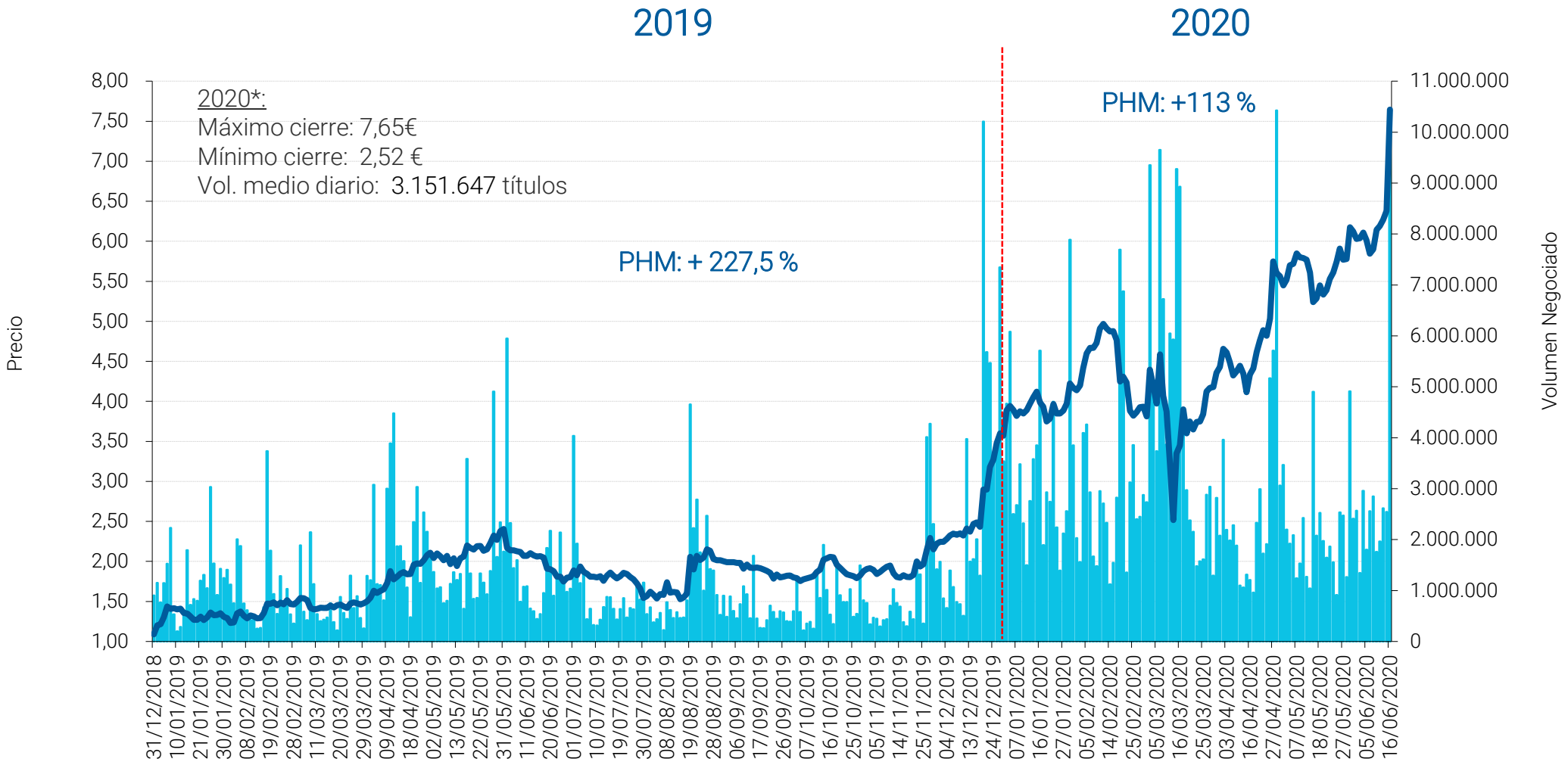
JUNTA GENERAL DE ACCIONISTAS 2020

Pharma Mar

“PharmaMar anuncia que la FDA aprueba lurbinectedina (Zepzelca™) en EE.UU. para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico metastásico”

