

# INFORME VALORACIÓN



ENERO 2021

LURBINO, QUIQUW, HERVELLA

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. Antecedentes .....	4
1.2. Objetivo .....	4
1.3. Contenido .....	4
1.4. Suposiciones .....	5
1.5. Disclaimers .....	6
1.6. Acrónimos .....	6
2. FASES DE ESTUDIO DE UN MEDICAMENTO .....	8
3. CALENDARIO DE EVENTOS 2021 .....	11
4. ONCOLOGÍA: LURBINECTEDINA .....	13
4.1. Ensayos de Pharmamar con Lurbinectedina .....	13
4.2. Cáncer de pulmón en el mundo .....	14
4.3. Tratamiento de primera línea y ensayo Caspian .....	17
4.4. Tratamiento de segunda línea y ensayo Basket .....	18
4.4.1. Evolución histórica de los ensayos hasta su aprobación .....	23
4.5. Ingresos estimados de lurbinectedina en monoterapia para SCLC en 2ª línea .....	26
4.5.1. EEUU .....	26
4.5.2. Europa entorno EMA .....	29
4.5.3. Japón .....	34
4.5.4. Canadá .....	36
4.5.5. Australia, Nueva Zelanda y sudeste asiático .....	37
4.5.6. Suiza .....	41
4.5.7. Israel, Jordania, Cisjordania y Líbano .....	42
4.5.8. Sudáfrica, Namibia y Botsuana .....	43
4.5.9. Rusia y ex-repúblicas soviéticas .....	44
4.5.10. Turquía .....	45
4.5.11. Corea .....	46
4.5.12. China .....	47
4.5.13. Oriente Medio y Norte de África .....	48
4.5.14. América Latina .....	50
4.5.15. Resto del Mundo .....	53
4.6. Riesgos de lurbinectedina .....	54
4.6.1. Comerciales .....	54
4.6.2. Patente .....	54
4.6.3. Riesgo asociado al medicamento .....	54
4.6.4. Riesgo tipo de cambio .....	55
4.6.5. Riesgo país .....	56
4.6.6. Riesgo asociado al distribuidor elegido para la comercialización .....	56
4.6.7. Riesgo crediticio .....	56
4.7. Otros ensayos de lurbinectedina para SCLC en 2ª línea distintos a Basket .....	58
4.8. Lurbinectedina: posibilidades y ensayos para SCLC en primera línea .....	59

4.8.1. Lurbinectedina con platino .....	60
4.8.2. Lurbinectedina con inmunoterapia .....	60
4.9. Lurbinectedina para otros tumores.....	62
4.9.1. Mesotelioma pleural maligno.....	62
4.9.2. Cáncer de mama BRCA1-2.....	63
4.9.3. Endometrio .....	63
4.9.4. Carcinoma de sitio primario desconocido.....	65
4.9.5. Carcinoma de vías biliares .....	65
4.9.6. Tumor de Células Germinales (TCG).....	66
4.9.7. Sarcoma de Ewing.....	66
4.9.8. Sarcomas de tejidos blandos .....	66
4.9.9. Cáncer de cabeza y cuello .....	67
4.9.10. Glioblastoma.....	67
4.9.11. Carcinoma de ovario .....	68
4.9.12. Carcinoma gástrico .....	68
4.9.13. Tumor neuroendocrino gastro-entero-pancreático.....	69
4.9.14. Cáncer de cuello uterino .....	70
4.9.15. Leucemia linfocítica crónica (LLC) .....	70
4.9.16. Consideraciones finales de perspectivas de Lurbinectedina para otros tumores.....	70
4.10. Licencias lurbinectedina.....	73
4.10.1 Acuerdos de licencia .....	73
4.10.2. Cobros de licencia .....	74
4.10.3. Imputación del ingreso en cuentas PyG .....	75
4.11. Valoración .....	77
4.11.1. Valoración patrimonial .....	77
4.11.2. Valoración de mercado en ESCENARIO 1: realidad actual .....	80
4.11.3. Valoración de mercado en ESCENARIO 2: aprobaciones estimadas con Fase III en EMA	81
4.11.4. Valoración de mercado en ESCENARIO 3: aprobaciones estimadas sin Fase III en EMA	82
4.11.5. Resumen de valoraciones .....	83
5. APLIDIN .....	84
6. YONDELIS.....	85
7. OTROS COMPUESTOS ANTITUMORALES .....	86
8. OFTALMOLOGÍA (Sylentis).....	87
9. COMPUESTOS CONJUGADOS .....	88
10. VIROLOGÍA.....	89
11. SECCIÓN DIAGNÓSTICA (Genómica) .....	90
12. OTRAS ACTIVIDADES DE LA EMPRESA .....	91
13. BIBLIOGRAFÍA.....	92

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Antecedentes

Desde hace un tiempo la cotización de Pharmamar ha estado sometida a múltiples vaivenes y continuamente aparecen informaciones contradictorias en relación a la sociedad y a sus productos en particular.

Ante esta situación y la inquietud generada en las personas que nos encontramos inmersos en este proyecto, el usuario "Hervella" del foro PC BOLSA decide ir un paso hacia adelante y se pone en contacto con los usuarios "Lurbino" y "Quiquw" del mismo foro de bolsa, planteándoles la necesidad de realizar un estudio de la valoración de la empresa. Dichos usuarios aceptan el reto y se disponen a compartir con todos los usuarios del foro PC BOLSA la información que resulte interesante para la elaboración del presente informe. Tras un arduo trabajo de recopilación y de ordenación de toda esta información, se obtuvo el presente informe.

### 1.2. Objetivo

Nuestro objetivo es que todos tengamos una información lo más fiable posible de la empresa y que conozcamos cómo le pueden influir los distintos acontecimientos posibles.

Sin ánimo de lucro y para que todo el mundo tenga acceso a esta información de Pharmamar, pretendemos poner el presente informe a disposición de todos los usuarios del foro PC BOLSA.

### 1.3. Contenido

En el presente informe, hemos intentado hacer este estudio con un lenguaje lo más fácil posible, para que pueda ser accesible a la gran mayoría de la gente.

En una primera fase del informe [FASE 1], que constituye la versión 1.0 del documento, hemos decidido empezar a analizar lo que consideramos más inmediato y que puede llegar a ser la base de la empresa en un futuro próximo. Por ello, hemos iniciado nuestro estudio por la lurbinectedina, PM01183 o Zepzelca, nombres que se aplican al mismo compuesto marino de Pharmamar.

En fases posteriores del estudio, nos centraremos en los siguientes compuestos de la cartera de productos de Pharmamar:

- 1 [FASE 2] El análisis de Aplidin, no porque sea el compuesto más importante de la cartera de productos de la empresa (sigue siendo Yondelis), sino porque sobre este compuesto existe una mayor incertidumbre y, por tanto, nos pareció más importante intentar dar algo de certidumbre a todo lo relativo a este compuesto.
- 2 [FASE 3] El compuesto Yondelis, trabectedin o ET743. A día de hoy es la principal fuente de ingresos de la empresa y es el principal responsable de que la empresa siga existiendo. Este compuesto sigue siendo un activo capital de la empresa, aunque esperamos que reduzca bastante dicha importancia en los próximos años, no porque haya un temor en su mercado potencial, sino porque es presumible que la carga de los ingresos de la empresa se reparta entre otros nuevos fármacos de Pharmamar que vayan saliendo al mercado.
- 3 [FASE 4] El resto de compuestos de oncología como plocabulina, PM14, Elipsidesina u otros fármacos que conozcamos.
- 4 [FASE 5] La rama de la empresa dedicada a oftalmología, que corre a cargo de la filial Sylentis. Y en particular, en los compuestos tivanisiran, Bamosiran, Syl1801, los compuestos relativos a alergias oculares y otros posibles que pudieran ir surgiendo.
- 5 [FASE 6] Los compuestos conjugados, en especial los tres ya existentes MI130110, MI180021 Y MI130004. También intentaremos profundizar sobre otros compuestos conjugados que se pudieran estar investigando.
- 6 [FASE 7] La sección de virología, además de la contribución de la FASE 2, un departamento de reciente creación y sobre el que se tienen muchas esperanzas. Con la aparición de la pandemia del Covid y sabiendo de que los compuestos en stock que tiene la empresa tienen un alto potencial como antivirales, ya que donde se han desarrollado esas especies es en el mar y en dicho medio es la parte del mundo donde más virus existen, y los compuestos en particular, son compuestos con ningún sistema autoinmune o muy deficiente, ya que son especies muy simples y, por tanto, han tenido que desarrollar un mecanismo

de defensa. Como se ha podido comprobar con Aplidin y su aplicación para los virus ARN monocatenarios positivos o negativos.

- 7 [FASE 8] Después nos centraremos en la parte de la empresa relativa a los test de diagnóstico, que está llevado a cabo por la filial Genómica.
- 8 [FASE 9] Reseña a un compuesto que se le ha encontrado una utilidad como regenerador de la dentina y a otros compuestos que también se han usado para otras ramas distintas a las que desarrolla la empresa.

#### 1.4. Suposiciones

A lo largo de la elaboración del presente informe, nos hemos visto limitados en la obtención de datos y ante esa circunstancia, nos ha obligado a tomar ciertas suposiciones para poder proseguir con el estudio, aunque en nuestro ánimo no está el que esas suposiciones alteren el resultado del estudio. Dichas suposiciones las iremos utilizando según sea necesario en el estudio, pero en este apartado se centralizan todas con el objetivo de poder gestionar los cambios de forma más eficiente y de visualizar todos los supuestos conjuntamente, para valorar la probabilidad de certeza que tiene la valoración calculada de Pharmamar:

- S1. Estimamos, de forma conservadora, que el PER medio del sector farmacéutico en España es igual a 20.
- S2. Fechas de aprobación de Zepzelca en distintas geografías:
  - S2.1. Las fechas de aprobación de Zepzelca en distintas geografías del mundo son estimaciones personales basadas en estado de los ensayos y hechos pasados (Yondelis), pero en realidad estas fechas podrían ser anteriores o posteriores a las expuestas en el informe. Una vez se concreten las fechas definitivas, el presente informe se irá actualizando conforme a ellas.
  - S2.2. Se ha supuesto que existe una diferencia de 100 días entre la fecha de aprobación de Zepzelca en una geografía y la fecha de comienzo de las ventas del producto en dicha geografía. Este periodo es empleado en la negociación de la empresa para la obtención de precio de retorno en la geografía particular y para la presentación del producto.
- S3. Previsiones de ingresos recurrentes:
  - S3.1. Suponemos de forma conservadora unos ingresos constantes de 80M€ anuales por Yondelis.
  - S3.2. Hasta la fecha prevista de aprobación de Zepzelca en Europa, que se ha estimado que sea en la mitad del año 2022, suponemos de forma conservadora unos ingresos constantes de 30M€ anuales por uso compasivo de Zepzelca en Europa.
  - S3.3. Se ha estimado que el ingreso por ventas de materia prima (Zepzelca) a socios de Pharmamar en las distintas geografías constituye un 4% de las ventas generadas por el propio tratamiento a los hospitales. Este dato se ha contrastado con el caso del compuesto Yondelis en los ejercicios pasados y también en el compuesto Zepzelca en el 3T de 2020. Aun así, hemos sido tremendamente conservadores, pues el porcentaje que obtenemos de estos datos históricos es bastante superior al 4%, pero preferimos ser conservadores.
- S4. Ingresos por pagos extraordinarios por licencias:
  - S4.1. Para valorar de forma contable los ingresos recibidos por pagos extraordinarios de sus socios por hitos, como por ejemplo la aprobación de Zepzelca en una determinada geografía, se ha decidido imputar dichas cantidades extraordinarias a lo largo de la vida media de un producto, que se ha supuesto que es de 15 años.
  - S4.2. Alguno de los pagos extraordinarios que recibirá la empresa por parte de sus socios debido a hitos como aprobación/comercialización de Zepzelca en distintas geografías no se conocen, pero se han estimado en base al volumen de cada zona geográfica.
  - S4.3. En cuanto a la imputación de los pagos recibidos por Jazz Pharmaceuticals debido a la aprobación de Zepzelca en USA (269,5M€), hasta el 3T2020 se habían imputado 127,8M€ y quedan pendientes por imputar 141,7M€. En base a las últimas cuentas trimestrales de la empresa y según la normativa NIIF 15, se va a proceder a una imputación trimestral constante en torno a 16M€.
  - S4.4. El pago extraordinario de Jazz Pharmaceuticals debido a la aprobación final de Zepzelca en USA (150 millones de dólares, que en euros serán aproximadamente 122M€, cantidad sujeta a la cotización del dólar/euro de la fecha del pago) se ha estimado que se producirá en torno al verano de 2021. Este pago extraordinario se irá añadiendo a los flujos de ingresos diferidos y no diferidos, manteniendo una imputación trimestral por licencias en torno a los 16M€.
- S5. Gastos anuales de la empresa:
  - S5.1. En 4T2020 se ha supuesto un gasto de 35M€ en la empresa (alto, para ser conservador), de modo que el gasto anual ascendería a 125M€.

- S5.2. Durante 2021 supondremos unos gastos anuales de 140M€ (40M€ en 1T, 35M€ en 2T, 35M€ en 3T y 30M€ en 4T), en base principalmente a los ensayos pendientes en la empresa, que constituyen la partida más grande dentro de los gastos de la empresa.
- S5.3. A partir de 2022, se suponen unos gastos anuales de 160M€, 40M€ por trimestre.
- S6. Número de pacientes objetivo:
  - S6.0. Dentro del cáncer de pulmón, tenemos un subtipo que representa el 13% de todos los cánceres de pulmón, el cáncer de pulmón de célula pequeña o cáncer de pulmón microcítico. que es el subtipo para el que se aplica el compuesto lurbinectedina de Pharmamar.
  - S6.1. Dado que nuestro propósito es ser lo más prudentes posible en las previsiones de uso de Lurbinectedina para el cáncer de pulmón de células pequeñas, se considera que todos los pacientes en primera línea se van a someter al tratamiento que mejores resultados han obtenido hasta la fecha, que es el tratamiento que marcó el proyecto Caspian, que analizaba la combinación de carboplatino o cisplatino + etopósido + Durvalumab.
  - S6.2. El 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas pasan a segunda línea de tratamiento (escenario pesimista de número de pacientes).
  - S6.3. El 75% de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas pasan a segunda línea de tratamiento (escenario optimista de número de pacientes).
  - S6.4. El ritmo de incremento de pacientes es constante en el tiempo (mensualmente).
  - S6.5. Para uso de Lurbinectedina, en los pacientes resistentes, los hemos estimado completamente (100%) ya que para estos pacientes no existe otro tratamiento aprobado.
  - S6.6. Para uso de Lurbinectedina, estimamos un 75% del mercado de los pacientes sensibles y resistentes con más de 90 y menos de 180 días de quimioterapia ( $90 < \text{CFTI} < 180$ ), ya que los oncólogos no les gusta el tratamiento existente en segunda línea (Topotecan) y también es la recomendación que la FDA ha reflejado en su guía de referencia la NCC.
  - S6.7. Para uso de Lurbinectedina, estimamos un 40% del mercado de los pacientes sensibles y resistentes con más de 180 días de quimioterapia ( $\text{CFTI} > 180$ ). En este caso la recomendación habitual era de repetir quimioterapia con platino, pero tras el poster presentado en el Congreso médico de ESMO, el tratamiento con lurbinectedina da mejores resultados que repetir con platino.
  - S6.8. Cada paciente recibe un vial cada 21 días, por tanto, todos los pacientes recibirán 2 viales durante 1 mes y 1 vial durante el mes siguiente y así sucesivamente.

### 1.5. Disclaimers

1. El resultado del presente estudio no pretende influir en la decisión de compra, venta o mantener su posición en Pharmamar.
2. El presente informe es un acto sin ánimo de lucro, que surge de unas necesidades que hemos detectado nosotros mismos (falta de información sobre la empresa), pero como dijimos antes sin ánimo de influir en nadie.
3. Las cifras futuras presentadas en este informe son cifras estimadas y aproximadas, es decir, se han tenido en cuenta sobre todo los grandes números, que son los que afectan principalmente a ventas, ingresos, valoraciones, y es posible que pequeños números se hayan obviado en ocasiones o se hayan realizado aproximaciones o redondeos en otras ocasiones. En cualquier caso, el principal criterio que se ha utilizado a la hora de realizar distintas estimaciones del informe ha sido el de ser conservadores, a pesar de correr el riesgo de quedarnos cortos en alguna de las cifras estimadas.
4. El presente estudio se ha realizado teniendo en cuenta las condiciones actuales de mercado, tanto en número de pacientes, como en función de los fármacos que hay actualmente aprobados. Cualquier variación en alguno de esos supuestos, alteraría el resultado de dicho informe.

### 1.6. Acrónimos

- AEMPS: Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- ASCO (American Society of Clinical Oncology): Congreso médico de cáncer más importante del mundo.
- BPA: Beneficio por acción, que se calcula como los beneficios obtenidos dividido por el número de acciones de la empresa.
- CNMV: Comisión Nacional del Mercado de Valores.

- CTFI (Chemotherapy free Interval): Intervalo libre de quimioterapia para un paciente.
- DLT: toxicidad limitante de la dosis de un medicamento.
- EMA (European Medicines Agency): Regulador de estudios médicos europeo.
- FDA (Food and Drug Administrator): Regulador de estudios médicos estadounidense.
- IA: Evaluación del investigador.
- IC: intervalo de confianza.
- IRC: Comité de Revisión Independiente.
- JCI (Joint Comission International), considerado el estándar de oro en atención médica y seguridad del paciente.
- NCCN: Es la guía de referencia que marca las pautas de práctica clínica en Oncología en EEUU, y sirve de referencia para el resto de oncólogos del mundo.
- NR: no alcanzado.
- Objetivos ensayos:
  - DOR: Duración media de la respuesta en número de meses.
  - MTD: Dosis máxima tolerada de un medicamento
  - OS: Supervivencia general media, medida en meses
  - SD: Tasa de pacientes con enfermedad estable
  - SLP: Supervivencia libre de progresión de la enfermedad, medida en meses
  - TRO: Tasa de pacientes con respuesta positiva al fármaco. La respuesta puede ser parcial o total.
- PER (Price Earning Ratio): Ratio financiero que mide el número de veces que el precio de una acción está sobre sus beneficios. Trata de medir expectativas futuras.
- PWBCs: glóbulos blancos periféricos.
- RD: dosis recomendada de un medicamento.
- SCLC (Small Cell Lung Cancer): Cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de pulmón microcítico.
  - LS-SCLC: Cáncer de pulmón de células pequeñas localizado.
  - SC-SCLC: Cáncer de pulmón de células pequeñas avanzado.
- TGA (Therapeutic Goods Administration). Agencia reguladora de Australia.

