de las tarifas de solicitud de autorización de comercialización del medicamento ante la FDA.

#### **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.

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

#### **Estudio de fase I en Japón**

Este estudio, diseñado para conocer la dosis de Zepsyre® en pacientes japoneses, continúa en fase de reclutamiento activo. Los resultados preliminares de este estudio han sido presentados en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrado en Chicago los días 1 a 5 de junio de 2018.

Continúa en fase de reclutamiento según lo previsto.

#### **Estudio “Basket” en tumores sólidos avanzados**

En noviembre de 2018 finalizó el reclutamiento del estudio fase II con Zepsyre® como agente único en indicaciones seleccionadas como 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, sarcoma de Ewing y cáncer de mama con mutación en BRCA 1/2. Actualmente se encuentra en periodo de seguimiento de los pacientes. Se han incluido un total de 345 pacientes y 110 en la cohorte de cancer de pulmon micocítico. El estudio se lleva a cabo en España, Francia, Bélgica, Estados Unidos, Alemania, Italia, Suiza y el Reino Unido.

Los resultados de eficacia en cáncer microcítico de pulmón y en sarcoma de Ewing, han sido presentados en el congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrado en Chicago los días 1 a 5 de junio de 2018.

#### **d) PM184**

El estudio fase I de escalada de dosis que evalúa la combinación de PM184 con gemcitabina continua el reclutamiento según lo previsto. Este estudio se está realizando en 2 centros uno en España y otro en 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.

#### **Cáncer Colorectal**

Este estudio de fase II de cáncer colorectal finalizó el reclutamiento en mayo del 2018, se han incluido un total de 36 pacientes y se han tratado 30 pacientes. Los datos del estudio se encuentran en fase de análisis.

#### **e) PM14**

Continúa el reclutamiento de pacientes en el programa de desarrollo clínico de esta nueva molécula. Este ensayo clínico tiene como objetivo principal identificar la dosis óptima para la administración de PM14 en pacientes con tumores sólidos avanzados, además de definir su perfil de seguridad y evaluar la farmacocinética y farmacogenética del compuesto en los pacientes tratados. El ensayo se está realizando en el hospital Vall d'Hebron (Barcelona), hospital Doce de Octubre (Madrid) y el Institut Gustave Roussy (París), y prevé la participación de aproximadamente 50 pacientes con diagnóstico confirmado de tumor sólido avanzado para quienes no existe un tratamiento estándar disponible.

### **1.2. Asistencia a Congresos**

PharmaMar presentó dentro de la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) celebrado en Chicago del 1-5 junio de 2018, los resultados de eficacia y seguridad de lurbinectedina en un ensayo de fase II en monoterapia en la indicación de cáncer de pulmón de célula pequeña, PharmaMar presentó los resultados de 61 pacientes analizados de los 72 reclutados hasta aquel momento, en los que la tasa global de respuestas fue del 39,3%. Igualmente presentó datos de eficacia y seguridad de lurbinectedina ensayo de fase II en sarcoma de Ewing y resultados de un ensayo de fase I de lurbinectedina en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico.

Igualmente, en ASCO se presentaron diferentes estudios con Yondelis, entre los que destaca la sesión oral del Grupo Francés de Sarcomas sobre los resultados del estudio prospectivo de fase III que compara trabectedina con el tratamiento estándar en pacientes con sarcoma de tejidos blandos T-SAR.

PharmaMar estuvo también presente en la reunión de la Asociación Internacional para el estudio de cáncer de pulmón (IASLC, por sus siglas en inglés) celebrada en Toronto del 23 al 26 de septiembre donde presentó un abstract con los datos de supervivencia global obtenidos en el ensayo fase I/II con lurbinectedina en combinación con doxorubicina para el tratamiento en segunda línea de cáncer de pulmón microcítico. Estos datos mostraban una supervivencia global de 10,2 meses en los pacientes tratados con lurbinectedina en combinación con doxorubicina y alcanza los 11,5 meses en pacientes platino-sensibles. Estos datos suponen un avance importante si se compara con los datos históricos de tratamientos utilizados actualmente para la segunda línea de cáncer de pulmón microcítico como son topotecán o la combinación CAV (ciclofosfamida, adriamicina y vincristina)

En el congreso europeo Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) celebrado en Munich los días 19 al 23 de septiembre, PharmaMar presentó datos de supervivencia libre de progresión (PFS) de pacientes con cáncer de ovario resistente tratados con lurbinectedina así como el perfil de seguridad observado. Además, se presentaron datos sobre calidad de vida de los pacientes con sarcoma de tejidos blandos avanzado tratados con Yondelis. Finalmente se hizo una presentación de los resultados del ensayo CORAIL con lurbinectedina para el tratamiento de cáncer de ovario resistente.