15 de Junio 2020

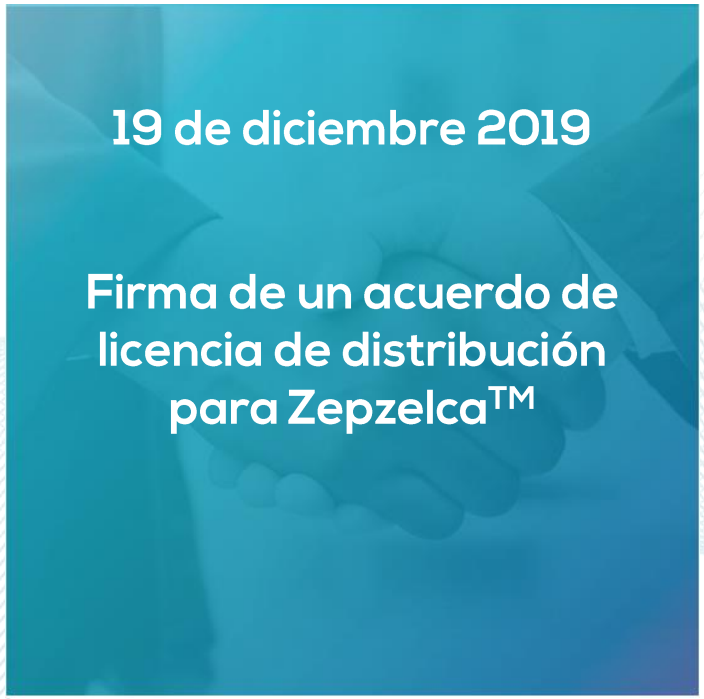
PHARMA MAR: COTIZACIÓN DE LA ACCIÓN



* Hasta el 16 de junio de 2020

Fuente: Bloomberg

PHARMA MAR & JAZZ PHARMACEUTICALS



- PharmaMar recibió un pago inicial de 200 millones de dólares.
- Así mismo, podrá recibir pagos adicionales de hasta 250 millones de dólares por hitos regulatorios ligados a la aprobación de Zepzelca™ por parte de la FDA.
- Adicionalmente, PharmaMar podrá recibir hasta 550 millones de dólares por objetivos comerciales.
- Además de royalties sobre las ventas netas de Zepzelca™, cuyo rango comprende desde el doble dígito alto hasta un máximo del 30%.
- Esta cifra de ingresos podrá aumentar si se aprueba el producto en otras indicaciones terapéuticas.
- PharmaMar conserva los derechos de producción de Zepzelca™ y suministrará el producto a Jazz

PIPELINE ONCOLOGIA

	Programa / Indicación		Fase I	Fase II	Fase III	Mercado
Yondelis®	Sarcoma de tejido blando 2ª/3ª línea	Agente único				
	Cáncer de ovario 2ª/3ª línea (1)	Yondelis+Doxil(2)				
Aplidina®	R/R Mieloma Múltiple 3ª/4ª línea (3)	Aplidina+Dexameta				
Zepzelca™ (Lurbinectedina)	Cáncer de pulmón microcítico (expansión ensayo basket)	Agente único	Aprobación FDA 15 junio 2020			
	Cáncer de pulmón microcítico	Lurbin+Doxo(4)	ATLANTIS			
	Sarcomas	Agente único combinaciones				
	Endometrio	Agente único y combinaciones				
	Ovario Resistente(6)	Agente único y combinaciones				
	Mesothelioma	Agente único y combinaciones				
	Ensayo basket (otro) (5)	Agente único				
PM184 (Plocabulina)	Tumores sólidos	Agente único y combinaciones				
PM14	Tumores sólidos	Agente único				

(1) No aprobado en los EE.UU. (2) Pegylated liposomal doxorubicin (PLD) (3) Aprobado en Australia
(4) Doxorubicina (5) BRCA+, Cabeza y cuello, Ovario Resistente, Sarcoma de Ewing, NET... (6) Nueva Fase III en estudio

Pharma Mar

LURBINECTEDINA: SCLC

Incidencia: necesidad terapéutica

En 2019 hubo aprox. 30.000 nuevos casos de cáncer de pulmón de célula pequeña en **EEUU**

(The American Cancer Society)

En 2018 hubo aprox. 61.300 nuevos casos de cáncer de pulmón de célula pequeña en **Europa**

(Decision Resources, Inc.)