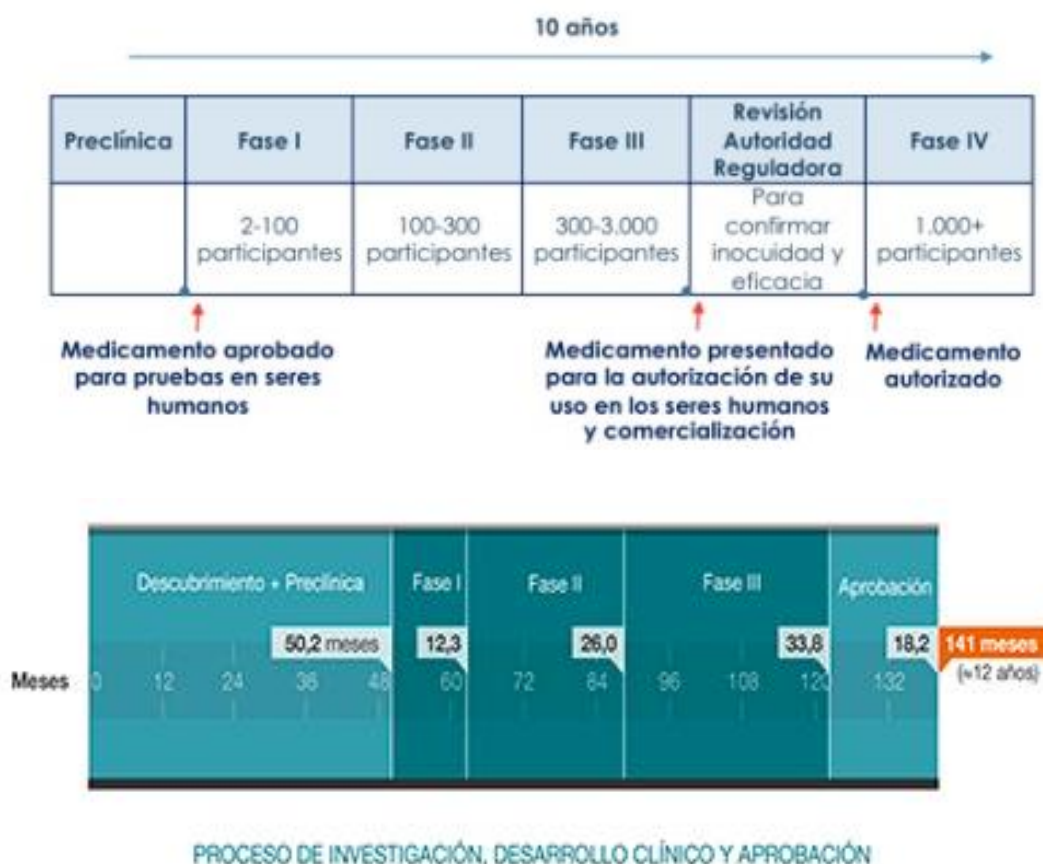


## 2. FASES DE ESTUDIO DE UN MEDICAMENTO

Los medicamentos, a diferencia de otros productos, están sujetos a unos procesos muy largos de maduración antes de su comercialización, y al mismo tiempo están sometidos a un gran control regulatorio por parte de las agencias de los distintos países. Por esta razón, los medicamentos están sometidos a unos plazos muy largos antes de su comercialización, para poder rentabilizar las inversiones realizadas por parte de las empresas propietarias, siempre y cuando obtengan el ansiado acuerdo para su comercialización.

Como hemos comentado, el proceso de maduración de un medicamento es muy largo, y por ello es muy importante realizar un enfoque correcto del diseño del estudio, porque en función de ello podrá obtenerse o no un resultado positivo para su comercialización. Además del adecuado diseño de este periodo, es fundamental seleccionar los fármacos adecuados a experimentar y las enfermedades a tratar, para minimizar lo más posible el fracaso de todo el proceso.

A continuación, procedemos a describir cada una de las fases necesarias para el estudio de un medicamento.



### FASE PRECLÍNICA

- En esta fase se realizan pruebas en laboratorio con todos los compuestos que tiene una empresa, y en función de los resultados se seleccionarán los que tienen mayores posibilidades de comercialización, teniendo en cuenta la eficacia en las distintas enfermedades que se pueden tratar, y dentro de ella los distintos subtipos que existen. Esta es la parte más complicada y la que va a tener una mayor influencia sobre el resultado del fármaco, ya que una mala modificación del compuesto base, o una mala elección del compuesto o de la utilidad donde se utilizará puede ser el desencadenante de que el resultado final no sea el óptimo. La duración de esta fase suele ser aproximadamente 50 meses, es la fase más larga en el estudio de un medicamento y donde los fármacos sufren más variaciones, ya que se van modificando hasta obtener el resultado esperado para el paso a la siguiente.



## FASES CLÍNICAS

- Fase 1. Esta fase sirve para demostrar que el fármaco es seguro. Por lo general, es el punto de inicio en el que por primera vez se prueba el fármaco en un ser humano. Normalmente en esta primera fase se implica a muy pocos participantes, entre 2 y 100 personas aproximadamente y se realizan mayoritariamente con pacientes enfermos, pero excluyendo los más graves o con un riesgo añadido. En esta fase se analiza la seguridad del fármaco y es donde se busca la dosis óptima y la dosis máxima del fármaco. Hay veces que se hace una fase 1b, donde aparte de buscar la dosis óptima y la máxima, se busca analizar la efectividad del fármaco en la dosis óptima. Esta fase suele durar normalmente entre 1 y 3 años dependiendo del ritmo de reclutamiento, de la forma como se reclutan y si hay estudio tras la obtención de la dosis óptima.
- Fase 2. En esta fase se analiza la efectividad del fármaco, en base a cómo reaccionan los pacientes. Dicha efectividad se mide a través de unas variables standard para poder comparar con los resultados de otros fármacos que están comercializándose. Últimamente se están añadiendo muchas más variables que miden la toxicidad, por las nuevas exigencias de las agencias reguladoras, que ahora son más estrictas con la toxicidad. Las variables de referencia son: SD, TRO, SLP, DOR Y SG, más las que marque el regulador en toxicidad. En esta fase se suele probar en un número limitado de personas que padecen una enfermedad, entre 100 y 300 personas, y su duración suele ser de dos a cuatro años.
- Fase 3. Esta fase normalmente es la última fase antes de aprobación y se busca comparar la efectividad y toxicidad del fármaco en función de los fármacos aprobados hasta ese momento en el mercado. Normalmente se seleccionan los pacientes y se dividen en dos grupos. Grupo de referencia, que es el grupo que se le administrará el fármaco en cuestión a la dosis que se encontró como idónea. Y un segundo grupo donde se administrará el comparador al resto de pacientes, el comparador que se usará será el que decida el oncólogo encargado del ensayo en cada hospital. En función de eso se obtendrán los datos de las distintas variables y se verá si mejora, si esta mejora es significativa y si desarrolla más o menos efectos adversos relativos al medicamento y que grado de adversidad. También se analiza los pacientes que han tenido que suprimir la inoculación del fármaco, ya sea temporal o permanente. Esta fase dura entre tres y cinco años. Desde que se acaba el reclutamiento de los pacientes, deben pasar los tiempos que se han marcado en el ensayo, para ver los resultados. En general se toman datos en cada paso de tiempo hasta un límite. El fármaco se prueba en un número más elevado de participantes, que puede ir desde 300 hasta más de 3.000. Si los resultados obtenidos en esta fase son suficientes y positivos, las agencias reguladoras de medicamentos pueden conceder la autorización y comercialización del fármaco con indicaciones específicas.
- Fase 4. En esta fase examinan los efectos a largo plazo, una vez el fármaco ha sido comercializado. Pueden existir más de una fase 4 en función de la evolución del fármaco y de las distintas exigencias que vayan imponiendo las Agencias Reguladoras. Este tipo de estudios sirven para monitorizar la efectividad de la intervención, recoger información sobre posibles efectos adversos asociados con su uso generalizado o si ofrece beneficios adicionales.

## FASE BUROCRÁTICA

- En primer lugar, es necesario realizar la recolección de todos los datos del estudio y su organización para realizar un informe final, recogiendo todas las variables existentes que se registraron en el ensayo.
- En segundo lugar, es necesario realizar una constatación por pares de los resultados obtenidos en el estudio, para comprobar los datos por gente externa al estudio. Estos resultados se preparan para una presentación en Congreso o en revista científica.
- En tercer lugar, el ensayo médico se presenta para su aprobación comercial ante las agencias reguladoras de un determinado país o zona geográfica. Las distintas agencias regulatorias designan un comité de expertos, que fallará en un sentido u otro, y tras ese dictamen la agencia resolverá si autoriza o no el medicamento. El resultado de este dictamen, que suele depender mucho de la necesidad del medicamento y los resultados obtenidos, puede ser uno de los siguientes:
  - La resolución es positiva y el medicamento se aprueba para su comercialización.
  - En caso de que la resolución sea negativa, la empresa puede apelarla y de nuevo otro Comité la analiza y la vuelve a valorar, antes de que la Agencia decida definitivamente.
  - Por último, también puede producirse que la Agencia Reguladora solicite más información sobre el ensayo médico del compuesto presentado. Si ocurre esto, este proceso suele demorar de un año a tres o cuatro años adicionales ante de volver a su valoración final.

Esta fase tiene una duración media entre 12 y 18 meses, salvo exigencias de más información por las Agencias Reguladoras.

## **FASE PRE-COMERCIALIZACIÓN**

Esta fase tiene como resultado final la comercialización del medicamento en los hospitales correspondientes. La fase consiste principalmente en:

- La fijación del precio de reembolso del medicamento, que define el retorno de la inversión, y que obviamente debe cubrir los costes efectuados durante todo el ensayo por parte de la empresa y la parte alícuota de los ensayos fallidos. En algunos casos, hay países donde no se llega a fijar un precio de reembolso del medicamento, por no ponerse de acuerdo con la empresa y por tanto no se llega a comercializar el medicamento.
- La disponibilidad del medicamento en el mercado, que comprende:
  - El tiempo de fabricación del medicamento.
  - El tiempo en tener lista su red comercial, o en buscar a un licenciatario, en caso de no disponer, en los países en los que la empresa no tenga oficinas comerciales.

Es un plazo muy heterogéneo, y depende de los Estados en donde se realice la comercialización del medicamento, aunque normalmente debería durar entre tres y seis meses.

### 3. CALENDARIO DE EVENTOS 2021

A continuación, se muestran los principales eventos que tendrán lugar a lo largo del año 2021:

FECHA	EVENTO	SEGURO / ESTIMACIÓN
21-01-2021	Congreso virtual Sarcoma (Reino Unido)	SEGURO
28-01-2021	Presentación datos Ensayo Fase II de Lurbi + Irinotecan	ESTIMACIÓN
<b>28-01-2021</b>	<b>Conferencia Mundial de Cáncer Pulmón (Singapur)</b>	<b>SEGURO</b>
05-02-2021	Conferencia virtual de invierno para Cáncer Pulmón	SEGURO
05-02-2021	Presentación datos Fase I/II Ensayo Aplidin (Covid-19)	ESTIMACIÓN
08-02-2021	Aprobación AEMPS Inicio Fase III Ensayo Aplidin (Covid-19)	ESTIMACIÓN
16-02-2021	Post Mundial SEOM Cáncer Pulmón (España)	SEGURO
22-02-2021	Aprobación FDA Inicio Fase III Ensayo Aplidin (Covid-19)	ESTIMACIÓN
23-02-2021	Publicación datos Ensayo Fase III LSM04 (Leiomiosarcoma)	ESTIMACIÓN
24-02-2021	Congreso virtual Sarcoma BSG (Reino Unido)	SEGURO
25-02-2021	Presentación Resultados 2020	ESTIMACIÓN
01-03-2021	Congreso virtual Terapias Anticancerígenas dirigidas (Suiza)	SEGURO
08-03-2021	Presentación datos Atlantis	ESTIMACIÓN
12-03-2021	Actualización Tratamiento Oncológico: Cáncer Pulmón	SEGURO
15-03-2021	Congreso virtual Oncológico (España)	SEGURO
25-03-2021	Congreso virtual Pulmón (europeo)	SEGURO
25-03-2021	Presentación datos Ensayo Fase II de Yondelis frente Dacarbazina/Doxo	ESTIMACIÓN
25-03-2021	Presentación datos Ensayo Fase II de Yondelis / Olaparib	ESTIMACIÓN
09-04-2021	Presentación datos Basket	ESTIMACIÓN
10-04-2021	Presentación datos Ensayo Fase I-II de Yondelis + Nivolumab/ipilimumab	ESTIMACIÓN
<b>10-04-2021</b>	<b>Congreso Asociación Americana Cáncer (Washington)</b>	<b>SEGURO</b>
19-04-2021	Curso MSP - Sarcoma (Italia)	SEGURO
27-04-2021	Congreso Cáncer Pulmonar (Barcelona)	SEGURO
29-04-2021	Presentación Resultados 1T 2021	ESTIMACIÓN
<b>01-05-2021</b>	<b>Congreso virtual ARVO (Oftalmología)</b>	<b>SEGURO</b>
05-05-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (TGA)	ESTIMACIÓN
05-05-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Canadá)	ESTIMACIÓN
05-05-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Suiza)	ESTIMACIÓN
05-05-2021	Congreso Virtual ESMO Cáncer de Mama	SEGURO
17-05-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Japón)	ESTIMACIÓN
<b>04-06-2021</b>	<b>Congreso anual Oncología ASCO (Chicago)</b>	<b>SEGURO</b>
07-06-2021	Aprobación final Zepzelca Monoterapia (USA)	ESTIMACIÓN
15-07-2021	Resolución EMA Aplidin (Mieloma) tras fallo judicial	ESTIMACIÓN
17-07-2021	Presentación datos ensayo Fase II Plocabulina	ESTIMACIÓN
17-07-2021	Presentación datos Ensayo Fase II de Yondelis + Radioterapia	ESTIMACIÓN
26-07-2021	Aprobación Fase III de Ensayo Aplidin (Covid-19)	ESTIMACIÓN
29-07-2021	Presentación Resultados 2T 2021	ESTIMACIÓN
02-08-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Corea)	ESTIMACIÓN
02-08-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Israel-Jordania)	ESTIMACIÓN
02-08-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Sudáfrica)	ESTIMACIÓN
02-08-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Brasil)	ESTIMACIÓN
02-08-2021	Aprobación Zepzelca Monoterapia (Turquía)	ESTIMACIÓN
20-08-2021	Congreso de Oncología y Radioterapia (Guatemala)	SEGURO
<b>11-09-2021</b>	<b>Conferencia Mundial de Cáncer Pulmón (Denver)</b>	<b>SEGURO</b>
<b>17-09-2021</b>	<b>Congreso Europeo Anual ESMO (París)</b>	<b>SEGURO</b>
07-10-2021	Congreso Análisis Molecular Oncología (Ámsterdam)	SEGURO
28-10-2021	Presentación Resultados 3T 2021	ESTIMACIÓN
<b>17-11-2021</b>	<b>Congreso Mundial Anual ESMO (Singapur)</b>	<b>SEGURO</b>
08-12-2021	Congreso Inmuno-oncológico (Suiza)	SEGURO
23-12-2021	Presentación datos Ensayo Fase II de Yondelis + Radioterapia	ESTIMACIÓN

#### NOTAS:

- Algunos de los eventos del calendario tienen fechas más o menos seguras, mientras que otros eventos tienen fechas estimativas. Algunas de las estimaciones se explican a lo largo del informe, por lo que es posible que en este momento le resulten dudosas para el lector.
- Sobre fondo azul claro, hemos enumerado los eventos correspondientes a congresos, conferencias, etc., donde se podrían presentar datos correspondientes a ensayos en los que Pharmamar está involucrado.

De estos eventos, los que figuran en **negrita**, corresponden a los eventos más importantes de este tipo, los que mayor probabilidad hay de que se publiquen datos importantes de ensayos de Pharmamar.

- Sobre fondo verde, hemos enumerado las fechas estimativas de eventos de presentaciones de datos o aprobaciones de fases de ensayos de productos de Pharmamar.
- Sobre fondo rojo claro, hemos enumerado las fechas estimativas de presentaciones de resultados trimestrales o anuales de Pharmamar.

#### 4. ONCOLOGÍA: LURBINECTEDINA

El principal objetivo en esta fase del informe es estimar la cifra de ingresos del compuesto lurbinectedina de Pharmamar, y para ello la clave es la estimación del número de pacientes objetivo que se tratarán con el compuesto. En los siguientes apartados se mostrará el razonamiento llevado a cabo.

##### 4.1. Ensayos de Pharmamar con Lurbinectedina

A continuación, enumeramos los ensayos de Pharmamar con el compuesto Lurbinectedina:

LURBINECTEDIN (ZEPZELCA)												
COMPUESTO	ENFERMEDAD	LINEA	PATROCINADOR	LINK	FASE	ESTADO	PACIENTES	OBJETIVOS REGULADOR	DATOS COMPETENCIA (BRAZO CONTROL)	DATOS PRIMARIOS (PHARMAMAR)	DATOS FINALES (INDEPENDIENTES)	POTENCIAL FECHA APROBACIÓN
Zepzelca Monoterapia	Cáncer pulmón, células pequeñas	SEGUNDA	Jazz Pharmaceutical	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291937">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291937</a>	II	Aprobado		Primario: - ORR - DOR Secundario: - OS	TOPOTECAN Primario: - ORR: 17-23% - DOR: 4,2-4,6 Secundario: - OS: 7,4	Fecha: Nov 2019 Primario: - ORR: 35,2% - DOR: 5,3 Secundario: - OS: 9,3	Fecha: Jun 2020 Primario: - ORR: 30% - DOR: 5,1 Secundario: - OS: 9,3	30/07/2021
Zepzelca Monoterapia (BASKET)	SCLC, H&N, TNE, Endometrio, mama,...	SEGUNDA	Pharmamar	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972</a>	II	Activo, no reclutando	345	Primario: - ORR Secundario: - DR - Clinical benefit - PFS - OS	Primario: Secundario:	Fecha: Ene 2021 Primario: Secundario:	Fecha: Ene 2021 Primario: Secundario:	XX/04/2021
Zepzelca Doxorubicina (ATLANTIS)	Cáncer pulmón células pequeñas	SEGUNDA	Pharmamar	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02566993">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02566993</a>	III	Terminado	613	Primario: - OS Secundario: - PFS	Primario: Secundario:	Fecha: Feb 2020 Primario: Secundario:	Fecha: Feb 2020 Primario: Secundario:	03/12/2020
Zepzelca Pembrolizumab	Cáncer pulmón células pequeñas		MedSIR PharmaMar Merck Sharp & Dohme Corp.	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358237">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358237</a>	I-II	Reclutando	42	Primario: - ORR Secundario: - Clinical benefit - DOR - PFS - OS - Seguridad	Primario: Secundario:	Fecha: Mar 2023 Primario: Secundario:	Fecha: Mar 2023 Primario: Secundario:	XX/12/2023
Zepzelca Monoterapia	Mesotelioma pleural maligno	PRIMERA	Swiss Group for Clinical Cancer Research	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213301">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213301</a>	II	Activo, no reclutando	42	Primario: - PFS (12w) Secundario: - OR - DC (12w) - OS - TTF	Primario: Secundario:	Fecha: Abr 2019 Primario: Secundario:	Fecha: Mar 2022 Primario: Secundario:	XX/07/2022
Zepzelca Nivolumab / Ipilimumab	Cáncer pulmón células pequeñas		Bristol-Myers Squibb PharmaMar	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610658">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610658</a>	I-II	Reclutando	57	Primario: - MTD - DCR Secundario: - ORR - PFS - OS	Primario: Secundario:	Fecha: Oct 2024 Primario: Secundario:	Fecha: Oct 2025 Primario: Secundario:	XX/03/2026
Zepzelca Irinotecan	SCLC, Endometrio, neuroendocrino, glio,...		Pharmamar	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024</a>	I-II	Reclutando	150	Primario: - MTD - RD Secundario: - PFS - OS - Seguridad	Primario: Secundario:	Fecha: Nov 2020 Primario: Secundario:	Fecha: Nov 2021 Primario: Secundario:	XX/04/2022
Zepzelca Doxorubicina	Cancer mama metastasico BRCA		Pharmamar	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01525589">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01525589</a>	II	Terminado	111	Primario: - ORR - OR Secundario: - Clinical benefit - DR - OS	Primario: Secundario:	Fecha: Oct 2018 Primario: Secundario:	Fecha: Oct 2018 Primario: Secundario:	XX/10/2018
Zepzelca Atezolizumab	SCLC		Fundacion Oncosur	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04253145">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04253145</a>	I	Reclutando	25	Primario: - MTD - RD Secundario: - PFS - DR - Clinical benefit - OS - Seguridad	Primario: Secundario:	Fecha: Dic 2020 Primario: Secundario:	Fecha: Feb 2022 Primario: Secundario:	XX/05/2022
Zepzelca Monoterapia	SCLC pacientes chinos		Luye Pharma Group Ltd.	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638491">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638491</a>	I	Activo, no reclutando		Primario: - ORR Secundario: - DCR - PFS - OS - DOR	Primario: Secundario:	Fecha: Feb 2022 Primario: Secundario:	Fecha: Ago 2022 Primario: Secundario:	XX/12/2022
Zepzelca Doxorubicina	SCLC, Endometrio, neuroendocrino		Pharmamar	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970540">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970540</a>	I	Terminado	122	Primario: - MTD - RD Secundario: - DR - PFS - OS	Primario: Secundario:	Fecha: Ago 2017 Primario: Secundario:	Fecha: Ago 2017 Primario: Secundario:	09/08/2017

## 4.2. Cáncer de pulmón en el mundo

El cáncer de pulmón es el segundo cáncer en número de pacientes del mundo, y el primero en número de muertes del mundo. Y dado que el cáncer es la primera o segunda causa de muerte en el mundo, existe una necesidad imperiosa de encontrar nuevos fármacos y tratamientos que aminoren un poco estas cifras.

