

El Grupo PharmaMar presenta resultados de del año 2022

- Los ingresos por royalties de Zepzelca en EEUU crecen un 24% hasta los 47 millones de euros.
- El Grupo PharmaMar genera 38 millones de euros de caja en sus actividades de explotación en el 2022, alcanzando la caja neta los 192 millones de euros.
- El beneficio neto atribuible asciende a 49,4 millones de euros.
- El Consejo de Administración del Grupo propondrá el pago de un dividendo de 0,65 euros por acción.

Madrid, 28 de febrero de 2023.- El Grupo PharmaMar (MSE: PHM) ha reportado unos ingresos totales de 196 millones de euros en el ejercicio 2022, frente a los 229 millones en el ejercicio anterior. Esta diferencia se debe principalmente a los ingresos no recurrentes registrados en 2021 y, en menor medida, al cambio de normativa en Francia que regula los precios de los fármacos disponibles a través del sistema de autorización de acceso compasivo (*L'autorisation d'accès compassionnel*, AAC). Del total de los ingresos generados por la compañía el 92% se originan fuera de España.

Del total de ingresos registrados en 2022, los ingresos recurrentes (ventas más royalties), suman un total de 156,0 millones de euros frente a los 164,8 millones de euros registrados en 2021.

Del total de ingresos recurrentes en 2022, crecen los ingresos por royalties y la venta de materia prima a nuestros socios. Con respecto al primero de ellos, los royalties se incrementaron el 23% durante 2022 hasta los 50,3 millones de euros, impulsados por las ventas de Zepzelca® (Iurbinedina) en EEUU a través de nuestro socio Jazz Pharmaceuticals, alcanzando los 46,9 millones de euros¹ (38,0 millones de euros en 2021). Por otro lado, la venta de materia prima, tanto de Yondelis® (trabectedina)

¹ Dado que nuestro socio, Jazz Pharmaceuticals, aún no ha comunicado sus resultados financieros correspondientes al ejercicio 2022, los royalties registrados hasta el 31 de diciembre de 2022 son una estimación basada en nuestra información disponible.

como de Zepzelca, registró un aumento del 11,6%, alcanzando al cierre del ejercicio los 21,4 millones de euros.

La diferencia del 5% entre periodos del total de los ingresos recurrentes, se debe principalmente a la variación de los ingresos de Zepzelca en Europa bajo el programa de acceso compasivo y, en menor medida, a la disminución de ingresos por las ventas de Yondelis como consecuencia de la entrada de productos genéricos en el mercado en el último trimestre del año.

Con respecto a los ingresos bajo el programa de acceso compasivo, estos registran un total de 15,5 millones de euros a 31 de diciembre de 2022 frente 30,2 millones de registrados en 2021. Cabe destacar que esta cantidad recoge el impacto de la entrada en vigor en Francia de la normativa que regula los precios de los fármacos disponibles bajo el sistema de autorización de acceso compasivo (*L'autorisation d'accès compassionnel*, AAC), bajo el que se distribuye lurbinectedina en dicho territorio, y que ha supuesto la aplicación de importantes descuentos desde inicio de 2022.

En relación a las ventas netas de Yondelis, estas registraron hasta 31 de diciembre 63,8 millones de euros frente a los 69,4 millones registrados en el ejercicio anterior. Si bien la venta bruta de Yondelis en Europa se incrementa un 2% en el 2022, la presión en precios como consecuencia de la entrada de productos genéricos en el mercado europeo es la responsable de la diferencia del 8% en venta neta.

Los ingresos no recurrentes del Grupo, que son aquellos procedentes de los acuerdos de licencia, suman un total de 40,2 millones de euros a cierre del ejercicio 2022 comparados a los 64,8 millones registrados a diciembre de 2021. En 2022, estos ingresos corresponden principalmente a un ingreso por importe de 10 millones de euros en relación con Yondelis por cumplimiento de un hito comercial contemplado en el acuerdo de licencia suscrito con Janssen (Johnson & Johnson) en 2001 y a la imputación a ingresos de las cantidades recibidas en 2020 como consecuencia del acuerdo de licencia de lurbinectedina con Jazz Pharmaceuticals (300 millones de dólares), cantidades que se van registrando en la cuenta de resultados en función del grado de avance de los compromisos contractuales.

A 31 de diciembre de 2022, el importe de la partida de I+D del Grupo PharmaMar alcanzó los 83,4 millones de euros, cifra que supone un aumento del 16% con respecto al año anterior. Este incremento se debe al avance en el desarrollo de las

diferentes áreas de investigación. Así pues, en el área de oncología es donde se recoge la mayor inversión registrando un total de 68,1 millones de euros, un 12% más que 2021. En el ejercicio 2022, la compañía ha tenido en marcha hasta 4 ensayos en fase III en distintas áreas terapéuticas, donde destaca el ensayo LAGOON, que es el ensayo de registro con Zepzelca para el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico recurrente. Asimismo, en 2022 entró en clínica un nuevo compuesto antitumoral de origen marino, el PM534.

En 2022, también se incrementó la inversión en I+D en el área de RNAi de interferencia hasta los 13 millones, frente a los 9,5 del ejercicio anterior, como consecuencia de las dos fases III que hay en marcha para el tratamiento de ojo seco. Adicionalmente, en esta área de negocio se inició una fase II para el tratamiento de degeneración macular, entre otros desarrollos.