- SCLC es una necesidad medica no cubierta
- Solo un ~ 5% de pacientes sobreviven más de 5 años
- El estándar de tratamiento : Topotecan, CAV (no aprobado)
- Topotecan se aprobó en segunda línea en 1996 (solo para pacientes sensibles)

SCLC NECESIDAD TERAPEUTICA NO CUBIERTA

SCLC

Primera línea	Cisplatin+ Etoposide 1985 · Carboplatin+ Etoposide 1999 · Atezo o Durv.+ Carboplatin+ Etoposide 2019
Segunda línea	Topotecan 1996 · **Zepzelca ™ 2020**
Tercera línea	Nivolumab 2018 · Pembrolizumab 2019

Adapted from ; Sabari et al, Clinical Oncology; September 2017

FDA approval

1985 | 1990 | 1995 | 2000 | 2015 | 2018 | 2019 | 2020

NSCLC

Alkylating
Antimetabolites
Antiangiogenesis
Microtubule
IO
EGFR
TKI
TRK

CARBOplatin · Taxol · GEMZAR · TAXOTERE · IRESSA · Tarceva · ALIMTA · AVASTIN · Abraxane · CYRAMZA · OPDIVO · KEYTRUDA · TECENTRIQ · XALKORI · TAGRISSO osimertinib · IMFINZI · Portrazza · ALUNBRIG · VITRAKVI (larotrectinib) · TABRECTA (capmatinib) tablets · QINLOCK

MONOTERAPIA

- Ensayo para tratamiento SCLC en monoterapia: 57% sensibles, 21% resistentes
- Fase II ensayo *basket* n=105
- Objetivo primario ORR (investigador): 35%
- Sin metástasis cerebral
- Lurbinectedina dosis 3.2 mg/m^2

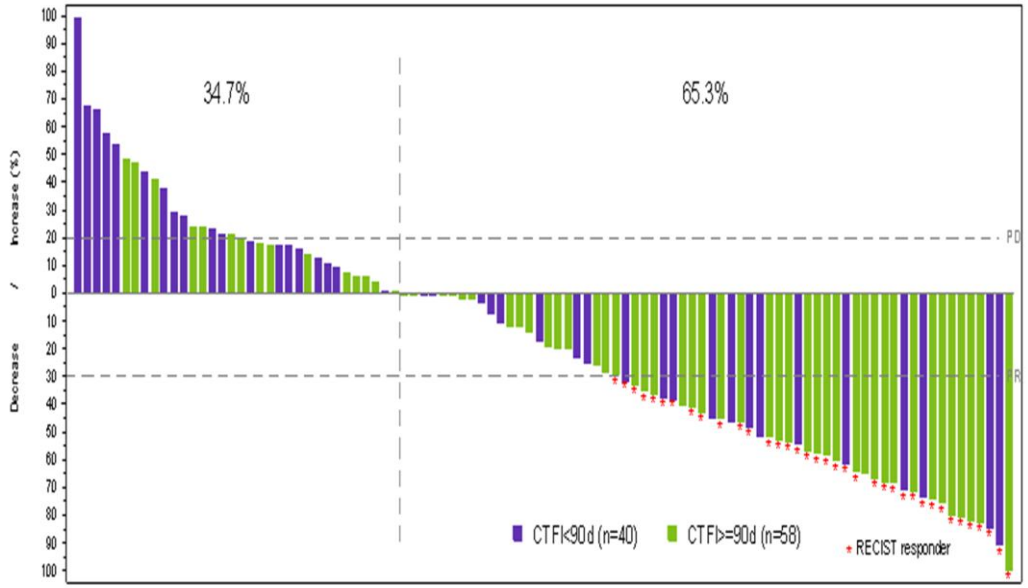
Aprobado por la FDA para EEUU el día 15 de junio 2020

