

Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Director del Área de Mercados
c/ Edison núm. 4
28006 Madrid

Madrid, 10 de noviembre de 2020

De conformidad con lo previsto en el artículo 226 del texto refundido de la Ley de Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar la siguiente,

INFORMACIÓN PRIVILEGIADA

El pasado viernes 6 de noviembre de 2020 a las 19:06 h., Pharma Mar, S.A. (la “**Sociedad**”) recibió un requerimiento de la Dirección General de Mercados de la Comisión Nacional de Mercado de Valores (CNMV), copia del mismo adjuntamos, en virtud del cual nos requieren para que antes de la apertura del mercado del día 10 de noviembre proporcionemos respuesta escrita complementaria de la comunicación de Información Privilegiada de fecha 16 de octubre de 2020 (número de registro 496), sobre los resultados del ensayo clínico APLICOV-PC con Aplidin® (plitidepsina) para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19, que requieren ingreso hospitalario.

Con carácter previo, y a través de un escrito de contestación de la Sociedad el pasado 30 de octubre, a un primer requerimiento de la CNMV del día 23 de octubre, sobre los resultados del ensayo clínico anteriormente referido, la Sociedad ya dio puntual y detallada respuesta a las doce preguntas requeridas por la CNMV, de naturaleza eminentemente médico-científica, más propias de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), que como organismo público, tiene entre sus competencias, la facultad de “*autorizar, modificar, suspender o revocar los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano y veterinario y de productos sanitarios*” (artículo 7.6 del Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” y se aprueba su Estatuto), así como llevar a cabo la inspección y control de medicamentos. Las preguntas por parte de la CNMV en el citado requerimiento fueron las siguientes:

1. Indique el número de pacientes que han participado en el ensayo clínico mencionado.
2. Indique la distribución de edad de los mismos y datos sobre su pronóstico inicial, incluyendo descripción de factores de riesgo presentes al inicio del estudio.
3. Especifique si alguno de los pacientes decidió abandonar el estudio, manifestó efectos secundarios o falleció durante el ensayo.
4. Especifique si alguno de los pacientes requirió ingreso en UCI o ventilación mecánica.
5. Manifieste si la afirmación de la nota de prensa respecto a que se ha solicitado ampliar la cohorte de pacientes para “permitir el acceso al tratamiento a aquellos pacientes que lo necesiten” es la finalidad de la ampliación solicitada o si, por el contrario, ésta se justifica en la necesidad de aumentar el número de pacientes para seleccionar correctamente la dosis terapéutica dado el reducido tamaño de la muestra inicial.

6. Manifieste si la afirmación contenida en la nota de prensa respecto al “paralelismo notable entre la disminución de la carga viral, la mejoría clínica y la resolución de neumonía (sic)” es indicativa de algún modo sobre la eficacia del tratamiento en ausencia de un diseño controlado o si puede ser un paralelismo esperable incluso en la evolución natural de una enfermedad del tipo del COVID-19.
7. Indique si los pacientes recibieron medicación adicional concomitante durante el estudio y si, en ese caso, puede estimarse su impacto en la evolución de los pacientes.
8. Indique si las tasas que ofrecen de alta hospitalaria en los plazos de 8 y 15 días supone, por los datos que tengan, una diferencia con respecto a las tasas medias de alta en esos plazos para enfermos de COVID-19 de características similares a los que participaron en el ensayo en los hospitales que participan en el estudio.
9. Indique si la ampliación concedida por la Agencia Española del Medicamento respecto a la extensión de la cohorte de pacientes sugiere o implica algún tipo de respaldo o validación de la eficacia del tratamiento.
10. Respecto de la afirmación de que la actividad del fármaco “...ya se vio en estudios in vitro e in vivo en diferentes laboratorios de prestigio internacional”, indique qué fuentes públicas y contrastables sobre la actividad del fármaco in vivo pueden consultarse por el público y si han sido objeto de publicación en revistas científicas.
11. Indique si ya ha remitido para su publicación en revistas y/o congresos científicos los resultados completos y detallados del estudio y, en ese caso, a qué revistas o congresos y en qué fechas se han remitido.
12. Indique si, a la fecha de su respuesta, ha solicitado o iniciado conversaciones con alguna agencia reguladora para un eventual estudio de fase III y, en ese caso, nombre de la agencia y fecha de la solicitud.

En dicha contestación al requerimiento se aportó información y datos de carácter sensible y estrictamente confidencial que su publicación en estos momentos podría dañar gravemente los intereses empresariales de Pharma Mar frente a sus competidores, así como comprometer seriamente su divulgación a través de revistas y/o congresos científicos que requieren que no hayan sido previamente publicados.