A cierre del ejercicio 2022, el Grupo PharmaMar ha generado un total de 38,3 millones de euros de caja por actividades de explotación y ha disminuido la deuda total - hasta los 39 millones. Con todo ello, a 31 de diciembre de 2022, la posición de efectivo y equivalentes del grupo se sitúa en los 231,8 millones de euros frente a los 212,6 millones a cierre del ejercicio anterior y la caja neta registra un total de 192,8 millones que representa un crecimiento del 15% desde el inicio del presente ejercicio.

El pasado 27 de septiembre el Consejo de Administración del Grupo PharmaMar decidió cesar la actividad del área de diagnóstico, que se desarrollaba a través de su filial participada al 100%, Genomica, S.A.U. En consecuencia, acordó iniciar los trámites correspondientes para la disolución y liquidación de Genomica, S.A.U.

Con todo ello, el Grupo PharmaMar cierra el ejercicio 2022 con un beneficio neto de 49,3 millones de euros.

El Consejo de Administración del Grupo PharmaMar propondrá a la Junta General de accionistas el reparto a los accionistas de un dividendo de 0,65 euros brutos por cada acción de Pharma Mar, S.A. a cuenta de los resultados de 2022.

Teleconferencia de resultados de PharmaMar para analistas e inversores

PharmaMar organizará una teleconferencia con analistas e inversores el miércoles 1 de marzo de 2023 a las 13:00 (CET).

Para obtener acceso a la Conference Call, por favor sigan este enlace para registrarse y recibir los datos de la conferencia:

<https://event.loopup.com/SelfRegistration/registration.aspx?booking=hoACubMTaAhr0qYM8dNaqFIRKymLpIpy2WncZDx0wGw=&b=2389e96d-457b-46a8-bebb-fec356d5b031>

Para visualizar el webcast, puede hacer clic en el siguiente enlace:

<https://streamstudio.world-television.com/1052-1618-35063/en>

Se podrá acceder a la teleconferencia y a la grabación de la misma en la página web de PharmaMar, visitando el apartado de [Calendario de Eventos](#) de la página web de la compañía www.pharmamar.com.

Aviso

El presente comunicado no constituye una oferta de venta o la solicitud de una oferta de compra de valores, y no constituirá una oferta, solicitud o venta en cualquier jurisdicción en la que dicha oferta, solicitud o venta sea ilegal antes del registro o verificación bajo las leyes de valores de dicha jurisdicción.

Sobre PharmaMar

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica centrada en la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos oncológicos, cuya misión es mejorar la salud de los pacientes afectados por enfermedades graves con medicamentos innovadores. Inspirada el mar, guiada por la ciencia e impulsada por los pacientes con enfermedades graves para mejorar sus vidas, proporcionándoles medicamentos novedosos. PharmaMar tiene la intención de seguir siendo el líder mundial en el descubrimiento, desarrollo e innovación de medicamentos de origen marino.

PharmaMar ha desarrollado y comercializa actualmente Yondelis® en Europa, así como Zepzelca® (lurbinectedina), en Estados Unidos; y Aplidin® (plitidepsina), en Australia, con diferentes socios. Además, cuenta con una cartera de candidatos a fármacos y un sólido programa de I+D en oncología. PharmaMar tiene otros programas en fase de desarrollo clínico para varios tipos de tumores sólidos: lurbinectedina y ecubectedina. Con sede en Madrid, PharmaMar tiene filiales en Alemania, Francia, Italia, Bélgica, Austria, Suiza y Estados Unidos. PharmaMar también tiene la participación mayoritaria de Sylentis, empresa dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi). Para más información, visite nuestra web: www.pharmamar.com.

Sobre Yondelis®

Yondelis® (trabectedina) es un compuesto antitumoral producido sintéticamente y aislado originalmente de la *Ecteinascidia turbinata*, un tipo de ascidia. Yondelis® ejerce sus efectos anticancerígenos

principalmente mediante la inhibición de la transcripción activa, un tipo de expresión génica del que dependen especialmente las células cancerígenas que proliferan.

Sobre Zepzelca®

Zepzelca® (lurbinedina), también conocido como PM1183, es un análogo del compuesto de origen marino ET-736, aislado de la ascidia *Ecteinacidia turbinata*, donde un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo de metoxi. Es un inhibidor selectivo de los programas de transcripción oncogénica de los que muchos tumores son particularmente dependientes. Junto con su efecto sobre las células cancerosas, lurbinedina inhibe la transcripción oncogénica en macrófagos asociados al tumor, disminuyendo la producción de citoquinas que son esenciales para el crecimiento del tumor. La adicción a la transcripción es un objetivo reconocido en esas enfermedades, muchas de las cuales carecen de otros objetivos procesables.

Para más información:

Departamento de comunicación:

Lara Vadillo – Directora de Comunicación lvadillo@pharmamar.com.

Miguel Martínez-Cava – Comm. Manager mmartinez-cava@pharmamar.com.