MONOTERAPIA LURBINECTEDINA

ASCO 2019 Eficacia

	Overall (n=105)
ORR, % (95% CI) (confirmed responses) # ^	35.2 (26.2-45.2)
ORR, % Resistant CTFI< 90 days (n=45)	22.2 (11.2-37.1)
ORR, % Sensitive CTFI = 90 days (n=60)	45.0 (32.1-58.4)
Duration of response (months), median (95% CI)	5.3 (4.1-6.4)
Disease Control Rate *, % (95% CI)	68.6 (58.8-77.3)

Decrease in tumor size in 65% patients



5 of 8 patients who failed prior immunotherapy had confirmed response
^ Tumor assessments performed every 2cycles until cycle 6 and every 3 cycles thereafter
* Disease Control Rate: Response or SD

Slides are the property of the author, permission required for reuse.

COMPARACIONES *NON HEAD-TO-HEAD*

Seguridad

Efectos Secundarios Grado 3-4	Monoterapia n=105 CTFI>0	Topotecan n=107 CTFI>60	Topotecan von Pawel 2014 n=167	CAV n=104 CTFI>60
Neutropenia Febril	4.8%	28%	3%	26%
Anemia	6.7%	42%	30.5%	20%
Trombocitopenia	4.8%	29% (G4)	54.3%2	5% (G4)
Neutropenia	22.9%	70% (G4)	53.8%[2]	72% (G4)
Sepsis	NR	5%[1]	NR	5%[1]
Neumonía	1.9%	8%	3%	6%

1. El G-CSF se da como rescate en el 71%, 43% y 18% respectivamente, la fase III usando profilaxis
2. Anomalías emergentes en el tratamiento

COMBO: ATLANTIS

- Ensayo en combinación con Doxorrubicina para tratamiento de SCLC
- Datos de la Fase II : n=27 ; OS =10.2m
- Fase III ATLANTIS completado el reclutamiento de 613 pacientes
- Estratificación en base a diferentes parámetros
- Objetivo primario OS

Datos top-line esperados en la 2ª mitad de 2020

LURBINECTEDINA: FASE I/II 2ª LINEA SCLC

Combinación Lurbinectedina + Doxorrubicina:

Response Evaluable patients	Lurbinectedina + DOX (q3wk) n=27 L2 mg/m2 D1 + DOX 40 mg/m2 D1	Lurbinectedina + DOX (q3wk) n=21 CTFI>30d
CR	4%	5%
PR	33%	43%
ORR	37%	48%
SD	37%	33%
PD	26%	19%
Disease Control Rate	74%	81%
Duration of Response*	5.2m	n/a
PFS	3.4m	5.3
Overall Survival	7.9m	10.2

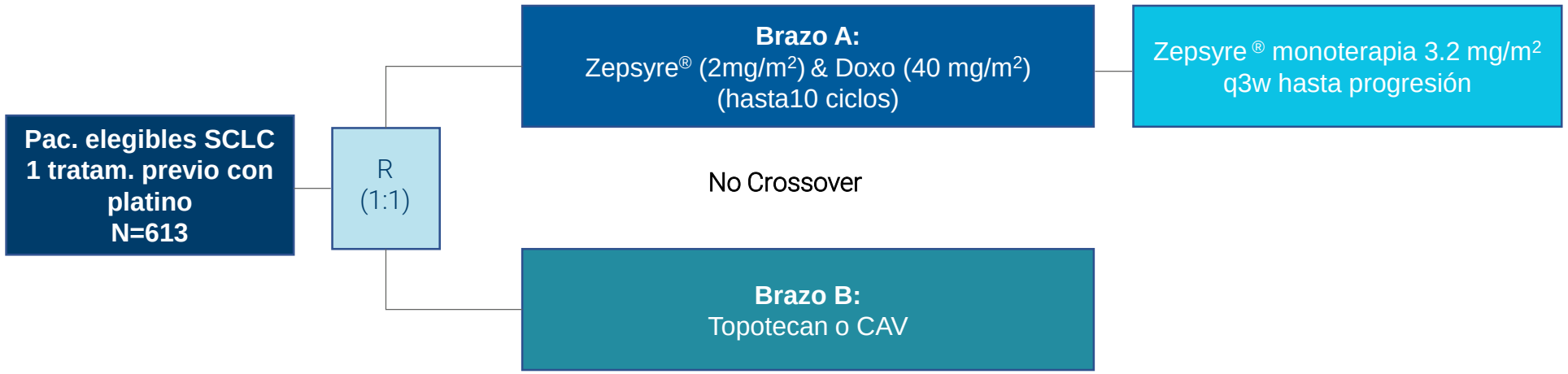
Fuente: Forster et al IASLC 2018 "Overall Survival with Lurbinectedin Plus Doxorubicin in Relapsed SCLC. Results from an Expansion Cohort of a Phase Ib Trial"; except *DOR data from ESMO 2017