Sin perjuicio de lo anterior, la Sociedad, atendiendo al requerimiento de la CNMV del pasado viernes 6 de noviembre, procede a continuación a dar respuesta a todas las cuestiones planteadas en el mismo, siguiendo a tal efecto el mismo orden previsto en el requerimiento:

- 1. Si el ensayo clínico contó con un brazo de control randomizado que permita concluir que la mejora clínica y de la carga viral, así como las tasas de alta hospitalaria, son atribuibles al Aplidin.**

El ensayo clínico APLICOV-PC, para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19, que requieren ingreso hospitalario, es un ensayo de fase I/II cuyo objetivo primario era caracterizar el perfil de seguridad de plitidepsin (Aplidin®) a tres dosis diferentes, 1,5mg, 2mg y 2,5mg, durante tres días consecutivos. Como es bien sabido, este tipo de ensayos en fase I/II con objetivo primario de

perfil de seguridad no cuentan con brazo de control ya que no requiere su comparación con otros tratamientos. Es por ello, que este ensayo clínico, no contó con brazo de control. Por otro lado, el ensayo tenía también un objetivo secundario de actividad de plitidepsin frente a COVID-19. Así pues, si bien este ensayo no tenía un brazo de control, la observación de caídas agudas de carga viral, indicativo del “volumen” de la enfermedad, lo consideramos un efecto farmacológico sobre la replicación viral. Además, esta dinámica se observa acompañada de mejoría clínica, impacto en marcadores inflamatorios (proteína C reactiva) y mejoría radiológica, que son indicadores de eficacia al igual que el único producto antiviral aprobado para el tratamiento de COVID-19, el remdesivir de Gilead, más abajo mencionado en respuesta a la cuestión número 2.

Por otro lado, conviene señalar, como así expresamente lo establece la AEMPS en el documento oficial titulado “*Cómo se regulan los medicamentos y productos en España*” publicado en su página web, que los ensayos de medicamentos de uso humano *en fase II son exploratorios de eficacia*. En línea con esto, la Sociedad durante más de veinte años ha venido reportando los resultados de fase I/II de sus productos oncológicos destacando actividad cuando la había (supervivencia global, tasa de respuesta, tiempo a la progresión, enfermedad libre de progresión, etc.). También indicar que incluso fases II sin estudio randomizado pueden servir para aprobar un fármaco por su eficacia, prueba de ello es que el pasado 16 de junio de 2020, la FDA aprobó mediante procedimiento acelerado, el compuesto lurbinectedina de Pharma Mar para el tratamiento en segunda línea de cáncer de pulmón microcítico basado en una fase II sin brazo de control.

Es por todo ello que la Sociedad, tal y como informó en la comunicación de información privilegiada a la CNMV y en la nota de prensa adjunta a la misma, del pasado 16 de octubre de 2020, “*iniciará conversaciones con las agencias reguladoras para definir el próximo estudio de fase III de registro de plitidepsina en pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización*”. La realización de una fase III requiere un nivel de inversión por parte de la Sociedad muy elevado, de manera que no iniciaríamos una fase III si no se tuvieran evidencias de seguridad y eficacia, y el convencimiento de que puede ser mejor que el brazo de control, de forma clínicamente significativa.

2. En ausencia de brazo de control, con base en qué consideran que el ensayo realizado ha confirmado la actividad del Aplidín en relación con la COVID-19.

El dato de carga viral, por sí solo, no se considera indicativo de eficacia, sin embargo en el programa de desarrollo de medicamentos frente al COVID-19, tal y como sugieren las guías de aplicación (*COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, May 2020*) se debe evaluar el efecto en aspectos clínicamente significativos de la enfermedad como pueden ser, entre otras, la modulación de la inflamación y la evolución clínica de los pacientes observada de forma favorable en este estudio con el uso de plitidepsin.

En el estudio APLICOV-PC, la determinación de carga viral actualizado hasta la fecha, teniendo en cuenta la extensión del ensayo, se ha realizado de forma centralizada en muestras de 37 de 45 pacientes. Como hemos indicado en la respuesta a la cuestión anterior, al tratarse de una fase I/II, en el ensayo no hay un brazo control; sin embargo, la observación de caídas agudas de la carga viral, indicativo del “volumen” de la enfermedad, lo consideramos un efecto farmacológico sobre la replicación viral. Esta dinámica se observa acompañada de mejoría clínica, impacto en marcadores inflamatorios (proteína C reactiva), mejoría radiológica y altas hospitalarias.