Teléfono: +34 918466000

Mercado Capitales y Relación con Inversores:

José Luis Moreno Martínez-Losa – Director Mercado Capitales y Relación con Inversores

Natalia Amo López – Mercado Capitales y Relación con Inversores

investorrelations@pharmamar.com

Teléfono: +34 914444500



Para más información, visite nuestra web: www.pharmamar.com

28 de febrero de 2023

HITOS

Corporativos

- A 31 de diciembre de 2022 los ingresos recurrentes (ventas más royalties) ascienden a 155,9 millones de euros (164,8 en 2021)
- Los royalties obtenidos de las ventas de Zepzelca y Yondelis realizadas por nuestros socios en sus respectivos territorios, han alcanzado los 50,3 millones de euros, lo que significa un incremento de 23% con respecto a diciembre de 2021 (41,0 millones).
- A 31 de diciembre se han generado flujos de caja operativos por importe de 38,3 millones de euros (25,7 millones a diciembre 2021).
- La caja neta, descontada la deuda financiera, asciende a 192,8 millones de euros, un 15% superior a la caja neta a diciembre 2021 (167,0 millones).
- En el mes de septiembre, Pharma Mar acordó cesar la actividad en el área de diagnóstico, desarrollada a través de su filial participada al 100%, Genómica, S.A.U.
- En el mes de enero de 2023, Pharma Mar acordó el cierre del estudio de fase III Neptuno con plitidepsina para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes hospitalizados. Esta decisión se tomó ante la falta de pacientes para el reclutamiento del estudio debido a la evolución de la pandemia.

Oncología

- En el mes de septiembre, Boryung Corporation socio de Pharma Mar para Corea del Sur, recibió la aprobación condicional para comercialización de Zepzelca® (lurbinectedina) por parte del Ministerio de Seguridad Alimentaria y Farmacéutica (MFDS, Ministry of Food and Drug Safety) de Corea del Sur para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico metastásico.
- En el mes de diciembre, PharmaMar recibió un pago de 10 millones de dólares por parte de Janssen Products LP al alcanzar un hito comercial establecido en el acuerdo de licencia relativo a Yondelis® (trabectedina) en Estados Unidos.
- En el mes de diciembre, el compuesto antitumoral PM534 desarrollado por Pharma Mar inició la Fase I de ensayos clínicos.
- En el último trimestre del año Pharma Mar alcanzó un acuerdo con Roche® para el suministro del producto atezolizumab, que se combinará con lurbinectedina para realizar el ensayo en Fase III en mesotelioma.
- En el mes de enero de 2023, Megapharm Ltd., socio de Pharma Mar ha recibido la aprobación condicional de comercialización de Zepzelca® (lurbinectedina) por parte del Ministerio de Sanidad de Israel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico metastásico.
- En el mes de enero de 2023, Adium Pharma, ha recibido la completa aprobación de comercialización de Zepzelca® (lurbinectedina) por parte de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México (COFEPRIS) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico metastásico.

RNA interferencia

- En el mes de noviembre, se reclutó el primer paciente en un nuevo ensayo de fase II de búsqueda de dosis con su compuesto SYL1801 para el tratamiento de pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) tipo neovascular.

M^a 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 de Mercado de Capitales y Relación con Inversores
PHARMA MAR, S.A.
Plaza Descubridor Diego de Ordás, 3
Madrid
Teléfono 91.444.45.00

CIFRAS A DICIEMBRE 2022

	31/12/2022	31/12/2021	Var.
INGRESOS RECURRENTES	155.990	164.817	-5%
Ventas Oncología	100.759	118.856	-15%
Ventas Diagnóstico	4.977	4.965	0%
Royalties Oncología	50.254	40.996	23%
INGRESOS NO RECURRENTES	40.353	65.014	-38%
Acuerdos de licencia Oncología	40.169	64.787	-38%
Otros	184	227	-19%
TOTAL INGRESOS	196.343	229.831	-15%

Cifras en miles de euros

Ingresos del Grupo:

Los **ingresos totales** del Grupo ascienden en 2022 a 196,3 millones de euros frente a 229,8 millones en 2021. El desglose de los mismos es el siguiente:

Los **ingresos recurrentes**, que son la suma de las ventas netas más los royalties recibidos de las ventas realizadas por nuestros socios, han pasado de 164,8 millones de euros a 31 de diciembre de 2021 a 156,0 millones a 31 de diciembre de 2022. Esta variación de un 5% con respecto al ejercicio anterior, se debe principalmente al descenso en el importe de las ventas de oncología, parcialmente compensado con el incremento de los ingresos por royalties.

Las **ventas netas** del segmento de oncología ascienden a diciembre de 2022 a 100,8 millones de euros, un 15% inferiores a las del ejercicio anterior (118,9 millones de euros a diciembre 2021). La composición de las mismas es la siguiente:

- Ventas netas de Yondelis en el mercado europeo que ascienden a 63,8 millones de euros (69,4 millones a diciembre de 2021).
- Ingresos de Zepzelca en Europa, principalmente en Francia, bajo el programa de "early access" que alcanzan los 15,5 millones de euros (30,2 millones de euros a diciembre 2021).
- Ventas de materia prima tanto de Yondelis como de Zepzelca a nuestros distintos socios por importe de 21,4 millones de euros (19,2 millones a diciembre de 2021).