LURBINECTEDINA: FASE III 2ªLINEA SCLC

ATLANTIS, diseño del ensayo en SCLC en 2ª Línea

- **Objetivo primario: OS**
- **613 pacientes reclutados en más de 150 centros de más de 20 países**

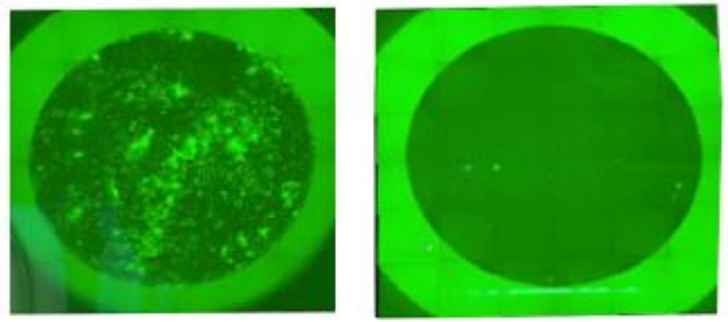
- **Estrategia de registro**
  - 5 análisis de seguridad positivos (IDMC)
  - Finalización del reclutamiento en julio 2018
  - Datos esperados en la segunda mitad 2020



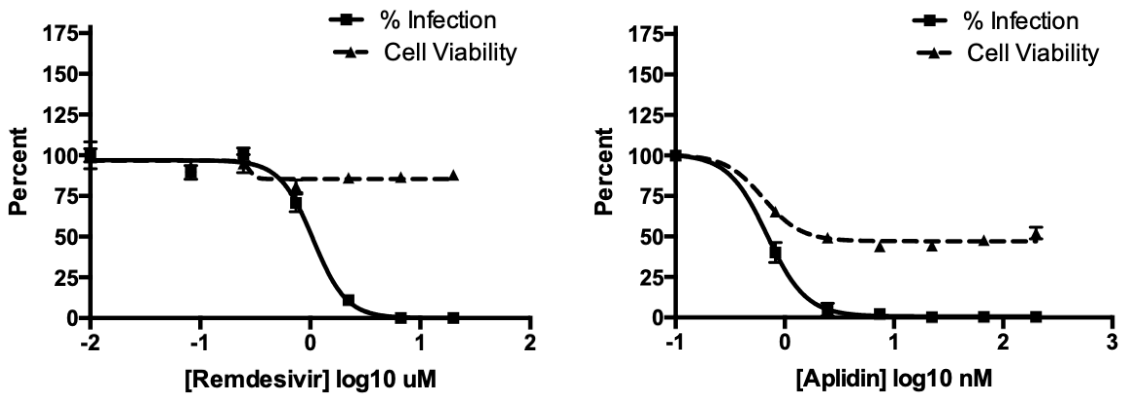
COVID-19: APLIDINA® (PLITIDEPSIN)