Dentro del cáncer de pulmón tenemos un subtipo que representa el 13% de todos los cánceres de pulmón (supuesto S6.0), el cáncer de pulmón de célula pequeña o cáncer de pulmón microcítico, y a pesar de los distintos avances en su tratamiento es un tumor que a día de hoy tiene muy mal pronóstico. Aunque los tratamientos basados en inmunoterapia y con platino producen buenos resultados, es un tumor que dadas sus características enseguida genera quimioresistencia, con lo que hay una necesidad muy acuciante de nuevos tratamientos en segunda línea, ya que los tratamientos actuales existentes, en base a Topotecan y Antracina (que sin estar aprobada en segunda línea, muchos oncólogos lo usan como segunda línea en combinación con ciclofosfámid y Vincristina), producen múltiples efectos adversos relativos al tratamiento. Este año, tras la publicación en el Congreso ASCO 2019 de los resultados del fármaco lurbinectedina de Pharmamar, se han abierto nuevas expectativas de futuro con dicho tratamiento. Y por ello, la FDA en una aprobación acelerada y con un ensayo en fase II ha procedido a autorizar su comercialización en Estados Unidos, dado los buenos resultados en efectividad y la baja toxicidad del fármaco (los distintos efectos adversos que genera - neutropenia, mielo-supresión, problemas hepáticos, etc., - que son fácilmente controlables).

Se estima que el 60% de los cánceres de pulmón de células pequeñas se encuentran en estadio avanzado en el momento del diagnóstico. Los sitios más comunes donde se disemina son el pulmón contralateral, glándulas suprarrenales, cerebro, hígado, huesos y médula ósea.

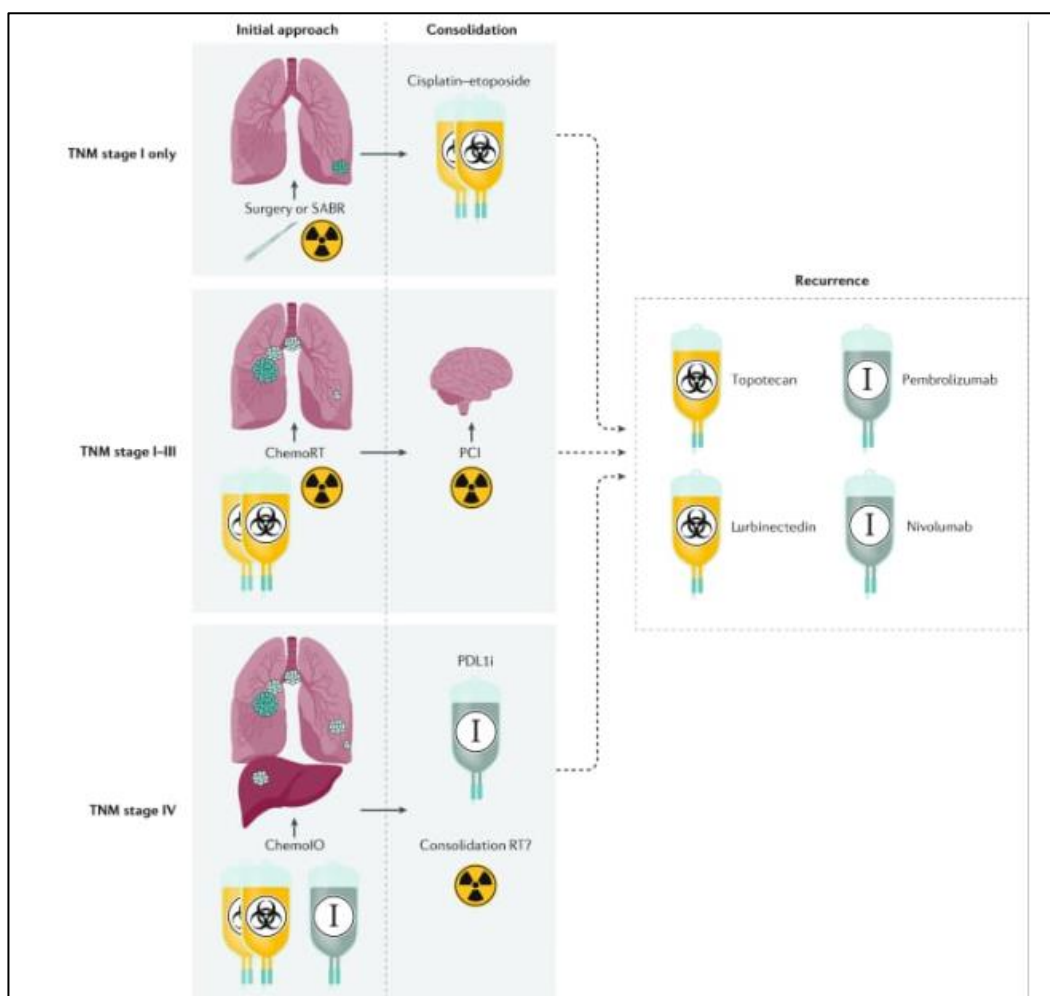
En el momento del diagnóstico del cáncer de pulmón y según el resultado del mismo, nos encontramos con tres posibilidades de tratamiento:

- El tumor está localizado (LS-SCLC). Los médicos optan por el uso de radioterapia y a continuación quimioterapia de mantenimiento con platino (ya sea carboplatino o cisplatino) y Etoposido (ver figura - parte superior izquierda). Esta situación no es muy probable, ya que generalmente el SCLC se detecta en estadios más avanzados.
- El tumor está extendido, pero sin metástasis. En este caso el tratamiento suele ser una combinación de quimioterapia de platino (carboplatino o cisplatino) + Etoposido; y radioterapia (ver figura – parte media izquierda). Tras este tratamiento, muchas veces el tumor infecta al cerebro y se suele dar radioterapia en el cerebro.
- El tumor está extendido, y con metástasis. En este caso, la radioterapia no es posible y todo tratamiento pasa por la quimioterapia (ver figura – parte inferior izquierda). Dentro de la quimioterapia, el tratamiento en primera línea es una combinación de platino (cisplatino o carboplatino) + Etoposido + un inhibidor de inmunoterapia (Durvalumap o Atezolizumab). La inmunoterapia se añadió después de los ensayos Impower y Caspian. Tras este tratamiento normalmente de cuatro ciclos, se suelen dar dos ciclos de mantenimiento con inmunoterapia (pembrolizumab) y de radioterapia si fuera necesario.

Tras el tratamiento de primera línea, se puede producir una recaída en el paciente. Si la recaída se produce antes de los tres meses, la enfermedad se considera refractaria o resistente; si la recaída es posterior a los tres meses (90 días), se denomina que es sensible a platino. Por tanto, tras recaída o abandono del tratamiento en primera línea, se pasa al tratamiento de segunda línea (parte derecha de la figura), en el que solamente hay dos fármacos aprobados:

- El Topotecan, que tiene muchísimos efectos secundarios, que hace que todos los pacientes con riesgo coronario no puedan someterse a dicho tratamiento.
- La lurbinectedina un fármaco de reciente aprobación y recomendado como fármaco preferente en segunda línea, en las guías de oncología editadas por la FDA, que son de referencia en todo el mundo.





Se calcula que en el mundo hay 270.000 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Además, es un cáncer que en estadios primarios genera pocos síntomas, y tiene un crecimiento muy rápido. Todo ello, dificulta muchísimo su detección en estadios primarios. Con lo que tanto la cirugía, como la radioterapia es muy difícil de aplicar. Por tanto, es necesario un tratamiento eficaz en segunda línea.

Tras la presentación en el congreso anual de ASCO 2019, Pharmamar consiguió firmar un contrato en diciembre de 2019 con una compañía farmacéutica estadounidense, Jazz Pharmaceuticals, para la distribución de Lurbinectedina en EEUU, con las siguientes condiciones:

- Un pago inicial a la empresa de 200 millones de \$ (ya cobrado por Pharmamar).
- Un segundo pago de 100 millones de \$. Cuando se obtenga la aprobación de la FDA (ya cobrado por Pharmamar).
- Un tercer pago de 150 millones de \$, cuando se reciba el aprobado final de la FDA.
- Unas cantidades variables hasta completar unos 550 millones de \$, por la obtención de hitos comerciales, que ahora desconocemos cuales son.
- En la comercialización del producto, la empresa percibirá de la parte licenciada en concepto de royalties una media del 20% de la facturación, en el contrato está indicado unos royalties de doble dígito hasta un máximo de un 30%.
- La empresa recibirá un pago por la materia prima, ya que la fabricación corresponde a la empresa. Como hemos comentado en el supuesto S3.3, este ingreso se ha estimado en un 4% de las ventas del producto.

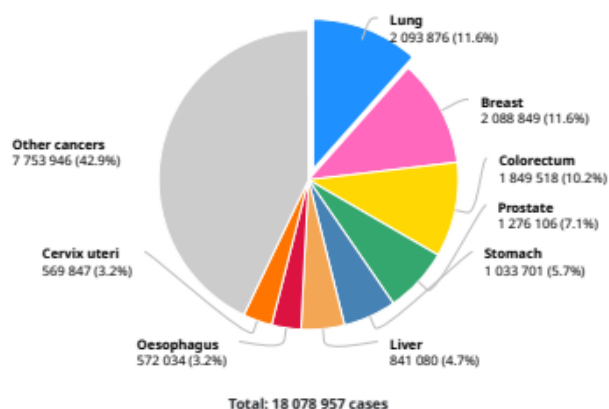
A continuación, se presentan las estadísticas de incidencia de cáncer de pulmón:

# Lung

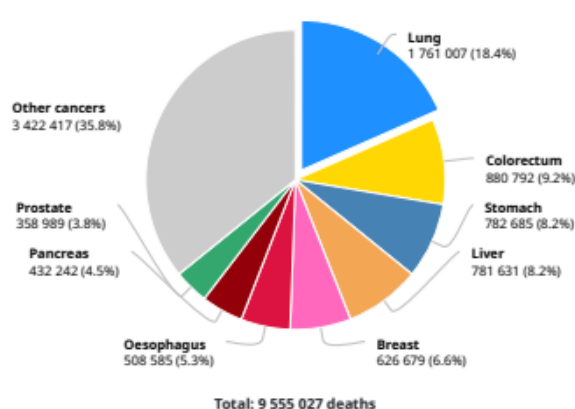
Source: Globocan 2018



Number of new cases in 2018, both sexes, all ages



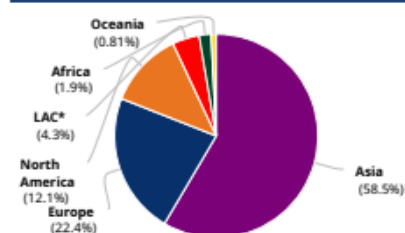
Number of deaths in 2018, both sexes, all ages



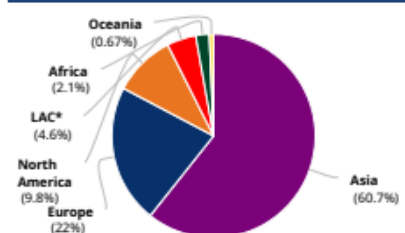
Cancer incidence and mortality statistics worldwide and by region

	Incidence						Mortality					
	Both sexes			Males			Both sexes			Males		
	New cases	Cum. risk 0-74 (%)		New cases	Cum. risk 0-74 (%)		Deaths	Cum. risk 0-74 (%)		Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	
Eastern Africa	5 891	0.32		3 296	0.40		5 733	0.32		3 230	0.40	
Middle Africa	2 260	0.33		1 285	0.41		2 151	0.32		1 240	0.40	
Northern Africa	19 537	1.23		16 008	2.10		18 838	1.17		15 655	2.02	
Southern Africa	8 416	1.89		5 634	3.04		7 945	1.80		5 348	2.92	
Western Africa	3 249	0.19		2 087	0.26		3 081	0.19		2 058	0.26	
Caribbean	11 006	2.29		6 540	2.89		9 475	1.90		5 866	2.49	
Central America	10 262	0.68		5 962	0.86		8 987	0.58		5 368	0.74	
South America	68 504	1.57		39 255	1.99		62 922	1.44		36 824	1.86	
North America	252 746	4.27		133 950	4.76		173 278	2.64		91 957	3.02	
Eastern Asia	950 015	4.10		633 284	5.61		815 635	3.36		557 985	4.74	
South-Eastern Asia	113 182	2.03		78 453	3.07		100 731	1.84		70 504	2.82	
South-Central Asia	111 042	0.77		80 415	1.14		103 862	0.72		74 991	1.06	
Western Asia	50 790	2.77		41 309	4.72		48 634	2.69		39 773	4.64	
Central and Eastern Europe	149 083	3.54		109 928	6.29		131 359	3.08		99 266	5.67	
Western Europe	145 656	4.25		90 239	5.35		114 236	3.04		74 003	4.04	
Southern Europe	100 929	3.55		72 411	5.33		86 633	2.80		63 933	4.36	
Northern Europe	74 371	3.67		39 265	4.03		55 685	2.52		30 114	2.88	
Australia and New Zealand	15 584	3.11		8 345	3.27		10 573	2.01		6 026	2.30	
Melanesia	886	1.57		549	2.16		848	1.51		532	2.09	
Polynesia	262	5.01		173	6.84		208	4.03		144	5.57	
Micronesia	205	4.49		136	6.22		193	4.18		130	5.98	
Low HDI	15 006	0.34		9 024	0.45		14 526	0.34		8 854	0.45	
Medium HDI	218 954	1.10		154 539	1.62		201 673	1.01		142 855	1.50	
High HDI	974 629	3.45		659 344	4.86		872 386	3.01		601 774	4.35	
Very high HDI	884 313	3.73		545 020	4.92		671 628	2.60		430 958	3.62	
<b>World</b>	<b>2 093 876</b>	<b>2.75</b>		<b>1 368 524</b>	<b>3.80</b>		<b>1 761 007</b>	<b>2.22</b>		<b>1 184 947</b>	<b>3.19</b>	

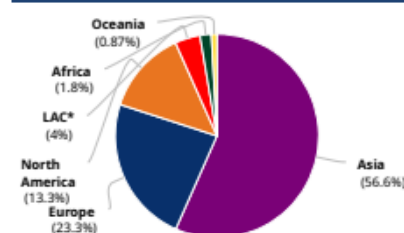
Incidence, both sexes



Mortality, both sexes



5-year prevalence, both sexes



Population	Number
Asia	1 225 029
Europe	470 039
North America	252 746
*Latin America and the Caribbean	89 772
Africa	39 353
Oceania	16 937
<b>Total</b>	<b>2 093 876</b>

Population	Number
Asia	1 068 862
Europe	387 913
North America	173 278
*Latin America and the Caribbean	81 384
Africa	37 748
Oceania	11 822
<b>Total</b>	<b>1 761 007</b>

Population	Number
Asia	1 206 528
Europe	497 283
North America	283 985
*Latin America and the Caribbean	85 456
Africa	38 144
Oceania	18 568
<b>Total</b>	<b>2 129 964</b>

### 4.3. Tratamiento de primera línea y ensayo Caspian

En primera línea, a pesar de estar aprobado el tratamiento con platino + etopósido, este año se han aprobado dos fármacos de inmunoterapia: Durvalumab y Atezolizumab. Dado que nuestro propósito es ser lo más prudentes posible en las previsiones de uso de Lurbinectedina para este tipo de cáncer de pulmón, vamos a considerar que todos los pacientes en primera línea se van a someter al tratamiento que mejores resultados han obtenido (supuesto S6.1). Por tanto, estimamos que todos los pacientes se van a someter al que marcó el proyecto Caspian, que analizaba la combinación de carboplatino o cisplatino + etopósido + Durvalumab.

En base al supuesto anterior, vamos a obtener los datos de pacientes que llegan a una segunda línea de tratamiento, los cuales distinguiremos entre pacientes resistentes a platino, pacientes sensibles y resistentes a platino con más de 90 y menos de 180 días de quimioterapia previa con platino e inmunoterapia, y pacientes sensibles y resistentes tras 180 días de quimioterapia previa en base a platino e inmunoterapia.

Para estimar los pacientes que pasan a segunda línea hemos considerado dos supuestos:

- Una versión pesimista (supuesto S6.2), por la que el 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas pasan a segunda línea de tratamiento; que es lo que está pasando hasta la aprobación de Lurbinectedina.
- Una segunda versión optimista (supuesto S6.3), donde el 75% de los pacientes pasan a segunda línea de tratamiento. Este supuesto se explica en base a que los pacientes, ante la perspectiva de tener unos tratamientos que no eran del agrado de los oncólogos, desistían de pasar a segunda línea o incluso por la recomendación de dichos oncólogos. Ahora es de suponer que la aparición de un nuevo tratamiento genere una mayor demanda en segunda línea.

Para obtener la cifra de distintos tipos de pacientes objetivos de ser tratados con Lurbinectedina, hemos recurrido a los resultados del ensayo Caspian. De esta forma, se puede dividir a los pacientes en 3 grupos diferenciados:

- Un 68% de los pacientes tenían TRO positivo (tasa de pacientes con respuesta positiva al fármaco), que nos indica los pacientes sensibles a platino.
- Según la duración de la respuesta, podemos obtener aquellos pacientes sensibles y resistentes con más de 90 días de quimioterapia ( $90 < \text{CFTI} < 180$ ).
- Y también podemos obtener el grupo de pacientes sensibles y resistentes con más de 180 días de quimioterapia ( $\text{CFTI} > 180$ ).

Es bueno distinguir de esta forma a los pacientes, ya que en los ensayos de Lurbinectedina mostraban un comportamiento muy distinto, tanto en tasa de respuesta (TRO), como en meses de la respuesta (DOR), como en enfermedad estable (SD), como en supervivencia libre de progresión (SLP). Y en función de ello tendrán una duración u otra en los ciclos. Por tanto, el ingreso por paciente será muy distinto.

### Comparison of First-Line Chemo-ICI Studies

	Impower133 <sup>a</sup> (chemo ± atezo)	Caspian D <sup>b</sup> (chemo ± durva)	Caspian D/T <sup>c</sup> (durva ± trema + chemo)	KN-604 <sup>d</sup> (chemo ± pembro)	EAS161 <sup>e</sup> (chemo ± nivo)
mPFS, mo	5.2	5.1	4.9	4.5	5.5
mOS, mo	12.3	13	10.4	10.8	11.3
12-month OS, %	51.9	52.8	43.8	45.1	~48
24-month OS, %	22	22.2	23.4	22.5	NR
HR PFS	0.77	0.78	0.84	0.75	0.68
95% CI	0.62, 0.96	0.65, 0.94	0.70, 1.01	0.61, 0.91	0.48, 1.0
HR OS	0.70	0.73	0.82	0.80	0.67
95% CI	0.54, 0.91	0.59, 0.91	0.68, 1.00	0.64, 0.98	0.46, 0.98

a. Liu SY, et al. ESMO 2020. Abstract 1781MO; b. Paz-Ares L, et al. *Lancet*. 2019;394:1929-1939; c. Paz-Ares L, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl): Abstract 9002; d. Rudin C, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl): Abstract 9001; e. Leal T, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl): Abstract 9000.