Las ventas netas de Yondelis se han situado en los 63,8 millones de euros. Las ventas brutas de Yondelis en el ejercicio 2022, fueron casi un 2% superiores a las del ejercicio anterior. La variación del 8% de las ventas netas con respecto al ejercicio anterior, se produce como consecuencia del inicio de comercialización en el último trimestre del año del producto genérico (trabectedina), lo que ha producido en estos últimos meses presión en los precios.

En cuanto a la variación del importe de los ingresos de Zepzelca en Europa ("early access"), un 48,7% inferior al ejercicio anterior, ésta se debe a la entrada en vigor en Francia de una normativa que regula los precios de los fármacos comercializados a través del sistema de Autorización Temporal de Uso (ATU), bajo el que se distribuye Zepzelca en dicho territorio, que supone la aplicación de importantes descuentos para los mismos. No obstante, en número de unidades, éstas han sido similares al mismo periodo del ejercicio anterior.

Por su parte, las ventas de materia prima tanto de Yondelis como de Zepzelca a nuestros distintos socios se han incrementado un 11,6% en el ejercicio hasta los 21,4 millones a 31 de diciembre.

Los ingresos por **Royalties**, alcanzaron a diciembre de 2022 los 50,3 millones de euros frente a los 41,0 millones del mismo periodo del ejercicio anterior (+23%). Estos ingresos incluyen los royalties por ventas de Yondelis recibidos de nuestros socios en Estados Unidos y Japón por importe de 3,4 millones de euros (3,0 millones de euros en 2021) más los royalties recibidos por las ventas de Zepzelca de nuestro socio en Estados Unidos, Jazz Pharmaceuticals, que a diciembre ascendieron

a 46,9 millones de euros (38,0 a diciembre 2021). Los royalties registrados correspondientes al cuarto trimestre de 2022 son una estimación, puesto que la información sobre las ventas realizadas por Jazz en este último trimestre no está disponible a la fecha de publicación de este informe.

Por último, los **ingresos no recurrentes**, conformados principalmente por los **acuerdos de licencia**, ascienden a 40,2 millones de euros a diciembre 2022 frente a los 64,8 millones de diciembre 2021.

En 2022, en relación con Zepzelca, se han registrado ingresos por importe de 29,5 millones de euros, que corresponden a la imputación a ingresos de las cantidades recibidas en 2020 como consecuencia del acuerdo de licencia de Zepzelca a Jazz Pharmaceuticals (300 millones de dólares), cantidades que se van imputando en la cuenta de resultados en función del grado de avance de los compromisos contractuales. En relación con Yondelis, en 2022 se ha registrado un ingreso por importe de 10 millones de euros por cumplimiento de un hito comercial contemplado en el contrato de licencia y co-desarrollo suscrito con Janssen (Johnson&Johnson) en 2001.

En 2021, de la cantidad total 64,8 millones de euros, 39,5 millones correspondían a la parte de imputación a ingresos por avance en los compromisos contractuales de Jazz Pharmaceuticals, y 22 millones procedían del devengo en el propio ejercicio de un nuevo hito comercial del mismo acuerdo de licencia.

I+D

La inversión en **I+D** ha incrementado un 16% entre 2022 y 2021, pasando de una inversión neta de 72,2 millones de euros a diciembre 2021 a los 83,4 millones a diciembre de 2022.

En el área de Oncología en 2022, se han invertido en I+D 68,1 millones de euros, de los cuales 17 millones de euros se corresponden con los costes incurridos en el desarrollo de plitidepsina (Aplidina) para el tratamiento como antiviral, que se registran dentro de este segmento. En lo que respecta directamente a actividades de oncología en 2022 la inversión de periodo está relacionada principalmente con el ensayo confirmatorio de fase III de lurbinectedina en cáncer de pulmón de célula pequeña, LAGOON, así como con los ensayos clínicos de dicha molécula en combinación con otros agentes y la preparación de ensayos clínicos en otras indicaciones. También es conveniente destacar la inversión en el desarrollo del ensayo clínico de ecubectedina en tumores sólidos y el inicio de los ensayos clínicos en humanos con PM534, un nuevo compuesto antitumoral de origen marino resultante del programa de investigación de la compañía para el tratamiento de tumores sólidos. Adicionalmente se continúa avanzando en las actividades de preparación de nuevos candidatos a desarrollo clínico, así como en investigación de nuevos compuestos en fases más tempranas y en ensayos preclínicos para llevar nuevas moléculas al *pipeline* clínico.

El segmento de RNA de interferencia ha avanzado en 2022 con el ensayo clínico de fase III con tivanisiran en ojo seco asociado al síndrome de Sjögren, abriendo nuevos Centros hospitalarios en Estados Unidos para incrementar el reclutamiento de pacientes. En el mes de marzo se inició el reclutamiento del primer paciente en Estados Unidos en un nuevo ensayo de fase III para evaluar la seguridad a largo plazo de tivanisiran para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de ojo seco. Respecto al compuesto SYL1801, una vez completado el primer estudio de fase I, para el tratamiento y/o prevención de la neovascularización coroidea, causa común de enfermedades de la retina como pueden ser la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) o la retinopatía diabética, en el segundo trimestre del año se presentó la documentación regulatoria para el inicio de la fase II del ensayo clínico

En el segmento de Diagnóstico el incremento de inversión en I+D en 2022, se debe a los costes del proyecto en point-of-care NEDXA realizados con anterioridad a la decisión de disolución de la Sociedad.