Aplidina®

- Aprobado en Australia para mieloma múltiple en 3ª línea
- MoA: Inhibe la EF1A, proteína del huésped que el Covid-19 necesita para reproducirse y propagarse[1]
- En los ensayos preliminares in vitro se ha visto que la potencia contra el SARS-2 es de orden nano molar (Mount Sinai NY, Instituto Pasteur de Corea, CNB Madrid, Germans Trias i Pujol de Barcelona)
- El ensayo multicéntrico de APLICOV-PC comenzó en abril para ver la seguridad y eficacia de tres niveles de dosis 1,5 mg x 3 días; 2 mg x 3 días; 2,5 mg x 3 días
- El objetivo primario de eficacia del ensayo es la medición de la carga viral por PCR y se esperan los datos 2020
- Se esta en colaboración con otros organismos reguladores



Las diapositivas muestran un cultivo celular infectado con el Coronavirus HCoV-229E en la parte izquierda (las manchas "blancas" indican la presencia del virus) y, en la parte derecha, la imagen de un cultivo celular infectado con el mismo virus cuando se trata con Aplidina 5 nM.



1. Fuentes : Zhou et al; The Nucleocapsid Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Inhibits Cell Cytokinesis and Proliferation by Interacting with Translation Elongation Factor 1α; Journal if Virology, July 2008, p. 6962–6971
Losada et al; Translation Elongation Factor eEF1A2 is a Novel Anticancer Target for the Marine Natural Product Plitidepsin; Scientific Reports 6:35100 10/7/16

COVID-19: APLIDINA® (PLITIDEPSINA)

Aplidina® results – SARS-CoV-2 in Vero cell

Experimental model

The Institute's Assay for evaluation:

- Virus: SARS-CoV-2
- Cell: Vero cells
- Test Compound: Aplidin®(plitidepsin)
- Positive control: Chloroquine, Lopinavir, Remdesivir

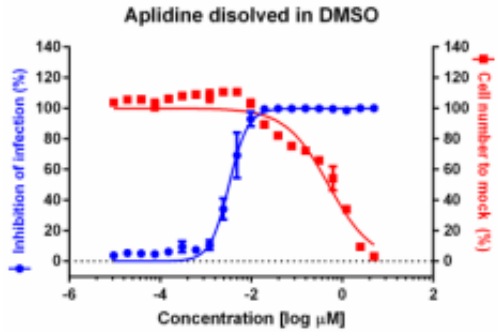
Assay Protocol:

1. Vero cells seeding 24 hours prior to the compound treatment
2. Compound treatment at several drug concentrations
3. Infection with SARS-CoV-2
4. Immunofluorescence assay with SARS-CoV-2 antibody
5. Image analysis
6. DRC graph generation
   (calculation of SARS-CoV-2 inhibition, cell viability and selectivity index)

* Conducted by Institute Pasteur Korea in May, 2020.

Test Results

- **Aplidin® (plitidepsin) IC_{50} = 3.3 nM**
- **Aplidin® (plitidepsin) CC_{50} = 431 nM**
- **Aplidin® (plitidepsin) SI 129.12**



SARS-CoV-2	IC_{50}	CC_{50}	SI
Chloroquine	9.25 uM	> 150 uM	16.21
Lopinavir	13.86 uM	> 50 uM	3.61
Remdesivir	7.98 uM	> 50 uM	6.27
Aplidin® (plitidepsin)	**3.3 nM**	**431 nM**	**129.12**