#### 4.4. Tratamiento de segunda línea y ensayo Basket

Una vez identificados los distintos tipos y número de pacientes, nos queda aplicar los datos de Lurbinectedina para obtener el número de ciclos por paciente, y así poder ver el ingreso esperado en el presente, medio plazo y largo plazo. Estos datos los agruparemos por meses y por acumulados, de manera que podamos conocer las ventas mensuales desde el momento de la aprobación hasta el punto óptimo de ventas, que se llegará aproximadamente en unos dos años y medio. Para realizar este cálculo, hemos tenido que volver a hacer suposiciones:

- Por un lado, para facilitar el cálculo hemos supuesto que el ritmo de incremento de pacientes es constante (supuesto S6.4). De modo que, a la cifra esperada de nuevos pacientes por año, el cálculo mensual se obtendrá dividiendo entre doce.
- Para el cálculo de número de pacientes, al ser un producto novel y sin presencia en el mercado, es muy difícil estimar el impacto que tendrá, pero tendremos en cuenta la indicación que recoge la guía de tratamiento oncológico de la FDA, que indica que en todos los pacientes el mejor tratamiento para segunda línea es el de Lurbinectedina.
  - Para uso de Lurbinectedina, en los pacientes resistentes, los hemos estimado completamente (100%) ya que para estos pacientes no existe otro tratamiento aprobado (supuesto S6.5).
  - Para uso de Lurbinectedina, y, conociendo la mala acogida de Topotecan, nos quedaremos con un 75% de su mercado (supuesto S6.6), y lo mismo para otras quimioterapias, ya que se dio alguna vez tratamiento de tercera línea antes ( $90 < \text{CTFI} < 180$ ).
  - Para los pacientes que vienen de quimioterapia con platino, y con inmunoterapia, vamos a suponer que dicho mercado sea del 40% a favor de Lurbinectedina (supuesto S6.7). Dentro de los pacientes resistentes a platino, todos los que caigan en segunda línea los estimaremos que harán tratamiento con lurbinectedina, ya que es el único tratamiento recomendado para dichos pacientes ( $\text{CTFI} > 180$ ).
- Una vez hechos los anteriores supuestos, corresponde aplicar los datos obtenidos en el ensayo para cada tipo de paciente, para saber la duración del tratamiento en cada grupo, para saber cuántos ciclos corresponderán a cada paciente. Para hacer este cálculo y sabiendo que el tratamiento por ciclo aprobado en Lurbinectedina es de dos viales por ciclo, en el día 1 y 21 dentro de cada ciclo, vamos a suponer que entre cada ciclo haya un descanso de 21 días, ya que es el tiempo estimado como normal, para que el paciente siga sometiéndose a un vial cada 21 días (supuesto S6.8). Este supuesto viene avalado por el ensayo aprobado, donde mínimo recibieron esa cantidad.
- El resto de pacientes se obtiene de los datos de TRO (Tasa de respuesta objetiva), de la SD (tasa de enfermos con la enfermedad estable), SLP (supervivencia libre de progresión) y de la DOR (supervivencia con respuesta positiva). Para estos cálculos vamos a hacer otra suposición, para facilitar el cálculo, y es la de suponer que todos los meses son de 30 días.

Estos son los datos utilizados para obtener el número de pacientes de cada subtipo:

PACIENTES PROCEDENTES DE PRIMERA LÍNEA (CASPIAN)		
TRO	$90 < \text{CTFI} < 180$	$\text{CTFI} > 180$
67,90 %	62,00 %	73,00 %

Datos del ensayo Basket para calcular los pacientes de cada grupo y el número de ciclos:

RESISTENTES				$\text{CTFI} < 180$				$\text{CTFI} > 180$ RESIST			
TRO	DOR	SLP	SD	TRO	DOR	SLP	SD	TRO	DOR	SLP	SD
26,00 %	4,1	2,6	51,10 %	45,00 %	6,4	4,6	81,70 %	60,00 %	5,5	4,6	95,00 %

Una vez aplicados los resultados de los distintos parámetros del ensayo Caspian, nos quedarían los siguientes resultados para la estimación de pacientes:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
EEUU	227.875	13	29.624	22.218	17.774	5.999	13.775	2.444	4.799	11.020	1.955
CANADA	25.574	13	3.325	2.493	1.995	673	1.546	274	539	1.237	219
TOTAL EMA	373.822	13	48.597	36.448	29.158	9.841	22.598	4.009	7.873	18.078	3.207
SUIZA	4.540	13	590	443	354	120	274	49	96	220	39
JAPON	138.532	13	18.009	13.507	10.805	3.647	8.374	1.486	2.917	6.699	1.189
COREA	28.651	13	3.725	2.793	2.235	754	1.732	307	603	1.386	246
TGAY ASIM	139.552	13	18.817	14.113	11.290	3.810	8.750	1.552	3.048	7.000	1.242
CHINA	815.563	13	106.023	79.517	63.614	21.470	49.301	8.747	17.176	39.441	6.998
TOTAL ISRAEL/LIBANO	5.594	13	727	545	436	147	338	60	118	271	48
TURQUIA	41.264	13	5.364	4.023	3.219	1.086	2.494	443	869	1.996	354
RUSIA, CEI Y GEORGIA	98.646	13	12.824	9.618	7.694	2.597	5.963	1.058	2.077	4.771	846
SUDAFRICA	8.950	13	1.164	873	698	236	541	96	188	433	77
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	40.052	13	5.207	3.905	3.124	1.054	2.421	430	843	1.937	344
BRASIL	40.409	13	5.253	3.940	3.152	1.064	2.443	433	851	1.954	347
AMERICA LATINA	57.192	13	7.435	5.576	4.461	1.506	3.457	613	1.204	2.766	491
RESTO DEL MUNDO	160.555	13	20.872	15.654	12.523	4.227	9.706	1.722	3.381	7.764	1.378
TOTAL MUNDIAL	2.206.771	13	287.555	215.666	172.533	58.230	133.713	23.723	46.584	106.971	18.979

Una vez aplicados los resultados de los distintos parámetros del ensayo Basket, nos quedarían los siguientes resultados en función del número de ciclos y número de pacientes; una vez aplicados los correctores de mercado, que eran del 75% del mercado de pacientes sensibles de menos de 180 días sin quimio, el 40% de los sensibles a platino de más de 180 días sin quimio y el total de resistentes a platino.

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
EEUU	2.933	1.506	1.560	1.891	3.792	4.649	49	342	587	17.308	2.347	1.205	1.248	1.512	3.033	3.719	39	274	469	13.846
CANADA	329	169	175	212	426	522	5	38	66	1.942	263	135	140	170	340	417	4	31	53	1.554
TOTAL EMA	4.812	2.470	2.559	3.102	6.220	7.627	80	561	962	28.393	3.850	1.976	2.047	2.481	4.976	6.101	64	449	770	22.714
SUIZA	58	30	31	38	76	93	1	7	12	345	47	24	25	30	60	74	1	5	9	276
JAPON	1.783	915	948	1.149	2.305	2.826	30	208	357	10.522	1.427	732	759	919	1.844	2.261	24	166	285	8.417
COREA	369	189	196	238	477	585	6	43	74	2.176	295	151	157	190	381	468	5	34	59	1.741
TGAY ASIM	705	362	375	455	912	1.118	12	82	141	4.161	564	290	300	364	729	894	9	66	113	3.329
CHINA	3.150	1.617	1.675	2.030	4.071	4.992	52	367	630	18.583	2.520	1.293	1.340	1.624	3.257	3.993	42	294	504	14.867
TOTAL ISRAEL/LIBANO	57	29	30	36	73	90	1	7	11	334	45	23	24	29	59	72	1	5	9	267
TURQUIA	319	164	169	205	412	505	5	37	64	1.880	255	131	136	164	330	404	4	30	51	1.504
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.270	652	675	818	1.641	2.013	21	148	254	7.492	1.016	521	540	655	1.313	1.610	17	118	203	5.994
SUDAFRICA	69	35	37	45	89	110	1	8	14	408	55	28	29	36	71	88	1	6	11	326
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	516	265	274	332	666	817	9	60	103	3.042	412	212	219	266	533	654	7	48	82	2.434
BRASIL	156	80	83	101	202	247	3	18	31	921	125	64	66	80	161	198	2	15	25	737
AMERICA LATINA	597	306	317	385	771	946	10	70	119	3.521	477	245	254	308	617	757	8	56	95	2.817
RESTO DEL MUNDO	397	204	211	256	513	629	7	46	79		317	163	169	205	410	503	5	37	63	
TOTAL MUNDIAL	17.520	8.993	9.315	11.292	22.645	27.767	292	2.044	3.503	103.370	14.016	7.194	7.452	9.033	18.116	22.213	234	1.635	2.803	82.696



Una vez tenemos el número de pacientes de cada grupo y conocemos el número de ciclos correspondientes a cada grupo de pacientes y conocemos el precio, podemos obtener los ingresos esperados para cada mes.

Primero mostramos la tabla de equivalencias de dosis en función del número de ciclos:

EQUIVALENCIA CICLOS DOSIS POR MES											
C/M	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2	2	1	1								
3	2	1	2	1							
4	2	1	2	1	2						
5	2	1	2	1	2	1	1				
6	2	1	2	1	2	1	2	1			
7	2	1	2	1	2	1	2	1	1	1	
8	2	1	2	1	2	1	2	1	1	2	1

(\*) C/M=CICLOS/MES

Siguiendo con un escenario conservador en el informe como el que estamos realizando, se van a considerar nulos los ingresos en algunas zonas geográficas menos representativas (líneas resto Europa, resto Asia, resto África, resto Oceanía, resto Norteamérica y resto del mundo).

Los ingresos optimistas obtenidos por meses son los siguientes:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	INGRESOS POR MESES OPTIMISTA PRIMER AÑO											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EEUU	5.875,00	20,00%	3.389.419,87	5.084.129,81	7.996.409,43	9.213.979,11	11.354.252,00	12.019.626,88	13.197.656,96	13.710.312,15	14.222.967,35	15.190.844,69	15.646.066,84	15.646.066,84
CANADA	3.125,00	20,00%	202.334,30	303.501,44	477.352,45	550.036,30	677.801,71	717.521,83	787.845,33	818.448,72	849.052,10	906.830,36	934.005,24	934.005,24
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	10.273.976,00	15.410.964,00	24.238.637,18	27.929.322,37	34.416.896,39	36.433.774,16	40.004.607,28	41.558.562,63	43.112.517,99	46.046.338,22	47.426.203,10	47.426.203,10
SUIZA	3.125,00	100,00%	179.596,02	269.394,02	423.707,69	488.223,35	601.630,51	636.886,89	699.307,46	726.471,65	753.635,83	804.920,98	829.041,95	829.041,95
JAPON	4.375,00	40,00%	3.068.873,42	4.603.310,13	7.240.167,72	8.342.588,60	10.280.450,20	10.882.898,81	11.949.519,45	12.413.691,48	12.877.863,51	13.754.206,12	14.166.376,69	14.166.376,69
COREA	3.125,00	20,00%	226.678,65	340.017,98	534.786,30	616.215,30	759.353,12	803.852,27	882.636,92	916.922,43	951.207,94	1.015.937,94	1.046.382,42	1.046.382,42
TGA Y ASIM	1.875,00	20,00%	285.726,88	428.590,32	674.094,44	776.735,13	957.159,37	1.013.250,23	1.112.557,74	1.155.774,39	1.198.991,04	1.280.582,75	1.318.957,82	1.318.957,82
CHINA	1.250,00	20,00%	774.300,61	1.161.450,91	1.826.750,57	2.104.899,93	2.593.837,46	2.745.839,93	3.014.956,60	3.132.070,81	3.249.185,02	3.470.293,07	3.574.286,91	3.574.286,91
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00%	34.792,57	52.188,86	82.083,57	94.581,98	116.552,00	123.382,11	135.474,65	140.737,08	145.999,51	155.934,82	160.607,70	160.607,70
TURQUIA	1.875,00	20,00%	117.528,90	176.293,35	277.277,30	319.496,80	393.711,25	416.783,27	457.631,73	475.408,17	493.184,60	526.745,97	542.530,90	542.530,90
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00%	365.198,61	547.797,91	861.586,26	992.775,30	1.223.382,52	1.295.074,43	1.422.003,21	1.477.240,09	1.532.476,97	1.636.762,50	1.685.811,16	1.685.811,16
SUDAFRICA	1.875,00	20,00%	25.491,56	38.237,34	60.140,36	69.297,61	85.394,43	90.398,66	99.258,53	103.114,17	106.969,81	114.249,14	117.672,83	117.672,83
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	182.739,82	274.109,72	431.124,63	496.769,63	612.161,96	648.035,50	711.548,73	739.188,42	766.828,11	819.011,00	843.554,20	843.554,20
BRASIL	1.250,00	20,00%	38.364,56	57.546,84	90.510,68	104.292,25	128.517,82	136.049,14	149.383,16	155.185,86	160.988,57	171.943,89	177.096,51	177.096,51
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00%	108.853,54	163.280,31	256.810,17	295.913,25	364.649,58	386.018,55	423.851,79	440.316,07	456.780,34	487.864,38	502.484,15	502.484,15
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00%	19.273.875,30	28.910.812,95	45.471.438,76	52.395.126,92	64.565.750,32	68.349.392,65	75.048.239,56	77.963.444,12	80.878.648,69	86.382.465,84	88.971.078,42	88.971.078,42

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	INGRESOS POR MESES OPTIMISTAS SEGUNDO AÑO											
			13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
EEUU	5.875,00	20,00%	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84	15.646.066,84
CANADA	3.125,00	20,00%	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24	934.005,24
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10	47.426.203,10
SUIZA	3.125,00	100,00%	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95	829.041,95
JAPON	4.375,00	40,00%	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69	14.166.376,69
COREA	3.125,00	20,00%	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42	1.046.382,42
TGA Y ASIM	1.875,00	20,00%	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82	1.318.957,82
CHINA	1.250,00	20,00%	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91	3.574.286,91
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00%	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70	160.607,70
TURQUIA	1.875,00	20,00%	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90	542.530,90
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00%	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16	1.685.811,16
SUDAFRICA	1.875,00	20,00%	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83	117.672,83
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20	843.554,20
BRASIL	1.250,00	20,00%	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51	177.096,51
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00%	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15	502.484,15
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00%	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42	88.971.078,42



Los ingresos optimistas acumulados serían los siguientes:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	INGRESOS ACUMULADOS POR MESES OPTIMISTA PRIMER AÑO											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EEUU	5.875,00	20,00%	3.389.419,87	8.473.549,68	16.469.959,10	25.683.938,21	37.038.190,21	49.057.817,09	62.255.474,05	75.965.786,20	90.188.753,55	105.379.598,24	121.025.665,08	136.671.731,92
CANADA	3.125,00	20,00%	202.334,30	505.835,74	983.188,18	1.533.224,49	2.211.026,19	2.928.548,02	3.716.393,35	4.534.842,07	5.383.894,17	6.290.724,54	7.224.729,77	8.158.735,01
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	10.273.976,00	25.684.940,00	49.923.577,18	77.852.899,55	112.269.795,94	148.703.570,09	188.708.177,37	230.266.740,01	273.379.258,00	319.425.596,22	366.851.799,32	414.278.002,41
SUIZA	3.125,00	100,00%	179.596,02	448.990,04	872.697,73	1.360.921,08	1.962.551,60	2.599.438,49	3.298.745,96	4.025.217,60	4.778.853,43	5.583.774,42	6.412.816,37	7.241.858,32
JAPON	4.375,00	40,00%	3.068.873,42	7.672.183,55	14.912.351,28	23.254.939,88	33.535.390,08	44.418.288,88	56.367.808,33	68.781.499,81	81.659.363,31	95.413.569,43	109.579.946,12	123.746.322,82
COREA	3.125,00	20,00%	226.678,65	566.696,63	1.101.482,94	1.717.698,24	2.477.051,36	3.280.903,63	4.163.540,54	5.080.462,97	6.031.670,91	7.047.608,85	8.093.991,27	9.140.373,69
TGAY ASIM	1.875,00	20,00%	285.726,88	714.317,20	1.388.411,64	2.165.146,77	3.122.306,14	4.135.556,37	5.248.114,11	6.403.888,50	7.602.879,54	8.883.462,30	10.202.420,12	11.521.377,93
CHINA	1.250,00	20,00%	774.300,61	1.935.751,52	3.762.502,10	5.867.402,02	8.461.239,49	11.207.079,42	14.222.036,02	17.354.106,84	20.603.291,86	24.073.584,93	27.647.871,85	31.222.158,76
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00%	34.792,57	86.981,44	169.065,00	263.646,99	380.198,98	503.581,09	639.055,74	779.792,82	925.792,33	1.081.727,15	1.242.334,86	1.402.942,56
TURQUIA	1.875,00	20,00%	117.528,90	293.822,25	571.099,55	890.596,35	1.284.307,60	1.701.090,87	2.158.722,60	2.634.130,77	3.127.315,37	3.654.061,34	4.196.592,23	4.739.123,13
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00%	365.198,61	912.996,52	1.774.582,78	2.767.358,09	3.990.740,61	5.285.815,04	6.707.818,25	8.185.058,34	9.717.535,31	11.354.297,81	13.040.108,96	14.725.920,12
SUDAFRICA	1.875,00	20,00%	25.491,56	63.728,89	123.869,26	193.166,86	278.561,29	368.959,95	468.218,48	571.332,65	678.302,46	792.551,59	910.224,42	1.027.897,25
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	182.739,82	456.849,54	887.974,17	1.384.743,80	1.996.905,76	2.644.941,26	3.356.489,99	4.095.678,42	4.862.506,53	5.681.517,53	6.525.071,73	7.386.625,94
BRASIL	1.250,00	20,00%	38.364,56	95.911,39	186.422,08	290.714,33	419.232,15	555.281,29	704.664,45	859.850,32	1.020.838,88	1.192.782,77	1.369.879,28	1.546.975,79
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00%	108.853,94	272.133,85	528.944,02	824.857,27	1.189.506,85	1.575.525,40	1.999.377,19	2.439.693,25	2.896.473,59	3.384.337,97	3.886.822,13	4.389.306,28
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00%	19.273.875,30	48.184.688,24	93.656.127,00	146.051.253,92	210.617.004,23	278.966.396,89	354.014.636,44	431.978.080,57	512.856.729,25	599.239.195,09	688.210.273,51	777.181.351,93