	31/12/2022	31/12/2021	Diferencia	
Gastos de I+D	83.449	72.170	11.279	16%
Oncología	68.099	61.054	7.044	12%
Diagnóstico	2.318	1.632	686	42%
RNAi	13.032	9.484	3.549	37%

Cifras en miles de euros

Otros gastos de explotación

Los gastos de explotación: gastos de marketing y comerciales, gastos de administración y generales y otros gastos de explotación del Grupo ascienden al cierre de 2022 a 58,4 millones de euros, esto representa un incremento del 15% con respecto al año anterior (50,7 millones en 2021). Los gastos de marketing y comerciales se han incrementado un 8% con la normalización de los congresos, reuniones internacionales y acciones comerciales después de la pandemia. Los gastos de administración y generales se han incrementado un 10% principalmente por el incremento de actividad de relaciones institucionales. La línea otros gastos de explotación, que asciende a 15,2 millones de euros, recoge principalmente los gastos incurridos en las actividades de corporación (sin asignar a ningún segmento), por importe de 12,1 millones de euros, (10,9 millones de euros en 2021) y los importes asociados al proceso de liquidación del segmento de Diagnóstico.

	31/12/2022	31/12/2021	Diferencia	
Otros Gastos de Explotación	58.421	50.667	7.754	15%
Marketing y comercialización	24.219	22.368	1.851	8%
Administración y generales	19.022	17.371	1.651	10%
Otros gastos explotación (Corporación)	15.180	10.928	4.252	39%

Cifras en miles de euros

Resultado bruto de explotación (EBITDA)

El EBITDA del Grupo, a diciembre de 2022 y 2021 asciende a 51,4 millones de euros y a 96,7 millones de euros respectivamente y se ha calculado de la siguiente forma:

	31/12/2022	31/12/2021
Resultado Neto	49.356	92.859
Impuesto sobre las ganancias	(5.566)	2.270
Resultados financieros	281	(2.682)
Depreciación y Amortización	7.350	5.305
EBITDA	51.421	97.752

Cifras en miles de euros

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

La variación en EBITDA (-47%), es consecuencia principalmente del incremento de gasto en I+D (11,3 millones de euros) entre ambos periodos y de la disminución de los ingresos no recurrentes (24,7 millones de euros).

Tesorería y Deuda

En 2022, la deuda total ha descendido en 6,6 millones de euros. Esta disminución corresponde a las amortizaciones de los diferentes préstamos tanto bancarios como de organismos oficiales por importe de 8,1 millones de euros (12,9 millones en 2021). Los préstamos nuevos obtenidos en 2022, proceden de organismos oficiales, y han ascendido a 0,8 millones de euros (5,8 millones en 2021 tanto préstamos bancarios como de organismos oficiales). Por otro lado, la disposición de las pólizas de crédito se mantiene en niveles similares.

De esta forma, el Grupo ha cerrado el ejercicio 2022 con caja neta positiva por importe de 192,8 millones de euros (167,0 en 2021). Este nivel de caja neta permitirá al Grupo abordar los desarrollos y las inversiones previstas en I+D sin tensiones en la tesorería.

La tesorería y la deuda financiera total del Grupo a coste amortizado, para que pueda compararse con las cifras de Balance se detalla en la siguiente tabla:

	31/12/2022	31/12/2021	Var.
Deuda no corriente	25.883	33.386	-7.503
Préstamos entidades bancarias	231	4.669	-4.438
Obligaciones y bonos	16.709	16.654	55
Préstamos organismos oficiales	8.943	12.063	-3.120
Deuda corriente	13.125	12.212	913
Pólizas de crédito	3.506	3.745	-239
Préstamos entidades bancarias	4.430	3.864	566
Préstamos organismos oficiales	3.791	4.077	-286
Intereses y otros	1.398	526	872
Total deuda financiera	39.008	45.598	-6.590
Efectivo y equivalentes más activos financieros corrientes y no corrientes	231.818	212.602	19.216
TOTAL CAJA NETA	192.810	167.004	25.806

Cifras en miles de euros

EVOLUCIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE I+D

A continuación, se describe una visión general de la evolución de las actividades de Investigación y Desarrollo.

1.- Segmento de Oncología: Pharma Mar. Evolución de los compuestos:

A) Lurbinectedina (ZEPZELCA)

Cáncer de Pulmón Microcítico

El estudio de fase III confirmatorio en cáncer de pulmón microcítico recurrente en segunda línea (estudio LAGOON) acordado con la FDA continúa el reclutamiento de pacientes. Se trata de un ensayo de tres brazos en el que se comparará lurbinectedina como monoterapia o en combinación con irinotecán, frente a la elección de los investigadores de irinotecán o topotecan.

Si el estudio es positivo, este ensayo servirá para confirmar el beneficio de lurbinectedina en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico cuando los pacientes progresan tras el tratamiento de primera línea con un régimen basado en platino en Estados Unidos y servirá de ensayo de registro en Europa y otros territorios fuera de Estados Unidos.