GENOMICA /COVID-19

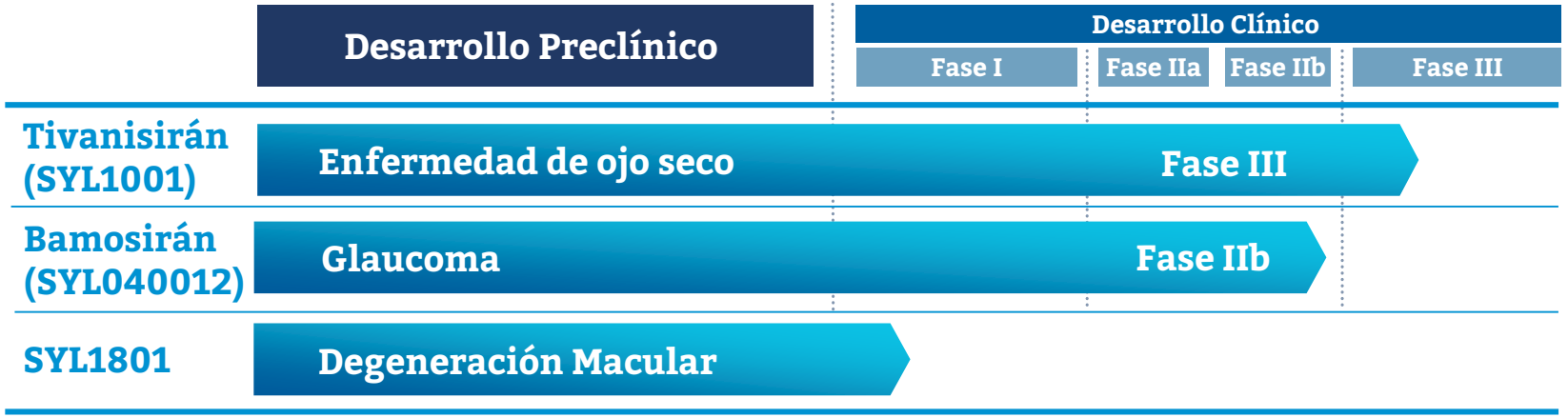
2019

- Inicio de los ensayos clínicos para los productos CLART® EnteroBac y CLART® SeptiBac en China, en colaboración con la empresa Beijing Clear Medi-tech Co., Ltd.
- Entrega de los primeros equipos de diagnóstico automatizado del HPV a la empresa Huasin Science Co. Ltd., que distribuirá el test CLART® HPV en China.
- Firma de un contrato de distribución para el producto CLART® HPV en Japón con la empresa Marusan.

2020

- Primera compañía biotecnológica en tener un test de diagnóstico de SARS-CoV-2 validado en el Instituto de Salud Carlos III y obtener el marcado CE en España, con una sensibilidad y especificidad del 100%.
- Desarrollo de dos productos de diagnóstico del virus SARS-CoV-2 en cinco semanas y firma de un acuerdo de compra y distribución con el Ministerio de Sanidad español.

TECNOLOGÍA RNAi



- **Tivanisirán:** Tratamiento de la Enfermedad del Ojo Seco. Se ha completado un ensayo de Fase II positivo y un ensayo clínico de Fase III (Helix) en 300 pacientes en 6 países Europeos y en 40 centros. Los resultados de Helix han mostrado una mejora del signo del daño de la superficie ocular central y el síntoma de dolor ocular se ha mejorado en subpoblaciones con mayor severidad de la enfermedad.

- **Bamosirán:** Tratamiento del Glaucoma, completó el ensayo de Fase IIb, llamado SYLTAG, de búsqueda de dosis en pacientes.

- **SYL1801:** Tratamiento tópico de la Degeneración Macular asociada a la Edad en lugar de inyecciones oculares. Se ha completado la preclínica regulatoria y se está poniendo en marcha el primer ensayo clínico de Fase 1 que comenzará a lo largo 2020.

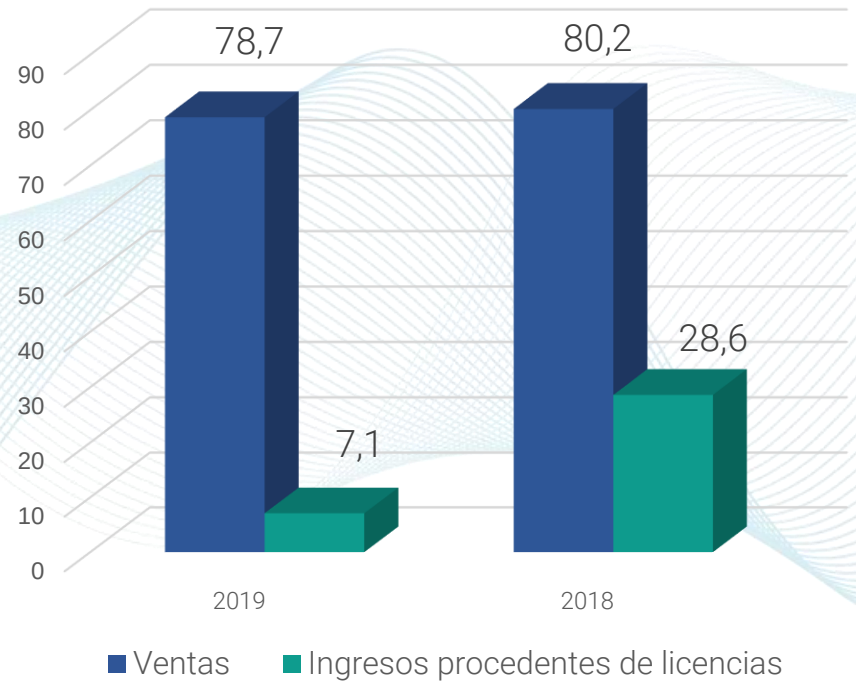
- **Nuevos fármacos** en desarrollo por aplicación tópica para el tratamiento de enfermedades oculares: Alergias Oculares, Retinopatía Diabética y Retinosis Pigmentaría. Actualmente están en I+D.