### **2.- Segmento de Diagnóstico: Genómica**



Genómica finalizó 2018 con una cifra de negocio consolidada de 5,89 millones de euros (6,01 millones en 2017)

Diagnóstico Clínico que representa el 95% de la facturación, es el área de mayor relevancia. El mercado interno de diagnóstico creció un 10% alcanzando los 3,45 millones de euros, (3,12 en 2017) debido a un incremento de las ventas tanto en laboratorios privados como públicos a nivel hospitalario asistencial, compensando el ligeramente inferior importe asignado en este ejercicio al “Programa de Prevención y Detección Precoz del Cáncer de Cuello de Útero” mantenido con la Junta de Castilla y León (0,54 millones de euros en 2018, 0,59 millones de euros en 2017).

Las exportaciones que representan el 38% del negocio, cerraron el ejercicio con una cifra de 2,29 millones de euros, (2,66 millones de euros en 2017). El origen de este descenso se encuentra principalmente en la región de Latinoamérica, en la que la recuperación de las ventas en Brasil está tardando en producirse más de lo esperado. La zona de Asia comienza a tener ventas más relevantes después de la obtención del registro en Corea y un acuerdo de distribución alcanzado en Vietnam.

En China se ha firmado en 2018 un acuerdo de distribución con HuaSin Science Co., Ltd, quien realizará los registros ante la CFDA (Agencia reguladora China) y distribuirá el producto CLART® HPV2 Liofilizado con marca propia.

En lo que se refiere al área de I+D, la Sociedad continúa trabajando en el desarrollo de su tecnología en el ámbito del Point of Care.

### **3.- Segmento de RNA de interferencia: Sylentis**

Durante el año 2018 se ha completado el reclutamiento del estudio Helix que se llevaba a cabo con SYL1001 o Tivanisirán, un RNAi para el tratamiento del síndrome de ojo seco. En el mes de noviembre de 2018 se cerró el reclutamiento de los pacientes y se procedió al cierre de los centros participantes y el análisis estadístico de los datos. En el estudio Helix se incluyeron 330 pacientes de los cuales 289 fueron randomizados al ensayo clínico. Formaron parte del estudio 39 hospitales de 6 países europeos: España, Alemania, Italia, Estonia, Eslovaquia y Portugal. Los resultados de este ensayo Helix se comunicaron el 31 de enero de 2019. A pesar de no haberse cumplido los objetivos primarios, de dolor ocular y de daño corneal en la superficie ocular completa se ha podido determinar que Tivanisirán ha demostrado una mejora ( $p=0,035$ ), frente al comparador, en la reducción de los daños corneales centrales de los pacientes con enfermedad de ojo seco con un nivel de gravedad de moderado a grave, tras un mes de tratamiento con tivanisirán. Este objetivo estaba establecido como secundario en el protocolo del ensayo clínico.

Adicionalmente la compañía está trabajando en nuevos candidatos basados en la tecnología del RNAi para el tratamiento de las alergias oculares y de enfermedades de retina. Estos nuevos candidatos se ha analizado la eficacia en modelos preclínicos para dichas patologías. El candidato SYL1801 para el tratamiento tópico de la enfermedad de Degeneración Macular asociada a la Edad ha completado los estudios preclínicos de eficacia mostrando en el modelo animales unos resultados similares al tratamiento actual que es un anticuerpo anti-VGF administrado en forma de inyecciones intraoculares. Durante el año 2018 se han iniciados los estudios preclínicos de toxicología.

### **B) Segmento Química de gran consumo:**

#### **ZelnovaZeltia y Copyr (insecticidas de uso doméstico, ambientadores y otros productos para el cuidado del hogar)**

Las ventas netas consolidadas Zelnova-Copyr durante el ejercicio han aumentado un 4% sobre el año anterior, alcanzando los 53,8 millones de euros frente a los 51,5 millones de euros. El crecimiento ha sido especialmente importante en la nueva línea de negocio de productos farmacéuticos OTC lanzada a principios de año con un crecimiento de 66%. Esta línea de negocio se ha reforzado comercialmente aumentando portfolio y haciendo un restyling de la imagen de marca ZZ. También han experimentado una evolución satisfactoria el negocio de ambientación (+11%) como consecuencia del lanzamiento de la marca “A Tu Aire”. Ambas líneas son hitos importantes en el crecimiento futuro de las compañías debido a los buenos resultados obtenidos en un canal tan estratégico para Zelnova como el farmacéutico y llevando a cabo una importante diversificación en producto.