De la misma forma, continúa de manera satisfactoria el reclutamiento del estudio de nuestro socio Jazz Pharmaceuticals de fase III IMforte que evalúa Zepzelca® en combinación con un inhibidor de PD-L1 en cáncer de pulmón de células pequeñas. Este estudio patrocinado por Roche y cofinanciado por Jazz, medirá la supervivencia libre de progresión y los beneficios generales de supervivencia de Zepzelca® y atezolizumab administrados en combinación en comparación con atezolizumab sólo. Esta investigación colaborativa proporcionará información sobre una opción terapéutica potencialmente nueva para el cáncer de pulmón de células pequeñas en el entorno de primera línea de tratamiento. Nuestro socio estima que el reclutamiento acabará a finales de 2023.

En relación con esta indicación, es importante destacar también que ha finalizado la recogida de datos del estudio retrospectivo en Francia en el que se incluyen pacientes que han recibido lurbinectedina como parte del "ATU nominative" (autorización de uso nominativo) denominado también "French Early Access Program" para describir las características

clínicas y demográficas de estos pacientes evaluando supervivencia global, supervivencia libre de progresión en vida real etc. Este estudio está liderado por los grupos nacionales Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique y el Groupe Français de Pneumo-Cancérologie siendo el investigador principal el Profesor Nicolas Girard del Institut Curie (Paris). Se está a la espera del análisis de los datos recogidos.

Estudios de Zepzelca (lurbinectedina) en combinación

A lo largo de 2022, ha continuado el reclutamiento en los estudios de fase I en combinación con irinotecan, pembrolizumab y atezolizumab según el plan previsto.

En concreto, el estudio de combinación con irinotecan continúa en la fase de expansión en cáncer de pulmón microcitico, sarcoma sinovial y tumores neuroendocrinos según el plan previsto.

Estudio de fase I en China

Este estudio clínico que se está realizando por nuestro socio en China Luye Pharma, fue diseñado para conocer la dosis de Zepzelca en pacientes chinos, ya ha finalizado la fase de reclutamiento de pacientes y se encuentra en fase de seguimiento.

B) Ecubectedina (PM14)

El primer ensayo clínico de fase I/II de ecubectedin ha alcanzado la dosis óptima para la administración en pacientes con tumores sólidos avanzados. Actualmente se encuentra reclutando en fase II de expansión, en un ensayo Basket donde se tratan diferentes tipos tumorales.

Estudios en Combinación

El estudio de fase I/II de este compuesto en combinación con irinotecan continúa reclutando pacientes de manera satisfactoria. También el estudio de fase Ib en combinación con atezolizumab continua de manera satisfactoria el reclutamiento de pacientes.

C) PM54

Se ha presentado a las agencias reguladoras este nuevo compuesto que estimamos que inicie la fase clínica en el primer trimestre de 2023.

D) Virología: Plitidepsina

Plitidepsina

El estudio NEPTUNO de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado para determinar la eficacia y seguridad de dos niveles de dosis de plitidepsina diferentes frente al control en pacientes adultos que requieren hospitalización para el tratamiento de la infección moderada por COVID 19, continuó activo en 2022. No obstante, en febrero de 2023, fue cerrado por la compañía ante la falta de pacientes para el reclutamiento del estudio debido a la evolución de la pandemia. A pesar de una muestra insuficiente de pacientes, un análisis preliminar sugiere una tendencia positiva demostrando la potente actividad del fármaco

Adicionalmente, en los últimos días de septiembre, se ha presentado a las autoridades regulatorias en España (AEMPS y Comité Ético) el estudio clínico NEREIDA de fase II, multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado, en canasta y pragmático para determinar la eficacia y seguridad de la plitidepsina en comparación con el control en pacientes adultos inmunodeprimidos con COVID-19 sintomática que necesitan asistencia hospitalaria.

2.- Segmento de RNA de interferencia: Sylentis

Durante 2022 se ha continuado con el desarrollo clínico del tivanisirán para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. Se están llevando a cabo dos estudios de fase III en Estados Unidos con Tivanisiran. El primer estudio de fase III en pacientes con Enfermedad de Ojo Seco asociado a la enfermedad autoinmune Síndrome de Sjögren participan más de 30 hospitales en Estados Unidos y se van a reclutar 200 pacientes. Se trata de un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con un grupo placebo, cuyos objetivos primario y secundario son, respectivamente, evaluar la eficacia (signos y

síntomas) y la seguridad de tivanisirán en pacientes con la enfermedad de ojo seco, asociada al Síndrome de Sjögren. En cuanto al segundo ensayo de fase III, llamado FYDES, es un estudio multicéntrico, aleatorizado (2:1), de doble ciego en el que 300 pacientes con ojo seco de leve a severo recibirán tivanisirán o la solución oftálmica del vehículo durante 360 días consecutivos. El estudio cuenta con 26 centros activos en EEUU. El objetivo principal es evaluar la seguridad por eventos adversos oculares y no oculares. El estudio ha completado el reclutamiento de todos los pacientes en el mes de octubre de 2022 y se continúa el tratamiento hasta completar los 360 días del último paciente.

Adicionalmente, respecto al compuesto SYL1801 para el tratamiento y/o prevención de la neovascularización coroidea, causa común de enfermedades de la retina, como Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) o retinopatía diabética completó el ensayo clínico de Fase I en voluntarios sanos mostrando un excelente perfil de seguridad y tolerancia ocular. Este compuesto, SYL1801, ha iniciado un estudio clínico de fase III en 3 países de Europa (República Checa, Polonia y Eslovaquia) en 90 pacientes con DMAE. Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado, de doble enmascarado en el que se comparará la seguridad, la tolerabilidad y el efecto de diferentes dosis de SYL1801 en pacientes sin tratamiento previo con DMAE neovascular. El primer paciente se reclutó en diciembre el 2022.