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	INGRESOS ACUMULADOS POR MESES OPTIMISTA SEGUNDO AÑO											
			13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
EEUU	5.875,00	20,00%	152.317.798,76	167.963.865,60	183.609.932,44	199.255.999,28	214.902.066,12	230.548.132,96	246.194.199,80	261.840.266,64	277.486.333,48	293.132.400,32	308.778.467,16	324.424.534,00
CANADA	3.125,00	20,00%	9.092.740,25	10.026.745,48	10.960.750,72	11.894.755,96	12.828.761,19	13.762.766,43	14.696.771,67	15.630.776,90	16.564.782,14	17.498.787,38	18.432.792,61	19.366.797,85
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	461.704.205,51	509.130.408,61	556.556.611,71	603.982.814,81	651.409.017,91	698.835.221,00	746.261.424,10	793.687.627,20	841.113.830,30	888.540.033,40	935.966.236,50	983.392.439,60
SUIZA	3.125,00	100,00%	8.870.900,27	8.899.942,23	9.728.984,18	10.588.026,13	11.387.068,08	12.216.110,03	13.045.151,98	13.874.193,93	14.703.235,89	15.532.277,84	16.361.319,79	17.190.361,74
JAPON	4.375,00	40,00%	137.912.699,51	152.079.076,21	166.245.452,90	180.411.829,60	194.578.206,29	208.744.582,99	222.910.959,68	237.077.336,38	251.243.713,07	265.410.089,77	279.576.466,46	293.742.843,16
COREA	3.125,00	20,00%	10.186.756,11	11.233.138,53	12.279.520,95	13.325.903,38	14.372.285,80	15.418.668,22	16.465.050,64	17.511.433,06	18.557.815,48	19.604.197,90	20.650.580,32	21.696.962,74
TGAY ASIM	1.875,00	20,00%	12.840.335,75	14.159.293,57	15.478.251,38	16.797.209,20	18.116.167,02	19.435.124,84	20.754.082,65	22.073.040,47	23.391.998,29	24.710.956,11	26.029.913,92	27.348.871,74
CHINA	1.250,00	20,00%	34.796.445,67	38.370.732,59	41.945.019,50	45.519.306,42	49.093.593,33	52.667.880,24	56.242.167,16	59.816.454,07	63.390.740,98	66.965.027,90	70.539.314,81	74.113.601,72
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00%	1.563.550,27	1.724.157,97	1.884.765,67	2.045.373,38	2.205.981,08	2.366.588,79	2.527.196,49	2.687.804,20	2.848.411,90	3.009.019,60	3.169.627,31	3.330.235,01
TURQUIA	1.875,00	20,00%	5.281.654,03	5.824.184,92	6.366.715,82	6.909.246,72	7.451.777,61	7.994.308,51	8.536.839,41	9.079.370,30	9.621.901,20	10.164.432,10	10.706.962,99	11.249.493,89
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00%	16.411.731,27	18.097.542,43	19.783.353,59	21.469.164,74	23.154.975,90	24.840.787,06	26.526.598,21	28.212.409,37	29.898.220,53	31.584.031,68	33.269.842,84	34.955.653,99
SUDAFRICA	1.875,00	20,00%	1.145.570,07	1.263.242,90	1.380.951,73	1.498.588,55	1.616.261,38	1.733.934,21	1.851.607,03	1.969.279,86	2.086.952,69	2.204.625,52	2.322.298,34	2.439.971,17
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	8.212.180,14	9.055.734,34	9.899.288,55	10.742.842,75	11.586.396,95	12.429.951,15	13.273.505,36	14.117.059,56	14.960.613,76	15.804.167,97	16.647.722,17	17.491.276,37
BRASIL	1.250,00	20,00%	1.724.072,30	1.901.168,80	2.078.265,31	2.255.361,82	2.432.458,33	2.609.554,84	2.786.651,35	2.963.747,86	3.140.844,36	3.317.940,87	3.495.037,38	3.672.133,89
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00%	4.891.790,43	5.394.274,59	5.896.758,74	6.399.242,89	6.901.727,05	7.404.211,20	7.906.695,35	8.409.179,50	8.911.663,66	9.414.147,81	9.916.631,96	10.419.116,12
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00%	866.152.430,35	955.123.508,78	1.044.094.587,20	1.133.065.665,62	1.222.036.744,04	1.311.007.822,46	1.399.978.900,88	1.488.949.979,30	1.577.921.057,73	1.666.892.136,15	1.755.863.214,57	1.844.834.292,99

Los ingresos pesimistas obtenidos por meses son los siguientes:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	INGRESOS POR MESES PESIMISTA PRIMER AÑO											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
EEUU	5.875,00	20,00%	2.711.535,90	4.067.303,85	6.397.127,54	7.371.183,29	9.083.401,60	9.615.701,51	10.558.125,57	10.968.249,72	11.378.373,88	12.152.675,75	12.516.853,47	12.516.853,47
CANADA	3.125,00	20,00%	161.867,44	242.801,15	381.881,96	440.029,04	542.241,37	574.017,46	630.276,26	654.758,97	679.241,68	725.464,29	747.204,19	747.204,19
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	8.219.180,80	12.328.771,20	19.390.909,75	22.343.457,89	27.533.517,11	29.147.019,33	32.003.685,82	33.246.850,11	34.490.014,39	36.837.070,58	37.940.962,48	37.940.962,48
SUIZA	3.125,00	100,00%	143.676,81	215.515,22	338.966,15	390.578,68	481.304,41	509.509,52	559.445,97	581.177,32	602.908,67	643.936,79	663.233,56	663.233,56
JAPON	4.375,00	40,00%	2.455.098,74	3.682.648,11	5.792.134,18	6.674.070,88	8.224.360,16	8.706.319,05	9.559.615,56	9.930.953,18	10.302.290,80	11.003.364,89	11.333.101,36	11.333.101,36
COREA	3.125,00	20,00%	181.342,92	272.014,38	427.829,04	492.972,24	607.482,50	634.081,81	706.109,54	733.537,94	760.966,35	812.750,35	837.105,94	837.105,94
TGAY ASIM	1.875,00	20,00%	228.581,50	342.872,25	539.275,55	621.388,10	765.727,49	810.600,18	890.046,19	924.619,51	959.192,83	1.024.466,20	1.055.166,25	1.055.166,25
CHINA	1.250,00	20,00%	619.440,49	929.160,73	1.461.400,46	1.683.919,94	2.075.069,97	2.196.671,94	2.411.965,28	2.505.656,65	2.599.348,02	2.776.234,46	2.859.429,53	2.859.429,53
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00%	27.834,06	41.751,09	65.666,85	75.665,59	93.241,60	98.705,68	108.379,72	112.589,66	116.799,61	124.747,86	128.486,16	128.486,16
TURQUIA	1.875,00	20,00%	94.023,12	141.034,68	221.821,84	255.597,44	314.969,00	333.426,62	366.105,39	380.326,53	394.547,68	421.396,77	434.024,72	434.024,72
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00%	292.158,89	438.238,33	689.269,01	794.220,24	978.706,02	1.036.059,54	1.137.602,57	1.181.792,07	1.225.981,57	1.309.410,00	1.348.648,93	1.348.648,93
SUDAFRICA	1.875,00	20,00%	20.393,25	30.589,87	48.112,29	55.438,08	68.315,54	72.318,93	79.406,82	82.491,34	85.575,85	91.399,31	94.138,26	94.138,26
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	146.191,85	219.287,78	344.899,70	397.415,70	489.729,57	518.428,40	569.238,98	591.350,74	613.462,49	655.208,80	674.843,36	674.843,36
BRASIL	1.250,00	20,00%	30.691,65	46.037,47	72.408,55	83.433,80	102.814,26	108.839,31	119.506,53	124.148,69	128.790,85	137.555,11	141.677,21	141.677,21
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00%	87.082,83	130.624,25	205.448,13	236.730,60	291.719,66	308.814,84	339.081,43	352.252,85	365.424,27	390.291,51	401.987,32	401.987,32
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00%	15.419.100,24	23.128.650,36	36.377.151,00	41.916.101,53	51.652.600,25	54.679.514,12	60.038.591,64	62.370.755,30	64.702.918,95	69.105.972,67	71.176.862,74	71.176.862,74

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	INGRESOS ACUMULADOS POR MESES PESIMISTA SEGUNDO AÑO											
			13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
EEUU	5.875,00	20,00%	121.854.239,01	134.371.092,48	146.887.945,95	159.404.799,42	171.921.652,90	184.438.506,37	196.955.359,84	209.472.213,31	221.989.066,78	234.505.920,25	247.022.773,73	259.539.627,20
CANADA	3.125,00	20,00%	7.274.192,20	8.021.396,39	8.768.600,58	9.515.804,77	10.263.008,95	11.010.213,14	11.757.417,33	12.504.621,52	13.251.825,71	13.999.029,90	14.746.234,09	15.493.438,28
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	369.363.364,41	407.304.326,89	445.245.289,37	483.186.251,85	521.127.214,33	559.068.176,80	597.009.139,28	634.950.101,76	672.891.064,24	710.832.026,72	748.772.989,20	786.713.951,68
SUIZA	3.125,00	100,00%	6.456.720,22	7.119.953,78	7.783.187,34	8.446.420,90	9.109.654,46	9.772.888,02	10.436.129,59	11.099.355,15	11.762.588,71	12.425.822,27	13.089.055,83	13.752.289,39
JAPON	4.375,00	40,00%	110.330.159,61	121.663.260,32	132.996.362,32	144.329.463,68	155.662.565,03	166.995.666,39	178.328.767,75	189.661.869,10	200.994.970,46	212.328.071,81	223.661.173,17	234.994.274,53
COREA	3.125,00	20,00%	8.149.404,89	8.986.510,83	9.823.616,76	10.660.722,70	11.497.828,64	12.334.934,57	13.172.040,51	14.009.146,45	14.846.253,38	15.683.358,32	16.520.466,26	17.357.570,19
TGAY ASIM	1.875,00	20,00%	10.272.268,60	11.327.434,85	12.382.601,11	13.437.767,36	14.492.933,62	15.548.099,87	16.603.266,12	17.658.432,38	18.713.598,63	19.768.764,88	20.823.931,14	21.879.097,39
CHINA	1.250,00	20,00%	27.837.156,54	30.699.586,07	33.550.015,60	36.415.445,13	39.274.874,66	42.134.304,18	44.993.733,72	47.853.163,26	50.712.592,79	53.572.022,32	56.431.451,85	59.290.881,38
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00%	1.250.840,21	1.379.326,38	1.507.812,54	1.636.298,70	1.764.784,87	1.893.271,03	2.021.757,19	2.150.243,36	2.278.729,52	2.407.215,68	2.535.701,85	2.664.188,01
TURQUIA	1.875,00	20,00%	4.225.329,32	4.659.347,94	5.093.372,66	5.527.397,37	5.961.422,09	6.395.446,81	6.829.471,52	7.263.496,24	7.697.520,96	8.131.545,68	8.565.570,39	8.999.595,11
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00%	13.129.385,02	14.478.033,94	15.826.682,87	17.175.331,79	18.523.980,72	19.872.629,65	21.221.278,57	22.569.927,50	23.918.576,42	25.267.225,35	26.615.874,27	27.964.523,20
SUDAFRICA	1.875,00	20,00%	916.456,06	1.010.594,32	1.104.732,58	1.209.009,11	1.307.147,37	1.401.285,63	1.501.428,89	1.595.423,89	1.689.562,15	1.783.700,41	1.857.838,67	1.951.976,93
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	6.743.843,36	7.244.587,47	7.919.430,84	8.594.274,20	9.269.117,56	9.943.960,92	10.618.804,28	11.293.647,65	11.968.491,01	12.643.334,37	13.318.177,74	13.993.021,11
BRASIL	1.250,00	20,00%	1.379.257,84	1.520.935,04	1.662.612,25	1.804.289,46	1.945.966,66	2.087.643,87	2.229.321,08	2.370.998,28	2.512.675,49	2.654.352,70	2.796.029,91	2.937.707,11
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00%	3.913.432,35	4.315.419,67	4.712.406,99	5.104.399,34	5.521.381,64	5.923.368,96	6.325.356,28	6.727.343,60	7.129.330,93	7.531.318,25	7.933.305,57	8.335.292,89
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00%	687.027.043,53	764.098.807,07	835.275.669,76	906.452.532,49	977.629.395,23	1.048.806.257,97	1.119.983.120,71	1.191.159.983,44	1.262.336.846,18	1.333.513.708,92	1.404.690.571,65	1.475.867.434,20

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE															
			2023				2024				2025				2026			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
EEUU	5.875,00	20,00	46.938.200,52	93.876.401,04	140.814.601,56	187.752.802,08	46.938.200,52	93.876.401,04	140.814.601,56	187.752.802,08	46.938.200,52	93.876.401,04	140.814.601,56	187.752.802,08	46.938.200,52	93.876.401,04	140.814.601,56	187.752.802,08
CANADA	3.125,00	20,00	2.802.015,71	5.604.031,42	8.406.047,13	11.208.062,84	2.802.015,71	5.604.031,42	8.406.047,13	11.208.062,84	2.802.015,71	5.604.031,42	8.406.047,13	11.208.062,84	2.802.015,71	5.604.031,42	8.406.047,13	11.208.062,84
TOTAL EMA	3.125,00	50,00	110.855.277,82	241.572.696,67	383.851.305,96	526.129.915,26	142.278.609,30	284.557.218,59	426.835.827,89	569.114.437,18	142.278.609,30	284.557.218,59	426.835.827,89	569.114.437,18	142.278.609,30	284.557.218,59	426.835.827,89	569.114.437,18
SUIZA	3.125,00	100,00	2.487.125,85	4.974.251,71	7.461.377,56	9.948.503,42	2.487.125,85	4.974.251,71	7.461.377,56	9.948.503,42	2.487.125,85	4.974.251,71	7.461.377,56	9.948.503,42	2.487.125,85	4.974.251,71	7.461.377,56	9.948.503,42
JAPON	4.375,00	40,00	42.499.130,08	84.998.260,17	127.497.390,25	169.996.520,34	42.499.130,08	84.998.260,17	127.497.390,25	169.996.520,34	42.499.130,08	84.998.260,17	127.497.390,25	169.996.520,34	42.499.130,08	84.998.260,17	127.497.390,25	169.996.520,34
COREA	3.125,00	20,00	3.139.147,26	6.278.294,53	9.417.441,79	12.556.589,05	3.139.147,26	6.278.294,53	9.417.441,79	12.556.589,05	3.139.147,26	6.278.294,53	9.417.441,79	12.556.589,05	3.139.147,26	6.278.294,53	9.417.441,79	12.556.589,05
TGAY ASIM	1.875,00	20,00	3.956.873,45	7.913.746,90	11.870.620,36	15.827.493,81	3.956.873,45	7.913.746,90	11.870.620,36	15.827.493,81	3.956.873,45	7.913.746,90	11.870.620,36	15.827.493,81	3.956.873,45	7.913.746,90	11.870.620,36	15.827.493,81
CHINA	1.250,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00	481.823,11	963.646,23	1.445.469,34	1.927.292,45	481.823,11	963.646,23	1.445.469,34	1.927.292,45	481.823,11	963.646,23	1.445.469,34	1.927.292,45	481.823,11	963.646,23	1.445.469,34	1.927.292,45
TURQUIA	1.875,00	20,00	1.627.592,69	3.255.185,38	4.882.778,07	6.510.370,76	1.627.592,69	3.255.185,38	4.882.778,07	6.510.370,76	1.627.592,69	3.255.185,38	4.882.778,07	6.510.370,76	1.627.592,69	3.255.185,38	4.882.778,07	6.510.370,76
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00	3.077.744,09	7.272.061,82	12.127.112,44	17.184.504,91	3.077.744,09	7.272.061,82	12.127.112,44	17.184.504,91	3.077.744,09	7.272.061,82	12.127.112,44	17.184.504,91	3.077.744,09	7.272.061,82	12.127.112,44	17.184.504,91
SUDAFRICA	1.875,00	20,00	3.35.018,48	706.036,96	1.059.054,44	1.412.073,92	3.35.018,48	706.036,96	1.059.054,44	1.412.073,92	3.35.018,48	706.036,96	1.059.054,44	1.412.073,92	3.35.018,48	706.036,96	1.059.054,44	1.412.073,92
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	20,00	1.540.056,22	3.638.828,68	5.065.222,19	6.589.884,80	1.540.056,22	3.638.828,68	5.065.222,19	6.589.884,80	1.540.056,22	3.638.828,68	5.065.222,19	6.589.884,80	1.540.056,22	3.638.828,68	5.065.222,19	6.589.884,80
BRASIL	1.250,00	20,00	531.289,53	1.062.579,05	1.593.868,58	2.125.158,10	531.289,53	1.062.579,05	1.593.868,58	2.125.158,10	531.289,53	1.062.579,05	1.593.868,58	2.125.158,10	531.289,53	1.062.579,05	1.593.868,58	2.125.158,10
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00	917.373,00	2.167.559,40	3.614.688,28	5.122.140,73	1.507.452,46	3.014.904,92	4.522.357,38	6.029.809,84	1.507.452,46	3.014.904,92	4.522.357,38	6.029.809,84	1.507.452,46	3.014.904,92	4.522.357,38	6.029.809,84
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00	221.206.667,82	464.283.580,15	720.109.978,95	976.300.353,47	256.190.374,52	512.380.749,05	768.571.123,57	1.024.761.498,09	256.190.374,52	512.380.749,05	768.571.123,57	1.024.761.498,09	256.190.374,52	512.380.749,05	768.571.123,57	1.024.761.498,09



Trasladando también los datos mensuales a los sucesivos trimestres, nos quedaría el siguiente ingreso acumulado para el escenario pesimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
EEUU	5.875,00	20,00 %	0,00	0,00	4.745.187,82	25.088.851,37	29.257.228,67	63.756.528,03	101.307.088,44	138.857.648,86	37.550.560,42	75.101.120,83	112.651.681,25	150.202.241,66
CANADA	3.125,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	161.867,44	1.226.579,59	1.746.535,09	3.806.000,04	6.047.612,61	8.289.225,18
TOTAL EMA	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8.219.180,80	62.282.319,64
SUIZA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	143.676,81	1.088.736,87	1.550.259,90	3.378.282,67	5.367.983,35	7.357.684,04
JAPON	4.375,00	40,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.455.098,74	18.603.951,90	26.490.294,76	57.726.903,64	91.726.207,71	125.725.511,77
COREA	3.125,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	181.342,92	1.192.815,67	3.149.489,51	5.456.744,16	7.968.061,97
TGAY ASIM	1.875,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	228.581,50	1.732.117,42	2.466.373,87	5.374.652,42	8.540.151,18	11.705.649,95
CHINA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	183.083,53	483.410,53	837.547,66	1.223.006,15
TURQUIA	1.875,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	D652	618.453,96	1.632.954,96	2.829.225,95	4.131.300,10
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	730.397,22
SUDAFRICA	1.875,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	181.342,92	134.140,24	354.181,54	613.648,03	896.062,81
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	365.479,63
BRASIL	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	181.342,92	201.879,82	533.039,92	923.534,57	1.348.566,19
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	217.707,08
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	4.745.187,82	25.088.851,37	29.257.228,67	63.756.528,03	104.296.312,93	162.053.063,40	72.134.397,25	151.540.036,06	243.213.517,26	382.443.213,39