A nivel consolidado, cabe destacar el buen comportamiento de las ventas de Copyr que se han incrementado un 5,0% sobre el año anterior. Los cambios organizativos y de negocio llevados a cabo en la filial han logrado unos aumentos de ventas importantes, sobre todo en la división de Agricultura Ecológica, tanto en Italia como en el resto de Europa, que ha alcanzado 4,0 millones de euros esto es un 15% de incremento sobre el año anterior, duplicando la facturación en los últimos 5 años.

En el capítulo de costes, los precios de las principales materias primas (butano, disolventes, metal, etc.) se han mantenido en niveles del año anterior. Continúa la búsqueda activa de proveedores alternativos a nivel mundial que ofrezcan productos más competitivos, así como la mejora de la productividad en todos ámbitos de la gestión con el fin de mantener los costes en niveles competitivos.

<b>BALANCE DE SITUACION</b> <b>(Miles de Euros)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
<b>ACTIVO</b>		
<b>Activos no corrientes</b>	<b>82.565</b>	<b>94.543</b>
Inmovilizado material	26.637	31.207
Inmuebles de inversión	6.071	6.119
Activos intangibles	16.658	20.212
Fondo de comercio	2.548	2.548
Activos financieros no corrientes	884	977
Activos por impuestos diferidos	29.768	33.482
<b>Activos clasificados como mantenidos para la venta y de actividades discontinuadas</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Activos corrientes</b>	<b>75.110</b>	<b>93.178</b>
Existencias	20.616	23.904
Clientes y otras cuentas a cobrar	23.549	31.388
Activos financieros corrientes	4.131	7.671
Otros activos corrientes	4.069	6.126
Tesorería y equivalentes de tesorería	22.745	24.089
<b>TOTAL ACTIVO</b>	<b>157.676</b>	<b>187.721</b>

<b>BALANCE DE SITUACION</b> <b>(Miles de Euros)</b>	<b>31/12/2018</b>	<b>31/12/2017</b>
<b>Patrimonio neto atribuible a los propietarios de la dominante</b>		
Capital social	11.132	11.132
Prima de emisión	71.278	71.278
Acciones propias	(2.243)	(4.470)
Reserva por revalorización y otras reservas	12	13
Ganancias acumuladas y otras reservas	(58.806)	(51.087)
<b>Capital y reservas atribuibles a los accionistas de la Sociedad</b>	<b>21.372</b>	<b>26.866</b>
<b>Participaciones no dominantes</b>	<b>(3.899)</b>	<b>(3.881)</b>
<b>TOTAL PATRIMONIO NETO</b>	<b>17.473</b>	<b>22.985</b>
<b>PASIVOS</b>		
<b>Pasivos no corrientes</b>	<b>67.821</b>	<b>81.626</b>
Deuda financiera	64.922	73.607
Instrumentos financieros derivados	0	0
Pasivos por impuestos diferidos	0	0
Ingresos diferidos no corrientes	2.120	7.234
Otros pasivos no corrientes	779	785
<b>Pasivos clasificados como mantenidos para la venta y de actividades discontinuadas</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Pasivos corrientes</b>	<b>72.381</b>	<b>83.111</b>
Proveedores y otras cuentas a pagar	34.511	37.436
Deuda financiera	28.483	26.395
Instrumentos financieros derivados	0	0
Provisiones para otros pasivos y gastos	6.266	6.232
Ingresos diferidos corrientes	168	10.221
Otros pasivos corrientes	2.952	2.826
<b>TOTAL PASIVO</b>	<b>140.202</b>	<b>164.736</b>
<b>TOTAL PASIVO Y PATRIMONIO NETO</b>	<b>157.676</b>	<b>187.721</b>