La compañía continúa trabajando en nuevos candidatos basados en la tecnología del RNAi, empleando el software SirFINDER 2.0 propiedad de Sylentis, para el tratamiento tópico de enfermedades raras de retina. Respecto a estos nuevos candidatos se continúa analizado la eficacia en modelos preclínicos para diferentes patologías de la retina.

BALANCE CONSOLIDADO	31/12/22	31/12/21
<i>(Miles de Euros)</i>		
ACTIVO		
Activos no corrientes		
Inmovilizado material	31.163	26.961
Inversiones inmobiliarias	845	845
Activos intangibles	2.589	3.233
Derechos de uso sobre activos en arrendamiento	3.552	3.644
Activos financieros	49.398	10.722
Activos por impuestos diferidos	30.529	27.750
	118.076	73.155
Activos corrientes		
Existencias	27.746	10.536
Cuentas comerciales a cobrar	29.328	50.908
Activos financieros a coste amortizado	32.607	88.532
Otros activos	35.689	31.907
Efectivo y equivalentes de efectivo	149.813	113.348
	275.183	295.231
TOTAL ACTIVO	393.259	368.386

BALANCE CONSOLIDADO	31/12/22	31/12/21
<i>(Miles de Euros)</i>		
PATRIMONIO NETO		
Capital social	11.013	11.013
Prima de emisión	71.278	71.278
Acciones propias	(15.865)	(25.679)
Reservas por revalorización y otras reservas	19	19
Ganancias acumuladas y otras reservas	156.512	121.287
Total capital y reservas atribuibles a los accionistas de la sociedad dominante	222.957	177.918
TOTAL PATRIMONIO NETO	222.957	177.918
PASIVO		
Pasivos no corrientes		
Deuda financiera	25.883	33.386
Deuda por arrendamientos	2.014	1.916
Ingresos diferidos	44.899	68.634
Otros pasivos	186	186
	72.982	104.122
Pasivos corrientes		
Proveedores y otras cuentas a pagar	29.959	29.269
Deuda financiera	13.125	12.212
Deuda por arrendamientos	1.608	1.819
Remuneraciones pendientes de pago	8.603	7.546
Ingresos diferidos	24.666	29.667
Otros pasivos	19.359	5.833
	97.320	86.346
TOTAL PASIVOS	170.302	190.468
TOTAL PATRIMONIO NETO Y PASIVOS	393.259	368.386

CUENTA DE RESULTADOS CONSOLIDADA

<i>Miles de euros</i>	31/12/22	31/12/21
Ingresos ordinarios procedentes de contratos con clientes:		
Venta de producto	105.736	123.821
Acuerdos de licencia y desarrollo	40.169	64.787
Royalties	50.254	40.996
Prestación de servicios	184	227
	196.343	229.831
Coste de ventas	(13.639)	(16.437)
Resultado bruto	182.704	213.394
Gastos de comercialización	(24.219)	(22.368)
Gastos de administración	(19.022)	(17.371)
Gastos de I + D	(83.449)	(72.171)
Resultado neto por deterioro de valor sobre activos financieros	(364)	96
Otros gastos de explotación	(15.180)	(10.928)
Otras ganancias /(pérdidas) - netas	3.601	1.794
Resultado de explotación	44.071	92.446
Resultado financiero neto	(281)	2.682
Resultado antes de impuestos	43.790	95.128
Impuesto sobre las ganancias	5.566	(2.270)
Resultado del periodo	49.356	92.858

ESTADO DE FLUJOS DE EFECTIVO CONSOLIDADO		31/12/2022
(Miles de Euros)		
Resultado antes de impuestos:		43.790
<i>Resultado antes de impuestos de actividades continuadas</i>		<i>43.790</i>
Ajustes por:		21.532
Amortización		5.900
Variación de provisiones		15.083
Correcciones valorativas por deterioro de inmovilizado		1.483
Ingresos Financieros		(875)
Gastos Financieros		2.376
Resultados en la venta de inmovilizado		(11)
Pagos basados en acciones		393
Ingresos diferidos - subvenciones		313
Diferencias de tipos de cambio		(3.108)
Otros ajustes al resultado operaciones interrumpidas		(22)
Cambios en el capital corriente		(28.220)
Existencias		(17.210)
Clientes y deudores		21.612
Otros activos y pasivos		(5.362)
Proveedores y otros saldos acreedores		1.786
Partidas diferidas o de periodificación		(29.046)
Otros flujos de efectivo de las actividades de explotación:		1.219
Pagos de intereses		(2.376)
Cobros de intereses		875
Cobros/(pagos) por impuesto sobre beneficios		2.720
TOTAL FLUJO DE CAJA NETO POR ACTIVIDADES DE EXPLOTACION		38.321
Pagos por inversiones:		(228.051)
Inmovilizado material, intangible e inversiones inmobiliarias		(8.852)
Otros activos financieros		(219.199)
Cobros por desinversiones:		238.929
Inmovilizado material, intangible e inversiones inmobiliarias		11
Otros activos		238.918
TOTAL FLUJO DE CAJA NETO POR INVERSIONES		10.878
Cobros y (pagos) por instrumentos de patrimonio:		7.049
Adquisición		(50.178)
Enajenación		57.227
Cobros y (pagos) por instrumentos de pasivo financiero:		(8.658)
Préstamos recibidos		1.543
Devolución y amortización de préstamos		(10.201)
Pagos por dividendos y remuneraciones de otros instrumentos de patrimonio		(11.761)
TOTAL FLUJO DE CAJA NETO POR FINANCIACION		(13.370)
EFECTO DE LAS VARIACIONES DEL TIPO DE CAMBIO		636
FLUJOS TOTALES DE CAJA NETOS DEL PERIODO		36.465
Efectivo y equivalentes al inicio del período		113.348
EFECTIVO Y EQUIVALENTES DE EFECTIVO AL FINAL DEL PERIODO		149.813