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
EEUU	5.875,00	20,00 %	37.550.560,42	75.101.120,83	112.651.681,25	150.202.241,66	37.550.560,42	75.101.120,83	112.651.681,25	150.202.241,66	37.550.560,42	75.101.120,83	112.651.681,25	150.202.241,66
CANADA	3.125,00	20,00 %	2.241.612,57	4.483.225,14	6.724.837,70	8.966.450,27	2.241.612,57	4.483.225,14	6.724.837,70	8.966.450,27	2.241.612,57	4.483.225,14	6.724.837,70	8.966.450,27
TOTAL EMA	3.125,00	50,00 %	88.684.222,26	193.258.157,34	307.081.044,77	420.903.932,21	113.822.887,44	227.645.774,87	341.468.662,31	455.291.549,74	113.822.887,44	227.645.774,87	341.468.662,31	455.291.549,74
SUIZA	3.125,00	100,00 %	1.989.700,68	3.979.401,37	5.969.102,05	7.958.802,74	1.989.700,68	3.979.401,37	5.969.102,05	7.958.802,74	1.989.700,68	3.979.401,37	5.969.102,05	7.958.802,74
JAPON	4.375,00	40,00 %	33.999.304,07	67.998.608,14	101.997.912,20	135.997.216,27	33.999.304,07	67.998.608,14	101.997.912,20	135.997.216,27	33.999.304,07	67.998.608,14	101.997.912,20	135.997.216,27
COREA	3.125,00	20,00 %	2.511.317,81	5.022.635,62	7.533.953,43	10.045.271,24	2.511.317,81	5.022.635,62	7.533.953,43	10.045.271,24	2.511.317,81	5.022.635,62	7.533.953,43	10.045.271,24
TGAY ASIM	1.875,00	20,00 %	3.165.498,76	6.330.997,52	9.496.496,28	12.661.995,05	3.165.498,76	6.330.997,52	9.496.496,28	12.661.995,05	3.165.498,76	6.330.997,52	9.496.496,28	12.661.995,05
CHINA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL ISRAEL/LIBANO	3.125,00	20,00 %	385.458,49	770.916,98	1.156.375,47	1.541.833,96	385.458,49	770.916,98	1.156.375,47	1.541.833,96	385.458,49	770.916,98	1.156.375,47	1.541.833,96
TURQUIA	1.875,00	20,00 %	1.302.074,15	2.604.148,30	3.906.222,46	5.208.296,61	1.302.074,15	2.604.148,30	3.906.222,46	5.208.296,61	1.302.074,15	2.604.148,30	3.906.222,46	5.208.296,61
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.875,00	20,00 %	2.462.195,27	5.817.649,46	9.701.689,95	13.747.636,73	4.045.946,78	8.091.893,55	12.137.840,33	16.183.787,10	4.045.946,78	8.091.893,55	12.137.840,33	16.183.787,10
SUDAFRICA	1.875,00	20,00 %	282.414,78	564.829,57	847.244,35	1.129.659,14	282.414,78	564.829,57	847.244,35	1.129.659,14	282.414,78	564.829,57	847.244,35	1.129.659,14
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00 %	1.232.044,98	2.911.063,10	4.854.577,75	6.879.107,84	2.024.530,09	4.049.060,17	6.073.590,26	8.098.120,35	2.024.530,09	4.049.060,17	6.073.590,26	8.098.120,35
BRASIL	1.250,00	20,00 %	425.031,62	850.063,24	1.275.094,86	1.700.126,48	425.031,62	850.063,24	1.275.094,86	1.700.126,48	425.031,62	850.063,24	1.275.094,86	1.700.126,48
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00 %	733.898,40	1.734.047,52	2.891.750,62	4.097.712,59	1.205.961,97	2.411.923,93	3.617.885,90	4.823.847,87	1.205.961,97	2.411.923,93	3.617.885,90	4.823.847,87
RESTO DEL MUNDO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TOTAL MUNDIAL	1.250,00	20,00 %	176.965.334,26	371.426.864,12	576.087.983,16	781.040.282,78	204.952.299,62	409.904.599,24	614.856.898,86	819.809.198,48	204.952.299,62	409.904.599,24	614.856.898,86	819.809.198,48

Trasladando los datos estimados para el 3T2020 y comparándolos con el valor real obtenido, podemos concluir que las estimaciones realizadas son totalmente coherentes. A continuación, extrapolamos nuestras estimaciones durante 3 trimestres adicionales, donde únicamente se comercializará en ASA:

INGRESOS ROYALTIES LURBINECTEDINA USA	ESCENARIO OPTIMISTA	ESCENARIO PESIMISTA	DATOS REALES
3T 2020	5.931.485 €	4.745.188 €	5.200.000 €
4T 2020	25.429.579 €	20.343.664 €	?
1T 2021	36.571.536 €	29.257.229 €	?
2T 2021	43.124.124 €	34.499.299 €	?

#### 4.4.1. Evolución histórica de los ensayos hasta su aprobación

En marzo de 2.009 se inicia el ensayo **NCT00877474<sup>1</sup>**, de **fase I**, multicentro y abierto para tumores sólidos avanzados. Este es un estudio clínico con lurbinectedina para aumento de dosis para identificar las toxicidades limitantes de la dosis (DLT), determinar la dosis máxima tolerada (MTD) y la dosis recomendada (RD) de PM01183 administrado cada tres semanas por vía intravenosa (iv) durante una hora a pacientes con tumores sólidos avanzados, con el objetivo de evaluar la actividad antitumoral de PM01183 y la seguridad y tolerabilidad de PM01183. Además, este estudio evaluaba la fármaco-genómica en muestras tumorales y glóbulos blancos periféricos (PWBCs) de pacientes expuestos a PM01183 en la dosis recomendada (RD), con el fin de evaluar posibles marcadores de respuesta y / o resistencia. En dicho estudio con 31 pacientes se buscaban los siguientes objetivos:

- Objetivo primario: Identificar las toxicidades limitantes de la dosis (DLT), la dosis máxima tolerada (MTD) y la dosis recomendada (RD), administrada cada tres semanas por vía intravenosa de una hora.

1 Ensayo patrocinado por Pharmamar link:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00877474?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=12>

- Objetivo secundario: Determinar la actividad antitumoral y seguridad de lurbinectedina y determinar la fármaco-genómica en muestras tumorales y glóbulos blancos periféricos (PWBC) en la dosis recomendada.

Entre marzo 2009 y septiembre de 2010 se reclutaron 31 pacientes. En abril de 2014 se presentó el estudio en la revista científica "Clinical cancer research".

**Resultados:** PM01183 se escaló con seguridad más de 200 veces, de 0,02 a 5,0 mg / m<sup>2</sup>. Se utilizó la duplicación de la dosis, lo que requirió 15 pacientes y nueve niveles de dosis para identificar la DLT. La dosis recomendada fue de 4.0 mg / m<sup>2</sup>, uno de los 15 pacientes con DLT desarrollo trombocitopenia de grado 4. El resultado fue independiente del área de superficie corporal; por tanto, se utilizó una dosis plana de 7,0 mg durante la expansión. La Mielosupresión, principalmente neutropenia de grado 4, se produjo en el 40% de los pacientes, pero fue transitoria y manejable, y ninguno fue febril. Todos los demás efectos tóxicos fueron leves y la fatiga, las náuseas y los vómitos fueron los más comunes a la dosis recomendada.

Se evaluó la eficacia de 28 pacientes según RECIST v.1.0; se produjo una respuesta parcial confirmada (RP) con normalización del marcador tumoral (CA19-9) en un paciente con cáncer de páncreas refractario tratado a la dosis recomendada. Además, nueve (29%) pacientes tuvieron estabilización de la enfermedad como mejor respuesta, que duró al menos 4 meses en cinco de ellos. Tres de estos cinco pacientes fueron tratados con la dosis recomendada y todos alcanzaron valores de supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongados con PM01183 en comparación con su última terapia previa. Esos seis pacientes mostraron evidencia de cierta contracción del tumor durante el tratamiento con PM01183; cinco de ellos fueron tratados con la dosis recomendada.

**Conclusión:** Una dosis plana de 7,0 mg es la dosis recomendada para PM01183 como infusión de 1 hora cada 3 semanas. Esta dosis es tolerada y activa. A esta dosis se produjo neutropenia grave, aunque fue transitoria y sin consecuencias clínicas en este estudio.

El seis de mayo de 2015 se solicita el ensayo de **fase II** para tumores sólidos avanzados. El veintisiete de mayo de 2015 se autoriza el ensayo y el 12 de agosto de 2015 se inicia realmente el ensayo **NCT02454972**<sup>2</sup> también llamado Basket, que incluye 345 pacientes, con un mínimo de 25 pacientes en cada utilidad, menos en endometrio que son 50 pacientes y en cáncer de pulmón de células pequeñas que son 100 pacientes. Finalmente se reclutan 105 pacientes en SCLC, con los siguientes objetivos:

- Objetivo primario: Tasa de respuesta general (TRO) [Marco de tiempo: cambio en cada paciente: cada 2/3 ciclos desde el ciclo 6 (duración del ciclo: 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer o la muerte o el final del estudio (12 meses después del último paciente de la cohorte inscrito o hasta la muerte en la cohorte de CPCP)].
- Objetivos secundarios:
  - Duración de la respuesta (RD), definida como el tiempo entre la fecha en que se cumplen los criterios de respuesta (RP o RC, el primero que se alcance) hasta la primera fecha en que se documenta la progresión de la enfermedad (EP), la recurrencia o la muerte. [Marco de tiempo: Cambio en cada paciente: cada 2/3 ciclos desde el ciclo 6 (duración del ciclo: 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer o la muerte o el final del estudio (12 meses después del último paciente de la cohorte inscrito o hasta la muerte en la cohorte de CPCP)].
  - Beneficio clínico [Marco de tiempo: cambio en cada paciente: cada 2/3 ciclos desde el ciclo 6 (duración del ciclo: 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer o la muerte o el final del estudio (12 meses después de la última paciente de la cohorte o hasta la muerte en la cohorte de CPCP)]:

Beneficio clínico definido como pacientes con TRO o DE ≥ 4 meses

- Supervivencia libre de progresión (SSP) [Marco de tiempo: cambio en cada paciente: cada 2/3 ciclos desde el ciclo 6 (duración del ciclo: 3 semanas) hasta la progresión de la enfermedad o el inicio de una nueva terapia contra el cáncer o la muerte o el final del estudio (12 meses después del último paciente de la cohorte inscrito o hasta la muerte en la cohorte de CPCP)].

2 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link:  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=9>

- Supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el período de tiempo desde la fecha de la primera infusión hasta la fecha de la EP, la muerte (por cualquier causa) o la última evaluación del tumor.
- Supervivencia general (SG) en cada cohorte de tumores sólidos avanzados, definido como el período de tiempo desde la fecha de la primera infusión hasta la fecha de la muerte. [Marco de tiempo: infusión hasta 12 meses después de que el último paciente de la cohorte inscrito recibió el primero]

**Resultados:** El 12 de septiembre de 2017 PharmaMar presentó durante el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), celebrado en Madrid, resultados positivos de PM1183 (lurbinectedina) en pacientes con cáncer de pulmón microcítico (CPM) recidivante: "El abstract #1529 'Activity of lurbinectedin (PM1183) as single agent and in combination in patients with advanced small cell lung cancer (SCLC)' demuestra que se observa una tasa de respuesta de al menos el 36% cuando se utiliza PM1183 como agente único.

El 14 de noviembre de 2018 Pharmamar anuncia que el ensayo basket de lurbinectedina de fase II ha acabado el reclutamiento de los 100 pacientes requeridos. Es un ensayo multicentro que mide la eficacia y seguridad de los pacientes con CPCP tras un tratamiento previo de quimioterapia.

El 9 de septiembre de 2019 Pharmamar presentó nuevos datos sobre lurbinectedina en la Conferencia Mundial de cáncer de pulmón celebrada en Barcelona. Se presentó en dicha conferencia un poster, titulado "Antitumor Activity of Single Agent Lurbinectedin in Patients with Relapsed SCLC Occurring  $\geq 30$  Days After Last Platinum Dose (Abstract 1710)" muestra los datos de la cohorte de cáncer de pulmón microcítico del ensayo basket de fase II de lurbinectedina como agente único (presentados en una sesión oral durante el pasado congreso de ASCO).

- Se han mostrado los datos de un subconjunto de 84 pacientes con un CTFI $\geq 30$  (pacientes que han sufrido una recaída de la enfermedad en un periodo superior o igual a 30 días desde la primera línea de tratamiento). En este grupo de pacientes la Tasa de Respuesta Global (ORR) fue del 40.5%. En los pacientes resistentes, con CTFI de 30-89 días, la Tasa de Respuesta Global (ORR) fue del 29.2%, para los cuales no existe ningún tratamiento aprobado en la actualidad. Y en los 60 pacientes sensibles (CTFI $\geq 90$ , es decir, aquellos que han sufrido una recaída de la enfermedad en un periodo superior o igual a 90 días desde la primera línea de tratamiento) la Tasa de Respuesta Global (ORR) alcanzó el 45%.
- En cuanto a la seguridad del producto en este grupo de pacientes, lurbinectedina ha mostrado un perfil de seguridad aceptable y bien tolerado. El efecto adverso relacionado con el tratamiento más común ha sido la neutropenia. No se observan toxicidades inesperadas.

El 27 de marzo de 2020 se presentó en la revista científica los resultados del ensayo Basket de lurbinectedina en monoterapia para cáncer de pulmón microcítico. La eficacia se demostró en el ensayo PM1183-B-005-14 (Estudio B-005; **NCT02454972**<sup>3</sup>), un estudio multicéntrico, abierto y de múltiples cohortes que inscribió a 105 pacientes con CPCP metastásico que presentaron progresión de la enfermedad durante o después de la quimioterapia basada en platino. Los pacientes recibieron lurbinectedina 3,2 mg / m<sup>2</sup> por infusión intravenosa cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

- Las principales medidas de resultado de eficacia fueron la tasa de respuesta global confirmada (ORR) determinada por la evaluación del investigador utilizando RECIST 1.1 y la duración de la respuesta. Entre los 105 pacientes, la TRO fue del 35% (IC del 95%: 26%, 45%), con una duración media de respuesta de 5,3 meses (IC del 95%: 4,1, 6,4). El ORR según el comité de revisión independiente fue del 30% (IC del 95%: 22%, 40%) con una duración media de respuesta de 5,1 meses (IC del 95%: 4,9, 6,4).
- Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ), incluidas anomalías de laboratorio, fueron Mielosupresión, fatiga, aumento de creatinina, aumento de alanina aminotransferasa, aumento de glucosa, náuseas, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, disminución de albúmina, estreñimiento, disnea, disminución de sodio, aumento de aspartato aminotransferasa, vómitos, tos, disminución de magnesio y diarrea.
- La dosis recomendada de lurbinectedina es de 3,2 mg / m<sup>2</sup> cada 21 días.

3 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link:  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=9>

El 17 de septiembre de 2020 se presentaron nuevos datos de lurbinectedina en el congreso ESMO a través de Vivek Subbiah;

- **Antecedentes.** Las pautas de la NCCN recomiendan la repetición de la provocación con platino si el intervalo sin quimioterapia (CTFI) > 180 días (d) se basa en pequeños ensayos clínicos realizados principalmente en la década de 1980. Los datos recientes sobre la re-exposición con CTFI > 90 d mostraron una tasa de respuesta general (ORR) del 45-49% y una mediana de supervivencia general (SG) de 7.5-7.9 meses (meses) (Genestreti et al.2015; Monnet et al.2019).
- **Métodos.** En la cohorte de SCLC del ensayo Basket, 60 pts. con CTFI > 90 d (20 pts. con CTFI > 180 d) retratados con una línea previa a base de platino se trataron con lurbinectedina 3,2 mg / m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 1 hora cada 3 semanas.
- **Resultados.** La edad mediana (rango) fue de 59 (44-78) años; El 56,7% eran hombres; el 58% enfermedad extensa en el momento del diagnóstico; todos recibieron platino antes; El 8,3% recibió inmunoterapia previa; y la mejor respuesta a la quimioterapia previa basada en platino fue RC (13,3%), PR (71,7%) y SD (13,3%). La mediana (rango) de CTFI fue de 4,7 meses (2,9-16,1) meses. La mediana (rango) del número de ciclos de lurbinectedina fue 6 (1-24).

ACTIVIDAD DE LURBINECTEDINA EN PACIENTES CON SCLC DE SEGUNDA LINEA EN CANDIDATOS A RE-DESAFIO CON PLATINO				
FARMACOS	CTFI>90 (n=60)		CTFI>180 (n=20)	
	IA	IRC	IA	IRC
ORR (IC del 95%),% (respuestas confirmadas)	45,0 (32,1-58,4)	43,3 (30,6-56,8)	60,0 (36,1-86,9)	50,0 (27,2-72,8)
Tasa de control de enfermedades a las 8 semanas,%	81,7 (69,6-90,5)	73,3 (60,3-83,9)	95,0 (75,1-99,9)	80,0 (56,3-94,3)
Duración media de la respuesta (IC del 95%), meses	6,2 (3,5-7,3)	5,3 (4,9-7,0)	5,5 (2,9-11,2)	5,5 (2,8-8,5)
SG mediana (IC del 95%), meses	11,9 (9,7-16,2)		16,2 (9,6-NR)	
SG a los 12 meses (IC del 95%),%	48,3 (32,5-64,1)		60,9 (35,7-86,2)	
SG a los 24 meses (IC del 95%),%	21,0 (8,2-33,8)		27,1 (5,4-48,8)	

IC: intervalo de confianza; d: días; IA: Evaluación del investigador; IRC: Comité de Revisión Independiente; NR: no alcanzado; wks: semanas.

Los principales eventos adversos fueron hematológicos (neutropenia de grado 3/4: 25%; neutropenia febril, 1,7%; anemia de grado 3/4: 10%) y fatiga de grado 3 (10%). El tratamiento posterior después de la lurbinectedina fue principalmente quimioterapia a base de platino (55%) e inmunoterapia (20,5%).

- **Conclusiones.** La lurbinectedina es eficaz y bien tolerada en el CPCP recidivante sensible al platino, especialmente cuando el CTFI > 180 días. Lurbinectedina es una alternativa a la re-exposición al platino.

#### 4.5. Ingresos estimados de lurbinectedina en monoterapia para SCLC en 2ª línea

##### 4.5.1. EEUU

El 7 de abril de 2014, la FDA (Food and Drug Administration) aceptó la propuesta de PharmaMar sobre el proceso de producción de PM1183, un agente antitumoral en desarrollo clínico para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos. Los intermedios a partir de los cuales la compañía inicia el proceso de producción del fármaco han sido por lo tanto aprobados. El visto bueno de la FDA confirma la estrategia que ha establecido PharmaMar para la producción de PM1183, cuyo proceso está ya completamente definido. La FDA requiere a las compañías productoras de fármacos que sometan la documentación completa relativa a la síntesis de sus medicamentos. La información, con el veredicto del organismo regulador, se adjunta al dossier de registro de un medicamento.

El 3 de agosto de 2018, PharmaMar anunció que la FDA aprobaba conceder la designación “orphan drug” a Lurbinectedina para la indicación de cáncer de pulmón microcítico. La Oficina de Productos de Medicamentos Huérfanos de la FDA concede estatus de “huérfano” para apoyar el desarrollo de medicamentos para el diagnóstico, prevención o tratamiento seguro y eficaz de enfermedades que afectan a menos de 200.000 personas en Estados Unidos. La designación de medicamento huérfano 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.

El 19 de agosto de 2019, Pharmamar anunció que la FDA estaba de acuerdo con la propuesta de la compañía de presentar para aprobación acelerada ("accelerated approval") su Solicitud de Registro de Nuevo Fármaco de lurbinectedina, en monoterapia, para el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico en segunda línea. El 17 de diciembre de 2019, Pharmamar presentó a la FDA la solicitud de nuevo fármaco para el tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas después del tratamiento de quimioterapia basada en platino, en base a los datos del ensayo Basket.

El 19 de diciembre de 2019, Jazz Pharmaceuticals y Pharmamar firman un acuerdo para la comercialización en exclusiva por parte de Jazz de Lurbinectedina en Estados Unidos. Como hemos comentado anteriormente en este informe, el acuerdo incluyó:

- Un primer pago inicial de 200 millones de dólares (181 millones de euros) (recibido cobro el 29 de enero 2020, tras finalizar el "Hart-Scott-Rodino Waiting Period", que es la aprobación por las autoridades antimonopolio de EEUU el 22 de enero de 2020).
- Un segundo pago de 100 millones de dólares cuando la FDA apruebe la aprobación acelerada, que se produjo el 15 de junio de 2020. Pharmamar recibió el cobro el 29 de junio de 2020.
- Un tercer pago de 150 millones de dólares cuando se produzca la aprobación total de la FDA.
- También se contemplan hasta 550 millones de dólares a mayores por hitos comerciales.
- Además, se contempla el cobro de royalties sobre las ventas netas de lurbinectedina, 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 lurbinectedina y suministrará el producto a Jazz.