Cabe destacar que existen datos ya reportados en el estudio ACTT-1 código NCT 04280705, *Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report (J.H. Beigel et al, October 9th, 2020)* para una población equivalente a la incluida en el estudio APLICOV-PC cuando clasificamos los 27 pacientes iniciales de acuerdo a la escala ordinal empleada en dicho estudio y que ha sido referenciada en la aprobación en Estados Unidos de remdesivir (*Reference ID: 4689430 NDA 214787: Cross Discipline Team Leader, Division Director and ODE Director Summary Review*).

De la población de pacientes del estudio ACTT-1 antes mencionada que recibió una puntuación de 4 (pacientes hospitalizados que no requieren oxígeno pero sí requieren tratamiento médico para COVID-19 – patologías concomitantes) o de 5 (pacientes hospitalizados que requieren oxígeno suplementario) en el momento de la inclusión en el estudio, al finalizar el mismo, un 37,45% de los que recibieron placebo, y en un 44,75% de los que tomaron remdesivir, fueron reclasificados recibiendo una puntuación de 1 según la escala ordinal mencionada, o lo que es lo mismo, recibieron el alta médica sin limitaciones funcionales a día 15 (+/- 2 días). En el estudio APLICOV-PC (APLD-D-002-20) el 80,76% (21 pacientes de un total de 26 evaluables) de la población equivalente a la descrita anteriormente, es decir, pacientes que recibieron una puntuación de 4 o 5 a la inclusión y a los que se les administró plitidepsina, recibieron el alta médica a día igual o menor de 15. En lo que respecta a la escala de puntuación 1 se acompaña la siguiente tabla:

| % de alta médica sin limitaciones funcionales a Día 15 (puntuación 1 en la escala ordinal) | | |
|---|------------------------------------|---------------------------------------|
| Estudio NCT 04280705 Placebo | Estudio NCT 04280705 Remdesivir | Estudio APLD-D-002-20 Plitidepsina |
| 37,4% | 44,75% | 80,76% |

3. Si el mencionado ensayo permite concluir que Aplidin sea un medicamento eficaz contra la COVID-19.

Como hemos indicado en las respuestas a las cuestiones anteriores, el ensayo clínico APLICOV-PC ha sido de fase I/II, siendo su objetivo primario medir el perfil de seguridad de plitidepsin (Aplidin®) a tres dosis diferentes, sin que haya contado con brazo de control, al no requerirse su comparación con otros tratamientos. No obstante lo anterior, nuestro modelo de ensayo clínico, a través de las dosis propuestas, ha permitido evidenciar la actividad antiviral de plitidepsina en el contexto de la enfermedad del COVID-19, al actuar sobre la multiplicación viral. Esto ya se manifestó por el Dr. José Jimeno, jefe de Virología de Pharma Mar, en la presentación de los resultados preliminares del ensayo clínico que tuvieron lugar el pasado 19 de octubre de 2020, en el Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, al indicar “*Yo solo voy a comentar que se ha cumplido el objetivo primario que era demostrar que las dosis propuestas de aplidina en esta condición clínica son seguras, eso está claramente demostrado, nuestro modelo anticipaba que esas dosis debían alcanzar concentraciones terapéuticas en tejidos relevantes en el contexto de la enfermedad, nuestro modelo de intervención terapéutica se basa en la actividad antiviral de plitidepsina, es decir, actuar en la multiplicación viral, y esa evidencia se ha generado.*”

La referida presentación de resultados preliminares del ensayo clínico en el Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, se realizó a través de una rueda prensa, en la que junto con el consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid, D. Enrique Ruiz Escudero, comparecieron algunos de los investigadores participantes en el estudio: Dr. Pedro Landete, neumólogo del Hospital Universitario de La Princesa; Dr. Vicente Estrada, internista del Hospital Universitario Clínico San Carlos; Dr. José

Barberán, especialista en Enfermedades Infecciosas de HM Hospital Montepríncipe y Dr. José Jimeno, jefe de Virología de Pharma Mar.

En la misma línea que lo anteriormente manifestado por el Dr. Jimeno, se pronunció el Dr. Vicente Estrada al indicar: *“La verdad es que es un fármaco que se tolera bien, no hay ningún efecto adverso relevante que haya obligado a suspender la medicación y los datos sobre las cargas virales del COVID son bastante favorables, o sea, se reduce la carga viral, con lo cual es un fármaco que tiene un aspecto enormemente prometedor. Obviamente hasta que no nos comparemos con el estándar no podremos decir nada con seguridad, pero desde luego los datos preliminares son muy esperanzadores y eso es lo que yo simplemente quiero decir, la verdad.” “(...) si se consigue controlar la enfermedad inhibiendo la replicación viral con este fármaco, está claro que la enfermedad no va a progresar (...)”*

Además, en la citada presentación quedó de forma patente y manifiesta por varios de sus intervinientes, que en esta fase II el objetivo primario del fármaco era evaluar su seguridad, y como objetivo secundario su eficacia, para más adelante en una fase III compararnos con otros tratamientos, y evaluar así mejor la eficacia del fármaco.