ANEXO I: Medidas Alternativas del Rendimiento

En la elaboración de la información financiera, el Consejo de Administración de Pharma Mar ha adoptado una serie de Medidas Alternativas de Rendimiento (“MAR” por sus siglas en español, “APM” por sus siglas en inglés), con el objetivo de conseguir un mayor entendimiento de la evolución del negocio.

Las MAR son indicadores importantes para los usuarios de la información, así como para la toma de decisiones operativas y estratégicas de la Compañía. Su propósito consiste en evaluar el rendimiento financiero, flujos de efectivo y/o situación financiera de la Compañía a través de períodos comparables.

EBITDA (“Earnings Before Interest, Taxes, Depreciation and Amortization”)

El EBITDA o Resultado bruto de explotación incluye todos los ingresos y gastos excepto amortizaciones, provisiones, resultados financieros y gasto por impuestos; siendo la base de cálculo el saldo en la Cuenta de Pérdidas y ganancias de cada una de dichas partidas.

Los componentes y la base de cálculo de esta MAR son las siguientes partidas de la cuenta de Pérdidas y Ganancias: Resultado Neto - Impuesto sobre las ganancias - Resultado Financiero neto + Depreciación y Amortización.

Esta MAR refleja la rentabilidad operativa de la Compañía, ya que mide el resultado de explotación antes de deducir los intereses, los impuestos, deterioros y amortizaciones.

Posición de Caja/(Deuda) Neta

La Caja Neta es la tesorería, tanto corriente como no corriente, que quedaría disponible para la Sociedad una vez descontada el total de la deuda financiera tanto corriente como no corriente.

Los componentes y la base de cálculo de esta MAR son las siguientes partidas del Balance: Efectivo y Equivalentes de efectivo + Activos financieros a coste amortizado (corrientes) + Activos financieros (no corrientes) – Deuda financiera (no corriente) – Deuda financiera (corriente); siendo la base de cálculo el saldo en el Balance de cada una de dichas partidas.

Esa MAR ayuda a determinar:

- (i) Posición de caja neta: indica la liquidez de la Compañía una vez se han deducido las obligaciones financieras. Refleja la parte de efectivo que queda disponible para destinar al desarrollo de la actividad de la Compañía, el colchón de liquidez;
- (ii) Posición de deuda neta: indica el nivel de endeudamiento de la Compañía una vez deducido el efectivo y equivalentes del efectivo disponibles, y por tanto refleja que, parte de la actividad de la Compañía, se encuentra financiada con recursos externos.

ANEXO II: Glosario

Con el objetivo de mejorar la calidad de la información y para un mejor y correcto entendimiento por parte del usuario de dicha información, a continuación definimos una serie de términos utilizados por la Compañía.

Ingresos

Hace referencia al importe neto de la cifra de negocios consolidado. Se calcula como la suma de:

- (i) los ingresos recurrentes (ventas netas del segmento de oncología, y las regalías/royalties de oncología),
- (ii) los ingresos no recurrentes (acuerdos de licencia de oncología y otros).

Ingresos recurrentes

Este epígrafe incluye:

- (i) las ventas netas del segmento de oncología, una vez deducidos los importes correspondientes a devoluciones, descuentos y rappels sobre ventas
- (ii) las regalías o *royalties* recibidos de las ventas realizadas por nuestros socios en sus respectivos territorios.

Ingresos no recurrentes

Este epígrafe incluye aquellos ingresos que proceden de los acuerdos de licencia, principalmente en oncología, percibiéndose o imputándose como ingresos en la cuenta de resultados de forma irregular en el tiempo, como pueden ser los pagos iniciales (*"up front"*) o cuando sucede el cumplimiento de algún hito (*"milestone"*)—bien clínico, regulatorio o comercial— contemplado en el acuerdo.

Ventas del segmento oncología

Ingreso recurrente que incluye:

- (i) las ventas netas de productos terminados de Pharma Mar, ya sean ventas comerciales o ventas en uso compasivo (*"early access"*)
- (ii) las ventas netas de materia prima.

Regalías (*"Royalties"*)

Ingreso recurrente que incluye las regalías correspondientes a las ventas de:

- (i) Yondelis por parte de nuestros socios fuera de los territorios en los que Pharma Mar tiene su red de ventas
- (ii) Zepzelca que realizan nuestros socios fuera de los territorios en los que Pharma Mar tiene su red de ventas