El 27 de enero de 2020, PharmaMar y Bionical Emes, una Organización de Investigación Clínica (CRO, Clinical Research Organization) global, anuncian el lanzamiento de un Expanded Access Program (Programa de Uso Compasivo) con lurbinectedina para pacientes estadounidenses con cáncer de pulmón microcítico recurrente, que no pueden entrar en los ensayos clínicos y para los que no hay alternativas terapéuticas apropiadas.

PharmaMar anunció el 7 de julio de 2020, junto a Jazz Pharmaceuticals, que Zepzelca (lurbinectedina) fue incluido en las Guías de Práctica Clínica en Oncología (NCCN Guidelines®) para el cáncer de pulmón microcítico, por la Red Nacional de Cáncer Integral (National Comprehensive Cancer Network, NCCN®). Las NCCN Guidelines para el cáncer de pulmón microcítico incluyen ahora la lurbinectedina como tratamiento recomendado, tanto para los pacientes que recaen seis meses o menos después de una terapia sistémica previa, como para los que recaen más de seis meses después. Para los pacientes que recaen en seis meses o menos, lurbinectedina es el tratamiento preferido. "Las NCCN Guidelines son una referencia para el tratamiento del cáncer, seguidas por la comunidad médica de todo el mundo. La incorporación de lurbinectedina en estas guías refuerza y apoya nuestro compromiso de asegurar que los pacientes con cáncer de pulmón microcítico recurrente puedan acceder a esta importante nueva opción de tratamiento", dijo el Dr. Ali Zeaiter, director de Desarrollo Clínico de PharmaMar.

Una vez que ya ha sido aprobada la comercialización de Lurbinectedina en EEUU para SCLC, procedemos al cálculo de los posibles ingresos procedentes de este mercado. En base a los datos de la OMS de 2020 existen unos 227.875 pacientes/año diagnosticados de cáncer de pulmón de los que unos 29.624 (13% del total) son de cáncer de pulmón de células pequeñas (supuesto S6.0). Para calcular el número de pacientes que pasan a segunda línea, tenemos en cuenta las estimaciones:

- Para una previsión pesimista, un 60% pasaría a segunda línea de tratamiento (supuesto S6.2) que nos daría una cifra de 17.774 pacientes.
- Para una previsión optimista, un 75% pasaría a segunda línea de tratamiento (supuesto S6.3), que nos daría una cifra de 22.218 pacientes.

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
EEUU	227.875	13	29.624	22.218	17.774	5.999	13.775	2.444	4.799	11.020	1.955

Después, como existen distintos parámetros en función de los distintos grupos de pacientes, aplicamos los resultados que se obtuvieron en los distintos ensayos de primera línea. Una vez aplicados los parámetros de primera línea (en base a TRO, SLP y SD), y así pudimos obtener el número de pacientes de cada grupo. En esta estimación, tuvimos en cuenta además la reducción de pacientes que serían tratados en función de la competencia:

- Un 100% de los resistentes a platino se tratarían con Lurbinectedina.
- Un 75% de los sensibles a platino con menos de 180 días libres de quimioterapia (supuesto S6.6).
- Un 40% de los sensibles a platino tras más de 180 días sin quimioterapia (supuesto S6.7), que normalmente eran candidatos a repetir con platino, pero que tras el último poster presentado en ESMO 2020 por Viviek Subbiah, incluso en esos pacientes tiene más beneficio el tratamiento con lurbinectedina en vez de repetir con platino.

PAIS	MERCADO			PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
				RESISTENTES			90<CTF<180			CTF>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTF<180			CTF>180			TOTAL
	TOP	PLAT	CM	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
EEUU	75,00 %	40,00 %	100,00 %	2.933	1.506	1.560	1.891	3.792	4.649	49	342	587	17.308	2.347	1.205	1.248	1.512	3.033	3.719	39	274	469	13.846

Con este número de pacientes, aplicados los parámetros que obtuvimos en el ensayo Basket de lurbinectedina en monoterapia, nos permitió obtener el número de ciclos que se aplicarían a cada grupo de pacientes y también los ingresos esperados, obteniendo los siguientes resultados por trimestres.

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE															
			2020				2021				2022							
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
EEUU	5.875.00	20.00 %	0.00	0.00	5.931.484.77	31.361.064.21	36.571.535.84	79.695.660.03	126.633.860.55	173.572.061.07	46.938.200.52	93.876.401.04	140.814.601.56	187.752.802.08				

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
EEUU	5.875.00	20.00 %	46.938.200.52	93.876.401.04	140.814.601.56	187.752.802.08	46.938.200.52	93.876.401.04	140.814.601.56	187.752.802.08	46.938.200.52	93.876.401.04	140.814.601.56	187.752.802.08

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE															
			2020				2021				2022							
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
EEUU	5.875,00	20,00 %	0,00	0,00	4.745.187,82	25.088.851,37	29.257.228,67	63.756.528,03	101.307.088,44	138.857.648,86	37.550.560,42	75.101.120,83	112.651.681,25	150.202.241,66				

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
EEUU	5.875.00	20.00 %	37.550.560.42	75.101.120.83	112.651.681.25	150.202.241.66	37.550.560.42	75.101.120.83	112.651.681.25	150.202.241.66	37.550.560.42	75.101.120.83	112.651.681.25	150.202.241.66

Finalmente, se estima que en Julio de 2021 se recibirá la aprobación final definitiva de Lurbinectedina en EEUU, teniendo en cuenta las siguientes razones:

- En esta fecha, lurbinectedina llevaría tres meses de uso compasivo en EEUU y doce meses de uso en real en el mercado estadounidense, por tanto, se tendrían datos suficientes para obtener dicha aprobación definitiva.
- En esa fecha, la baja toxicidad del fármaco estaría demostrada tanto en esos pacientes, como en los datos presentados a la FDA en los ensayos de Atlantis, de Corail, y en otros ensayos adicionales.

#### 4.5.2. Europa entorno EMA

Consideramos como Europa, entorno EMA, a todos los países que se rigen bajo los dictados por la Agencia reguladora de medicamentos europea (EMA). Los países que se rigen por dicha Agencia reguladora son los 27 países de la UE más cuatro miembros adicionales (Reino Unido, Noruega, Liechtenstein e Islandia). Vamos a considerar en este punto que Reino Unido sigue perteneciendo al entorno EMA por un acuerdo entre ambas partes tras el Brexit. Por tanto, tenemos los siguientes países dentro de esta zona geográfica: España, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Bélgica, Luxemburgo, Austria, Dinamarca, Suecia, Finlandia, Portugal, Grecia, Irlanda, Reino Unido, Noruega, Liechtenstein, Islandia, República Checa, República Eslovaca, Polonia, Hungría, Letonia, Estonia, Lituania, Croacia, Eslovenia, Bulgaria, Chipre, Rumanía y Malta.

La empresa dispone de seis filiales comercializadoras en esta zona: España, Alemania, Italia, Francia, Bélgica y Austria.

Dentro de los países regulados por la EMA hemos hecho cuatro distinciones:

1. Países donde disponemos de una filial para comercializar los productos de la empresa y serían: España y Portugal (con la filial de España), Alemania, Francia, Italia, Austria, y Holanda, Bélgica, Luxemburgo, Liechtenstein y Dinamarca (desde Bélgica).
2. Países donde hay acuerdo con Immedica para la distribución y que estén en la parte occidental de Europa: Reino Unido, Irlanda, Suecia, Noruega, Finlandia e Islandia
3. Países pendientes de licenciar que no están incluidos en los grupos anteriores: Grecia, Malta y Chipre.
4. Resto de países licenciados a Immedica: Lituania, Letonia, Estonia, República Checa, República Eslovaca, Croacia, Eslovenia, Hungría, Bulgaria, Rumanía, y Polonia.

El 24 de enero de 2019, Pharmamar anunció que el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP), de la Agencia Europea del Medicamento (EMA, por sus siglas en inglés), daba su opinión positiva para designación de Medicamento Huérfano a Zepsyre® (lurbinectedina) para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico.

El 26 de febrero de 2019, la Comisión Europea concedió la designación huérfana (EU / 3/19/2143) a PharmaMar SA, España, de lurbinectedina para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico. Para calificarse un medicamento de huérfano, debe cumplir los siguientes requisitos:

- Debe estar destinado al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de una enfermedad que ponga en peligro la vida o sea crónicamente debilitante;
- La prevalencia de la enfermedad en la UE no debe ser superior a 5 de cada 10.000 personas, o debe ser poco probable que la comercialización del medicamento genere ingresos suficientes para justificar la inversión necesaria para su desarrollo;
- No puede autorizarse ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección en cuestión o, si tal método existe, el medicamento debe ser de beneficio significativo para los afectados por la afección.

La designación de medicamento huérfano supone una serie de incentivos:

- La Agencia proporciona asistencia de protocolo, que permite asesoramiento científico para obtener respuestas sobre los tipos de estudios necesarios para demostrar la calidad, los beneficios y los riesgos del medicamento, así como información sobre el beneficio significativo del medicamento. La asistencia de protocolo está disponible a un precio reducido para medicamentos huérfanos.
- Permite el acceso a la autorización de comercialización centralizada. Esto permite a las empresas presentar una solicitud única a la Agencia Europea de Medicamentos, lo que da como resultado un dictamen único y una decisión única de la Comisión Europea, válida en todos los Estados miembros de la UE. Los patrocinadores también pueden tener acceso a la aprobación condicional.
- Diez años de protección frente a la competencia una vez aprobados.
- Asistencia administrativa y de procedimiento de la oficina PRIME de la Agencia.
- Reducción de tarifas de las actividades regulatorias.
- Acceder a financiación disponible de la comunidad europea y a otras fuentes: horizonte 2020 con un programa específico para enfermedades raras, y E-Rare, un programa transnacional para el estudio de enfermedades raras. Además, hay subvenciones para la investigación en Japón y EEUU.
- Permite acceder al programa de uso compasivo del medicamento.

En base a esta designación de medicamento huérfano, las ventas en uso compasivo en algunos países de Europa se han ido incrementando de manera muy sustancial, pasando de un ingreso para todo el año 2019 de 1,1 millones de euros, a un ingreso en el primer trimestre de 2020 de 2,2M€. En el semestre de 2020, las ventas en compasivo ya subieron a 5,9M€ y en los nueve primeros meses pasaron a ser 13,5M€. Estas cifras vienen a confirmar la buena acogida por los oncólogos y la imperiosa necesidad del medicamento en Europa.

El 29 de abril de 2020, Pharmamar anuncia la firma de un acuerdo con Immedica Pharma AB (Immedica) para la distribución y comercialización en exclusiva, en caso de aprobación, del antitumoral lurbinectedina para un territorio que incluye el Reino Unido, Irlanda, los países nórdicos, algunos países de Europa del Este, de Oriente Medio y Norte de África. Según los términos del acuerdo, PharmaMar recibió un primer pago de 2 millones de euros y podrá recibir unos ingresos adicionales por hitos regulatorios. En estos territorios, Pharmamar recibirá el 50% de las futuras ventas en Europa y el 40% de las futuras ventas en los países de Oriente Medio y Norte de África. PharmaMar conservará los derechos exclusivos de producción del producto, que suministrará a Immedica para su uso comercial y clínico.

El número de pacientes estimados para SCLC en Europa sería el siguiente:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
ESPAÑA	29.188	13	3.794	2.846	2.277	768	1.764	313	615	1.412	250
FRANCIA	48.299	13	6.279	4.709	3.767	1.271	2.920	518	1.017	2.336	414
ALEMANIA	64.804	13	8.425	6.318	5.055	1.706	3.917	695	1.365	3.134	556
ITALIA	41.953	13	5.454	4.090	3.272	1.104	2.536	450	884	2.029	360
HOLANDA	13.500	13	1.755	1.316	1.053	355	816	145	284	653	116
BELGICA	9.646	13	1.254	940	752	254	583	103	203	466	83
LUXEMBURGO	351	13	46	34	27	9	21	4	7	17	3
PORTUGAL	5.415	13	704	528	422	143	327	58	114	262	46
AUSTRIA	5.256	13	683	512	410	138	318	56	111	254	45
DINAMARCA	5.047	13	656	492	394	133	305	54	106	244	43
GRECIA	8.960	13	1.165	874	699	236	542	96	189	433	77
IRLANDA	3.271	13	425	319	255	86	198	35	69	158	28
FINLANDIA	2.935	13	382	286	229	77	177	31	62	142	25
SUECIA	4.567	13	594	445	356	120	276	49	96	221	39
REINO UNIDO	51.983	13	6.758	5.068	4.055	1.368	3.142	558	1.095	2.514	446
LIECHTENSTEIN		13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ISLANDIA	203	13	26	20	16	5	12	2	4	10	2
NORUEGA	3.309	13	430	323	258	87	200	35	70	160	28
BULGARIA	4.300	13	559	419	335	113	260	46	91	208	37
CHIPRE	571	13	74	56	45	15	35	6	12	28	5
CROACIA	3.235	13	421	315	252	85	196	35	68	156	28
ESLOVENIA	1.476	13	192	144	115	39	89	16	31	71	13
ESTONIA	809	13	105	79	63	21	49	9	17	39	7
HUNGRÍA	10.274	13	1.336	1.002	801	270	621	110	216	497	88
LETONIA	1.205	13	157	117	94	32	73	13	25	58	10
LITUANIA	1.500	13	195	146	117	39	91	16	32	73	13
MALTA	258	13	34	25	20	7	16	3	5	12	2
POLONIA	29.509	13	3.836	2.877	2.302	777	1.784	316	621	1.427	253
CHEQUIA	6.560	13	853	640	512	173	397	70	138	317	56
ESLOVAQUIA	3.316	13	431	323	259	87	200	36	70	160	28
RUMANIA	12.122	13	1.576	1.182	946	319	733	130	255	586	104
EMA SIN ESTE	298.687	13	38.829	29.122	23.298	7.863	18.056	3.203	6.290	14.445	2.563
TOTAL EMA	373.822	13	48.597	36.448	29.158	9.841	22.598	4.009	7.873	18.078	3.207

En función de los distintos pacientes, y de los distintos parámetros a aplicar del ensayo Basket, obtenemos los siguientes pacientes y el número de ciclos de cada grupo de ellos.:

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA											PACIENTES LURBI PESIMISTA										
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL		
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7			
ESPAÑA	376	193	200	242	486	595	6	44	75	2.217	301	154	160	194	389	476	5	35	60	1.774		
FRANCIA	622	319	331	401	804	985	10	73	124	3.668	497	255	264	321	643	788	8	58	99	2.935		
ALEMANIA	834	428	444	538	1.078	1.322	14	97	167	4.922	667	343	355	430	863	1.058	11	78	133	3.938		
ITALIA	540	277	287	348	698	856	9	63	108	3.186	432	222	230	278	558	685	7	50	86	2.549		
HOLANDA	174	89	92	112	225	275	3	20	35	1.025	139	71	74	90	180	220	2	16	28	820		
BELGICA	124	64	66	80	160	197	2	14	25	733	99	51	53	64	128	157	2	12	20	586		
LUXEMBURGO	5	2	2	3	6	7	0	1	1	27	4	2	2	2	5	6	0	0	1	21		
PORTUGAL	70	36	37	45	90	110	1	8	14	411	56	29	30	36	72	88	1	7	11	329		
AUSTRIA	68	35	36	44	87	107	1	8	14	399	54	28	29	35	70	86	1	6	11	319		
DINAMARCA	65	33	35	42	84	103	1	8	13	383	52	27	28	33	67	82	1	6	10	307		
GRECIA	115	59	61	74	149	183	2	13	23	681	92	47	49	59	119	146	2	11	18	544		
IRLANDA	42	22	22	27	54	67	1	5	8	248	34	17	18	22	44	53	1	4	7	199		
FINLANDIA	38	19	20	24	49	60	1	4	8	223	30	16	16	19	39	48	1	4	6	178		
SUECIA	59	30	31	38	76	93	1	7	12	347	47	24	25	30	61	75	1	5	9	278		
REINO UNIDO	669	343	356	431	865	1.061	11	78	134	3.948	535	275	285	345	692	848	9	62	107	3.159		
LIECHTENSTEIN	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
ISLANDIA	3	1	1	2	3	4	0	0	1	15	2	1	1	1	3	3	0	0	0	12		
NORUEGA	43	22	23	27	55	68	1	5	9	251	34	17	18	22	44	54	1	4	7	201		
BULGARIA	55	28	29	36	72	88	1	6	11	327	44	23	24	29	57	70	1	5	9	261		
CHIPRE	7	4	4	5	10	12	0	1	1	43	6	3	3	4	8	9	0	1	1	35		
CROACIA	42	21	22	27	54	66	1	5	8	246	33	17	18	21	43	53	1	4	7	197		
ESLOVENIA	19	10	10	12	25	30	0	2	4	112	15	8	8	10	20	24	0	2	3	90		
ESTONIA	10	5	6	7	13	17	0	1	2	61	8	4	4	5	11	13	0	1	2	49		
HUNGRIA	132	68	70	85	171	210	2	15	26	780	106	54	56	68	137	168	2	12	21	624		
LETONIA	16	8	8	10	20	25	0	2	3	92	12	6	7	8	16	20	0	1	2	73		
LITUANIA	19	10	10	12	25	31	0	2	4	114	15	8	8	10	20	24	0	2	3	91		
MALTA	3	2	2	2	4	5	0	0	1	20	3	1	1	2	3	4	0	0	1	16		
POLONIA	380	195	202	245	491	602	6	44	76	2.241	304	156	162	196	393	482	5	35	61	1.793		
CHEQUIA	84	43	45	54	109	134	1	10	17	498	68	35	36	44	87	107	1	8	14	399		
ESLOVAQUIA	43	22	23	28	55	68	1	5	9	252	34	18	18	22	44	54	1	4	7	201		
RUMANIA	156	80	83	101	202	247	3	18	31	921	125	64	66	80	161	198	2	15	25	737		
EMA SIN ESTE	3.845	1.974	2.044	2.478	4.970	6.094	64	448	769	22.686	3.076	1.579	1.635	1.983	3.976	4.875	51	359	615	18.149		
TOTAL EMA	4.812	2.470	2.559	3.102	6.220	7.627	80	561	962	28.393	3.850	1.976	2.047	2.481	4.976	6.101	64	449	770	22.714		

Para el cálculo de los ingresos procedentes de los países del Entorno EMA, hemos distinguido cuatro grupos de países, como hemos comentado antes. Los países del acuerdo con Immedica los hemos distinguido en dos grupos:

- Por un lado, los países con acuerdo Immedica donde hemos considerado que se va a obtener un precio de reembolso para el medicamento: Reino Unido, Irlanda, Noruega, Suecia, Finlandia e Islandia. En el momento que se tenga un precio de reembolso en estos países, estos países minorarán los ingresos para Pharmamar en un 50%, ya que ese es el acuerdo firmado con Pharmamar. A esos ingresos habrá que añadir unos ingresos del 4% sobre ventas (supuesto S3.3), procedente de la venta de materia prima, ya que el producto lo suministrará Pharmamar a Immedica, para su posterior comercialización.
- Por otra parte, los países del Este de Europa con acuerdo con Immedica, para los que hemos estimado que los distintos gobiernos del Este no van a autorizar el precio de reembolso, por tanto, sus ingresos serán cero.
- Por otro lado, tenemos los países donde Pharmamar dispone de filial. En dichos países, el ingreso será íntegro para Pharmamar. Pharmamar dispone de seis filiales en el territorio EMA: España, Italia, Alemania, Francia, Austria y Bélgica. Desde esas filiales cubrirá los siguientes países: España, Italia, Alemania, Francia, Bélgica, Luxemburgo, Holanda, Portugal, Austria y Dinamarca.
- Y un último grupo formado por Grecia, Chipre y Malta, donde se cree que se licenciará el medicamento con Pint Pharma, al igual que ocurrió con Yondelis. Se cree que no nos exigirán una fase III, por ello, hemos estimado que la aprobación se conseguirá en abril de 2022, en caso contrario (necesidad de una Fase III), nos iríamos a 2025. Una vez aplicado esa fecha de comercialización, al número de pacientes de cada grupo en función del número de ciclos que se aplican a cada uno y el precio de la dosis, el cual hemos supuesto un precio de 2.500€ en España y de 3.125€ en el resto del territorio de la EMA.