<b>CUENTA DE RESULTADOS CONSOLIDADA</b>		
<i>Miles de euros</i>	<b>31/12/2018</b>	<b>Reexpresado(*) 31/12/2017</b>
Ingresos:		
Venta de producto	133.588	142.133
Acuerdos de licencia y desarrollo	24.659	12.357
Royalties	3.916	4.362
Otros ingresos	424	26
	<b>162.587</b>	<b>158.878</b>
Coste de ventas	(35.866)	(34.936)
Gastos de comercialización	(41.819)	(40.294)
Gastos de administración	(17.431)	(17.324)
Gastos de investigación y desarrollo	(74.010)	(78.541)
Resultado neto por deterioro de valor sobre activos financieros	77	
Otros gastos de explotación	(9.476)	(10.843)
Otros resultados netos	1.866	3.522
<b>Resultado de explotación</b>	<b>(14.072)</b>	<b>(19.538)</b>
Ingresos financieros neto	523	748
Gastos financieros neto	(5.155)	(5.913)
<b>Resultados financiero neto</b>	<b>(4.632)</b>	<b>(5.164)</b>
<b>Resultado antes de impuestos</b>	<b>(18.704)</b>	<b>(24.702)</b>
Impuesto sobre las ganancias	2.499	(3.509)
<b>Resultado de las actividades que continúan</b>	<b>(16.205)</b>	<b>(28.211)</b>
<b>Actividades interrumpidas</b>		
<b>Resultado del ejercicio de las actividades interrumpidas</b>	<b>10.652</b>	<b>1.447</b>
Atribuible a los propietarios de la dominante	10.652	1.447
Atribuible a las participaciones no dominantes	0	0
<b>Resultado del ejercicio</b>	<b>(5.553)</b>	<b>(26.764)</b>
Atribuibles a :		
<b>Propietarios de la dominante</b>	<b>(5.535)</b>	<b>(26.745)</b>
Participaciones no dominantes	(18)	(19)

(\*) Re-expresado como consecuencia de la venta de Xylazel, clasificada en Actividades interrumpidas

<b>ESTADO DE FLUJOS DE EFECTIVO CONSOLIDADO</b>		<b>EUR (Miles)</b>
		<b>31/12/2018</b>
<b>(Miles de euros)</b>		
<b>TOTAL FLUJO DE CAJA NETO POR ACTIVIDADES DE EXPLOTACION</b>		<b>(16.339)</b>
<b>Resultado antes de impuestos:</b>		<b>(7.689)</b>
<i>Resultado antes de impuestos de actividades continuadas</i>		<i>(18.704)</i>
<i>Resultado antes de impuestos de actividades interrumpidas</i>		<i>11.015</i>
<b>Ajustes por:</b>		<b>1.509</b>
Amortización		6.862
Pérdida por deterioro de cuentas a cobrar		(513)
Correcciones valorativas por deterioro de inmovilizado		(2.142)
Ingresos Financieros		(811)
Gastos Financieros		4.708
Resultados en la venta de inmovilizado material		2.059
Pagos basados en acciones		795
Ingresos diferidos - subvenciones		7
Ganancia por la venta de la dependiente		(9.591)
Variación de provisiones		143
Otros ajustes al resultado		(9)
<b>Cambios en el capital corriente</b>		<b>(13.439)</b>
Existencias		(2.029)
Clientes y deudores		3.235
Otros activos y pasivos		(21)
Proveedores y otros saldos acreedores		551
Partidas diferidas o de periodificación		(15.174)
Reclasificación de mantenido para la venta a inmovilizado		
<b>Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación:</b>		<b>3.280</b>
Pagos de intereses		(4.708)
Cobros de intereses		69
Cobros/(pagos) por impuesto sobre beneficios		7.919
<b>TOTAL FLUJO DE CAJA NETO POR INVERSIONES</b>		<b>22.253</b>
<b>Pagos por inversiones:</b>		<b>(2.395)</b>
Empresas del grupo, asociadas y unidades de negocio		(16)
Inmovilizado material, intangible e inversiones inmobiliarias		(2.375)
Otros activos financieros		(4)
Otros activos		
<b>Cobros por desinversiones:</b>		<b>24.648</b>
Empresas del grupo, asociadas y unidades de negocio		21.273
Inmovilizado material, intangible e inversiones inmobiliarias		43
Otros activos financieros		3.332
<b>TOTAL FLUJO DE CAJA NETO POR FINANCIACION</b>		<b>(7.257)</b>
<b>Cobros y (pagos) por instrumentos de patrimonio:</b>		<b>(660)</b>
Adquisición		(3.446)
Enajenación		2.786
<b>Cobros y (pagos) por instrumentos de pasivo financiero:</b>		<b>(9.911)</b>
Préstamos recibidos		6.917
Devolución y amortización de préstamos		(16.828)
<b>Otros flujos de efectivo de actividades de financiación</b>		<b>3.314</b>
Cobros / (pagos) por disposición de pólizas de crédito		3.314
<b>FLUJOS TOTALES DE CAJA NETOS DEL EJERCICIO</b>		<b>(1.344)</b>
Efectivo y equivalentes al inicio del ejercicio		24.089
<b>EFFECTIVO Y EQUIVALENTES DE EFECTIVO AL FINAL DEL EJERCICIO</b>		<b>22.745</b>