Asimismo, el Dr. José Barberán manifestó lo siguiente: *“Yo creo que estamos ante un fármaco muy prometedor, yo creo que es un fármaco que podría ser el primero que tenga actividad antiviral, es un fármaco que podría ser iniciado el tratamiento en la fase precoz y que podría prevenir muchos efectos secundarios, esa fase inflamatoria que tenemos y que desgraciadamente se lleva a muchos pacientes por este efecto inflamatorio, y nada más.”*

La Sociedad quiere hacer constar que su socio Boryung Pharmaceutical iniciará próximamente ensayos clínicos con plitidepsin en COVID-19 en Corea del Sur, convencido de su actividad testada por el Instituto Pasteur, verificada por el Hospital Mount Sinaí de Nueva York y confirmado por el ensayo clínico APLICOV-PC. Asimismo, la Sociedad a requerimiento de sus socios ha remitido toda la información a Megapharm, Specialised Therapeutics Asia (STA), TTY Biopharm, y lógicamente a la AEMPS.

La Sociedad es todo lo que puede manifestar hasta el momento sobre la eficacia de plitidepsin (Aplidin®), y no puede concluir más hasta obtener resultados de una fase III.

**COMISIÓN NACIONAL DEL
MERCADO DE VALORES**

06 de November de 2020

**REGISTRO DE SALIDA – M.S.
Nº 2020140154**

D. José María Fernández Sousa-Faro
Presidente Ejecutivo
PHARMA MAR, S.A.
Polígono Industrial La Mina
28770 Colmenar Viejo (Madrid)

Madrid, 6 de noviembre de 2020

Estimados Sres.:

Nos referimos a su respuesta de fecha 29/10 al requerimiento del día 23/10 sobre la publicación como información privilegiada el 16/10 de una descripción de los resultados de un ensayo con el compuesto denominado Aplidin en pacientes de COVID-19 en algunos hospitales españoles, en la que incluyeron una nota de prensa.

Dicho anuncio, titulado “La sociedad anuncia resultados positivos de su ensayo APLICOV contra la COVID-19” indica que el ensayo “ha alcanzado los objetivos primario de seguridad y secundario de eficacia”. Los párrafos siguientes de la comunicación tratan principalmente sobre el objetivo, que se califica como secundario, de eficacia. En ellos se describe en detalle cómo se redujo la carga viral de los pacientes que, en su gran mayoría, fueron dados de alta. Asimismo, se destaca el paralelismo notable entre dicha reducción de la carga viral y la mejoría clínica, la resolución de la neumonía y la caída de parámetros de inflamación. El mensaje de reducción de la carga viral se reitera en la nota de prensa.

Analizada dicha respuesta, se considera que la información publicada en el 16/10, no contenía el detalle necesario para considerar la información completa.

En atención a ello, en virtud de lo establecido en el artículo 23.2 letra m) del Reglamento UE 596/2014 de Abuso de Mercado y en el artículo 237 del Texto Refundido de la Ley del Mercado de Valores (aprobado por Real Decreto Legislativo 4/2015, de 23 de octubre), se les requiere para que publiquen antes de la apertura del mercado del próximo día 10 de noviembre una comunicación de información privilegiada, complementaria de la publicada el día 16/10, que indique de modo conciso y expreso:

1. Si el ensayo clínico contó con un brazo de control randomizado que permita concluir que la mejora clínica y de la carga viral, así como las tasas de alta hospitalaria, son atribuibles al Aplidin.
2. En ausencia de brazo de control, con base en qué consideran que el ensayo realizado ha confirmado la actividad del Aplidin en relación con la COVID-19.



DIRECCIÓN GENERAL
DE MERCADOS

Edison, 4
28006 Madrid
España

+ 34 91 585 15 00
www.cnmv.es

3. Si el mencionado ensayo permite concluir que Aplidin sea un medicamento eficaz contra la COVID-19.

La comunicación complementaria que publiquen deberá adjuntar copia de este requerimiento.

Les recordamos que la normativa citada habilita a la CNMV a publicar esas informaciones si el emisor no lo hiciese.

Para cualquier duda con relación a este requerimiento también pueden ponerse en contacto con el Subdirector de Renta Variable del Departamento de Mercados Secundarios.

Atentamente,

Javier Ruiz del Pozo
Director de Mercados Secundarios
P.D. del Director General de Mercados (Resolución 01/07/2020)

Firmado electrónicamente

Datos de la firma en el documento electrónico