Hitos de 2019 con impacto en los estados financieros

- **Desinversión del segmento** de actividad de química de gran consumo: Enmarcado en la estrategia de focalizar la actividad en el negocio de oncología iniciada hace 5 años
- **Principal esfuerzo inversor en los compuestos más avanzados del área de oncología :** Lurbinectedina, dossier de registro presentado ante la FDA (Estados Unidos) para la indicación de cáncer de pulmón de célula pequeña
- **Año muy activo en la suscripción de acuerdos con otras farmas:** acuerdos de licencia con Luye Pharma y Jazz Pharmaceuticals para Lurbinectedina en China y Estados Unidos respectivamente, así como acuerdos de comercialización para Yondelis con varias firmas en países como Australia, Nueva Zelanda, Israel, etc.

MAGNITUDES FINANCIERAS 2019

Ingresos



- Reducción gastos de Explotación en un 17,5%
- Disminuye la deuda total en un 11%
- La desinversión en activos no estratégicos supuso una inyección de tesorería de 33,4 millones de euros.
- Resultado neto de -11,4 millones.

- Estas cifras han quedado ampliamente desfasadas a raíz del acuerdo de licencia firmado con Jazz Pharmaceuticals que entró en vigor en enero de 2020.

INFORMACIÓN NO FINANCIERA

487 empleados
en el Grupo de más
De 15 nacionalidades

99% con contrato
indefinido 58%
son mujeres

Invertidos
53,6 millones de
euros en I+D:

90,7 % en oncología
3,9 % en diagnóstico
5,4 % en RNAi

Colaboración con
asociaciones de
pacientes y
fundaciones

Oncología:
19 acuerdos de
licencia de nuestros
compuestos
en vigor

Acciones
de apoyo
a la
Sociedad:

Colaboración
Activa con
universidades y
centros públicos para
la difusión de
la ciencia y el
conocimiento

Utilizamos
Proveedores
que emplean a
Personas con
discapacidades

ASPECTOS MÁS RELEVANTES DEL GOBIERNO CORPORATIVO DESDE LA ÚLTIMA JUNTA GENERAL DE PHARMA MAR, S.A. (26 DE JUNIO DE 2019)

- En sesión del Consejo de Administración celebrada el 23 de octubre de 2019, se acordó modificar la composición de la Comisión de Seguimiento del Reglamento Interno de Conducta en materias relacionadas con el Mercado de Valores, y en consecuencia modificar el apartado 1 del art. 15 de dicho Reglamento Interno de Conducta. Finalmente se acordó aprobar un nuevo texto refundido del Reglamento Interno de Conducta en Materias relacionadas con el Mercado de Valores.

- Recomendaciones de Gobierno Corporativo. De conformidad con el IAGC 2019, sobre un total de 64 recomendaciones, la Sociedad siguió 42 de las mismas, 8 las siguió parcialmente y 7 de sus recomendaciones no las siguió, explicando las razones para ello en el IAGC, no siendo además aplicables en el ejercicio 2018 a la Sociedad 7 de las referidas 64 recomendaciones.

Muchas gracias

www.pharmamar.com