Hemos estimado como fecha de aprobación de Lurbinectedina monoterapia en segunda línea de tratamiento para región EMA julio de 2022, por las siguientes razones:

- La Ema esperará a disponer de los datos del ensayo realizado en USA (ensayo Basket); y tendrá acceso a ellos después de su aprobación en USA, estimada para verano de 2021. Por ello, en la fecha estimada para la aprobación en EMA se cumplirían los doce meses necesarios para que en los primeros pacientes en real se puedan calcular las variables que se han tenido en cuenta para la aprobación condicionada de la FDA. Después de dicha aprobación en USA, la FDA suministrará esa información a las otras Agencias Reguladoras con las que mantiene reuniones mensuales. Estimamos que esta información se comparta dos meses después de la aprobación y creemos que la EMA tardará unos 9 o diez meses en evaluar dichos datos.
- En esta fecha, la EMA tendrá dos años de uso compasivo en Europa para comprobar toxicidad y sobre todo toxicidad en pacientes débiles, como son los de este tipo de uso. Estos pacientes no se usarán para ver eficacia, dado su estado avanzado de la enfermedad. Inclusive estos pacientes pueden ser usados como una pauta de comportamiento para futuros pacientes débiles, según los cuales pueden ser candidatos a lurbinectedina antes que platino, si la toxicidad de Lurbinectedina es inferior a la de primera línea de manera significativa

Con el número de pacientes y la fecha de aprobación estimados, obtenemos los siguientes datos de ingresos en el escenario optimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
ESPAÑA	2.500,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	923.708,99	6.999.570,86
FRANCIA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.910.640,52	14.478.221,91
ALEMANIA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.563.555,11	19.425.799,56
ITALIA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.659.601,68	12.575.930,02
HOLANDA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	534.041,02	4.046.791,77
BELGICA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	381.582,20	2.891.507,66
LUXEMBURGO	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	13.885,07	105.216,59
PORTUGAL	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	214.209,79	1.623.213,14
AUSTRIA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	207.919,97	1.575.550,93
DINAMARCA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	199.652,22	1.512.900,60
GRECIA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	354.445,00	2.685.870,69
IRLANDA	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	64.698,08	490.261,33
FINLANDIA	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	58.052,24	439.901,25
SUECIA	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	90.332,05	684.507,33
REINO UNIDO	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.028.187,19	7.791.273,21
LIECHTENSTEIN	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ISLANDIA	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.015,20	30.425,88
NORUEGA	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	65.449,69	495.956,81
BULGARIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHIPRE	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CROACIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVENIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESTONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HUNGRIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LETONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LITUANIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MALTA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
POLONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHEQUIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVAQUIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RUMANIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
EMA SIN ESTE	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10.273.976,00	77.852.899,55
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	10.273.976,00	77.852.899,55

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
ESPAÑA	2.500,00	100,00%	9.966.736,97	21.719.232,27	34.511.166,97	47.303.101,68	12.791.934,70	25.583.869,41	38.375.804,11	51.167.738,82	12.791.934,70	25.583.869,41	38.375.804,11	51.167.738,82
FRANCIA	3.125,00	100,00%	20.615.639,52	44.925.020,53	71.384.423,98	97.843.827,42	26.459.403,45	52.918.806,90	79.378.210,35	105.837.613,79	26.459.403,45	52.918.806,90	79.378.210,35	105.837.613,79
ALEMANIA	3.125,00	100,00%	27.660.529,27	60.277.045,70	95.778.302,06	131.279.558,43	35.501.256,36	71.002.512,73	106.503.769,09	142.005.025,45	35.501.256,36	71.002.512,73	106.503.769,09	142.005.025,45
ITALIA	3.125,00	100,00%	17.906.953,04	39.022.327,30	62.005.232,80	84.988.138,30	22.982.905,50	45.965.811,01	68.948.716,51	91.931.622,01	22.982.905,50	45.965.811,01	68.948.716,51	91.931.622,01
HOLANDA	3.125,00	100,00%	5.762.254,57	12.556.942,73	19.952.581,29	27.348.219,84	7.395.638,55	14.791.277,11	22.186.915,66	29.582.554,22	7.395.638,55	14.791.277,11	22.186.915,66	29.582.554,22
BELGICA	3.125,00	100,00%	4.117.237,60	8.972.168,12	14.256.488,82	19.540.809,53	5.284.320,70	10.568.641,41	15.852.962,11	21.137.282,81	5.284.320,70	10.568.641,41	15.852.962,11	21.137.282,81
LUXEMBURGO	3.125,00	100,00%	149.818,62	326.480,51	518.767,11	711.053,72	192.286,60	384.573,20	576.859,81	769.146,41	192.286,60	384.573,20	576.859,81	769.146,41
PORTUGAL	3.125,00	100,00%	2.311.304,33	5.036.729,25	8.003.202,05	10.969.674,85	2.966.472,80	5.932.945,60	8.899.418,39	11.865.891,19	2.966.472,80	5.932.945,60	8.899.418,39	11.865.891,19
AUSTRIA	3.125,00	100,00%	2.243.437,78	4.888.836,37	7.768.204,98	10.647.573,59	2.879.368,61	5.758.737,22	8.638.105,83	11.517.474,44	2.879.368,61	5.758.737,22	8.638.105,83	11.517.474,44
DINAMARCA	3.125,00	100,00%	2.154.229,54	4.694.436,29	7.459.309,46	10.224.182,63	2.764.873,17	5.529.746,34	8.294.619,51	11.059.492,68	2.764.873,17	5.529.746,34	8.294.619,51	11.059.492,68
GRECIA	3.125,00	100,00%	3.824.429,70	8.334.089,40	13.242.602,10	18.151.114,80	4.908.512,70	9.817.025,40	14.725.538,10	19.634.050,80	4.908.512,70	9.817.025,40	14.725.538,10	19.634.050,80
IRLANDA	3.125,00	50,00%	698.086,47	1.521.250,36	2.417.218,27	3.313.186,19	895.967,92	1.791.935,83	2.687.903,75	3.583.871,66	895.967,92	1.791.935,83	2.687.903,75	3.583.871,66
FINLANDIA	3.125,00	50,00%	626.378,41	1.364.986,18	2.168.919,48	2.972.852,79	803.933,30	1.607.866,60	2.411.799,91	3.215.733,21	803.933,30	1.607.866,60	2.411.799,91	3.215.733,21
SUECIA	3.125,00	50,00%	974.674,69	2.123.983,61	3.374.942,18	4.625.900,74	1.250.958,57	2.501.917,13	3.752.875,70	5.003.834,26	1.250.958,57	2.501.917,13	3.752.875,70	5.003.834,26
REINO UNIDO	3.125,00	50,00%	11.094.047,38	24.175.835,34	38.414.630,86	52.653.426,38	14.238.795,52	28.477.591,04	42.716.386,55	56.955.182,07	14.238.795,52	28.477.591,04	42.716.386,55	56.955.182,07
LIECHTENSTEIN	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ISLANDIA	3.125,00	50,00%	43.323,62	94.409,61	150.013,85	205.618,10	55.604,25	111.208,49	166.812,74	222.416,98	55.604,25	111.208,49	166.812,74	222.416,98
NORUEGA	3.125,00	50,00%	706.196,31	1.538.923,09	2.445.299,68	3.351.676,28	906.376,59	1.812.753,18	2.719.129,78	3.625.506,37	906.376,59	1.812.753,18	2.719.129,78	3.625.506,37
BULGARIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHIPRE	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CROACIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVENIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESTONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HUNGRIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LETONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LITUANIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MALTA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
POLONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHEQUIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVAQUIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ROMANIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
EMA SIN ESTE	3.125,00	50,00%	110.855.277,82	241.572.696,67	383.851.305,96	526.129.915,26	142.278.609,30	284.557.218,59	426.835.827,89	569.114.437,18	142.278.609,30	284.557.218,59	426.835.827,89	569.114.437,18
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	110.855.277,82	241.572.696,67	383.851.305,96	526.129.915,26	142.278.609,30	284.557.218,59	426.835.827,89	569.114.437,18	142.278.609,30	284.557.218,59	426.835.827,89	569.114.437,18

Con el número de pacientes y fecha de aprobación estimados, obtenemos los siguientes datos de ingresos en el escenario pesimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE												
			2020				2021				2022				
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	
ESPAÑA	2.500,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	738.967,19	5.599.656,69
FRANCIA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.528.512,42	11.582.577,53
ALEMANIA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.050.844,09	15.540.639,65
ITALIA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.327.681,35	10.060.744,01
HOLANDA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	427.232,81	3.237.433,42
BELGICA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	305.265,76	2.313.206,13
LUXEMBURGO	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11.108,05	84.173,27
PORTUGAL	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	171.367,83	1.298.570,52
AUSTRIA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	166.335,98	1.260.440,74
DINAMARCA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	159.721,78	1.210.320,48
GRECIA	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	283.556,00	2.148.696,55
IRLANDA	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	51.758,46	392.209,06
FINLANDIA	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	46.441,79	351.921,00
SUECIA	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	72.265,64	547.605,87
REINO UNIDO	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	822.549,75	6.233.018,57
LIECHTENSTEIN	3.125,00	100,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ISLANDIA	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.212,16	24.340,70
NORUEGA	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	52.359,75	396.765,45
BULGARIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHIPRE	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CROACIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVENIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESTONIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HUNGRIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LETONIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LITUANIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MALTA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
POLONIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHEQUIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVAQUIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RUMANIA	0,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
EMA SIN ESTE	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8.219.180,80	62.282.319,64
TOTAL EMA	3.125,00	50,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	8.219.180,80	62.282.319,64

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
ESPAÑA	2.500,00	100,00%	7.973.389,58	17.375.385,81	27.608.933,58	37.842.481,34	10.233.547,76	20.467.095,53	30.700.643,29	40.934.191,05	10.233.547,76	20.467.095,53	30.700.643,29	40.934.191,05
FRANCIA	3.125,00	100,00%	16.492.511,61	35.940.016,42	57.107.539,18	78.275.061,94	21.167.522,76	42.335.045,52	63.502.568,28	84.670.091,03	21.167.522,76	42.335.045,52	63.502.568,28	84.670.091,03
ALEMANIA	3.125,00	100,00%	22.128.423,42	48.221.636,56	76.622.641,65	105.023.646,74	28.401.005,09	56.802.010,18	85.203.015,27	113.604.020,36	28.401.005,09	56.802.010,18	85.203.015,27	113.604.020,36
ITALIA	3.125,00	100,00%	14.325.562,43	31.217.861,84	49.604.186,24	67.990.510,64	18.386.324,40	36.772.648,80	55.158.973,21	73.545.297,61	18.386.324,40	36.772.648,80	55.158.973,21	73.545.297,61
HOLANDA	3.125,00	100,00%	4.609.803,66	10.045.554,19	15.962.065,03	21.878.575,88	5.916.510,84	11.833.021,69	17.749.532,53	23.666.043,38	5.916.510,84	11.833.021,69	17.749.532,53	23.666.043,38
BELGICA	3.125,00	100,00%	3.293.790,08	7.177.734,50	11.405.191,06	15.632.647,62	4.227.456,56	8.454.913,13	12.682.369,69	16.909.826,25	4.227.456,56	8.454.913,13	12.682.369,69	16.909.826,25
LUXEMBURGO	3.125,00	100,00%	119.854,90	261.184,41	415.013,69	568.842,97	153.829,28	307.658,56	461.487,85	615.317,13	153.829,28	307.658,56	461.487,85	615.317,13
PORTUGAL	3.125,00	100,00%	1.849.043,47	4.029.383,40	6.402.561,64	8.775.739,88	2.373.178,24	4.746.356,48	7.119.534,72	9.492.712,95	2.373.178,24	4.746.356,48	7.119.534,72	9.492.712,95
AUSTRIA	3.125,00	100,00%	1.794.750,22	3.911.069,10	6.214.563,99	8.518.058,87	2.303.494,89	4.606.989,78	6.910.484,67	9.213.979,55	2.303.494,89	4.606.989,78	6.910.484,67	9.213.979,55
DINAMARCA	3.125,00	100,00%	1.723.383,63	3.755.549,04	5.967.447,57	8.179.346,11	2.211.898,54	4.423.797,07	6.635.695,61	8.847.594,14	2.211.898,54	4.423.797,07	6.635.695,61	8.847.594,14
GRECIA	3.125,00	100,00%	3.059.543,76	6.667.271,52	10.594.081,68	14.520.891,84	3.926.810,16	7.853.620,32	11.780.430,48	15.707.240,64	3.926.810,16	7.853.620,32	11.780.430,48	15.707.240,64
IRLANDA	3.125,00	50,00%	558.469,18	1.217.000,29	1.933.774,62	2.650.548,95	716.774,33	1.433.548,66	2.150.323,00	2.867.097,33	716.774,33	1.433.548,66	2.150.323,00	2.867.097,33
FINLANDIA	3.125,00	50,00%	501.102,73	1.091.988,95	1.735.135,59	2.378.282,23	643.146,64	1.286.293,28	1.929.439,93	2.572.586,57	643.146,64	1.286.293,28	1.929.439,93	2.572.586,57
SUECIA	3.125,00	50,00%	779.739,75	1.699.186,89	2.699.953,74	3.700.720,59	1.000.766,85	2.001.533,71	3.002.300,56	4.003.067,41	1.000.766,85	2.001.533,71	3.002.300,56	4.003.067,41
REINO UNIDO	3.125,00	50,00%	8.875.237,91	19.340.668,27	30.731.704,69	42.122.741,10	11.391.036,41	22.782.072,83	34.173.109,24	45.564.145,66	11.391.036,41	22.782.072,83	34.173.109,24	45.564.145,66
LIECHTENSTEIN	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ISLANDIA	3.125,00	50,00%	34.658,89	75.527,69	120.011,08	164.494,48	44.483,40	88.966,79	133.450,19	177.933,59	44.483,40	88.966,79	133.450,19	177.933,59
NORUEGA	3.125,00	50,00%	564.957,05	1.231.138,47	1.956.239,75	2.681.341,02	725.101,27	1.450.202,55	2.175.303,82	2.900.405,09	725.101,27	1.450.202,55	2.175.303,82	2.900.405,09
BULGARIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHIPRE	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CROACIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVENIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESTONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HUNGRIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LETONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
LITUANIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MALTA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
POLONIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHEQUIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ESLOVAQUIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RUMANIA	0,00	50,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
EMA SIN ESTE	3.125,00	50,00%	88.684.222,26	193.258.157,34	307.081.044,77	420.903.932,21	113.822.887,44	227.645.774,87	341.468.662,31	455.291.549,74	113.822.887,44	227.645.774,87	341.468.662,31	455.291.549,74
TOTAL EMA	3.125,00	50,00%	88.684.222,26	193.258.157,34	307.081.044,77	420.903.932,21	113.822.887,44	227.645.774,87	341.468.662,31	455.291.549,74	113.822.887,44	227.645.774,87	341.468.662,31	455.291.549,74

Según nuestras estimaciones, los ingresos procedentes de los países sometidos a la Agencia Europea del Medicamento estarán en torno a los 500 millones de euros al año. Estos ingresos serán los estimados mientras no se modifique el precio de reembolso también estimado (2.500€ en España y de 3.125€ en el resto del territorio de la EMA), pero es previsible que en los años del estudio no se produzca este hecho.

#### 4.5.3. Japón

Hemos estimado como fecha de aprobación de Lurbinectedina monoterapia en segunda línea de tratamiento para Japón mayo de 2021, por las siguientes razones:

- La agencia FDA está incluida en el proyecto Orbis, y aunque Japón no está incluido en dicho proyecto, sí acude a las reuniones mensuales, por lo que conoce de primera mano los resultados del medicamento.
- Al igual que se hizo con Yondelis, tras realizar el ensayo clínico en Japón, se procedió a la aprobación del medicamento de forma rápida. Y en este caso, el ensayo de Fase I con Lurbinectedina monoterapia en segunda línea de tratamiento ya ha concluido y se han presentado sus resultados satisfactorios en congreso científico.

Durante el congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés), que se celebró de manera virtual del 17 al 19 de septiembre de 2020, PharmaMar presentó los datos de lurbinectedina en fase I de lurbinectedina en pacientes japoneses con tumores sólidos avanzados previamente tratados. En dicho Congreso se demostró que la dosis en pacientes japoneses era la misma que en los ensayos en occidente y se comprobó que daba la misma toxicidad y efectividad en dichos pacientes japoneses. Previamente, Pharmamar ya había anunciado el 27 de agosto de 2019, que la dosis recomendada era 3,2mg/m<sup>2</sup>, que coincide con la dosis de occidentales.

El 22 de diciembre de 2016 Pharmamar había llegado a un acuerdo con Chugai para el desarrollo y comercialización de Lurbinectedina para el mercado japonés, en base a los avances que mostraban los ensayos de dicho fármaco en pacientes con cáncer de ovario resistente a platino. En enero de 2017 PharmaMar recibió un pago inicial de 30 millones de euros. También recibió un pago en 2017 de 2 millones de euros por alcanzar un hito clínico. Como el último ensayo de fase III no cumplió objetivos, el 27 de abril de 2018, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. ejerció su derecho a terminar sin causa el contrato de licencia de Zepsyre® firmado el 22 de diciembre de 2016, siendo la fecha de terminación efectiva del mismo en abril de 2019. PharmaMar anunció el 26 de junio de 2018 que ha suscrito con Chugai un acuerdo de terminación anticipada, en virtud del cual la fecha de terminación efectiva del contrato de licencia se anticipa a la fecha de este contrato, quedando ambas compañías liberadas de cualquier obligación bajo el citado contrato a partir de dicho momento. De esta forma, y según los términos del

acuerdo alcanzado, PharmaMar recuperó todos los derechos sobre Zepsyre® en Japón y recibió un pago de 3.000.000 € por parte de Chugai en compensación por la terminación anticipada acordada del contrato. Por tanto, en estos momentos no existe ninguna licencia para la comercialización y distribución de lurbinectedina en Japón.

A día de hoy desconocemos las intenciones de la empresa para suplir a Chugai en la comercialización y distribución. Lo más normal que ocurra es que la empresa busque un socio local para la distribución y comercialización del producto, pero también podría ser posible que la propia Pharmamar decidiera asumir la distribución y comercialización, ya que es un mercado muy importante, que compensaría el crear una filial en dicho país, pero es poco probable este hecho dada la distancia y lo poco asentada que está la empresa en dicho mercado. Entonces estimamos que lo más normal es que dicha función la asumiera Taiho.

En base a ello, hemos estimado dado el gran volumen del mercado japonés, que la empresa exigirá a su nuevo distribuidor un porcentaje más alto de las ventas (en torno a un 40%) o un valor muy alto de licencias, ya que el estudio de fase I está finalizado y el objetivo cumplido y es coincidente con la dosis realizada en el estudio americano, y además existen datos de su efectividad y baja toxicidad. Por tanto, estimamos que la agencia japonesa del medicamento no exija más ensayos para su aprobación. Partiendo de los supuestos anteriores, pasamos al análisis de número de pacientes e ingresos.

Según los datos de la OMS cerca de 140.000 pacientes serán diagnosticados al año en Japón, de los que alrededor de 18.000 de ellos lo serán en SCLC. Según los datos de primera línea de TRO y de DOR y SLP, el número de pacientes de segunda línea sería el siguiente:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
JAPON	138.532	13	18.009	13.507	10.805	3.647	8.374	1.486	2.917	6.699	1.189

Una vez obtenido el número de pacientes de SCLC, y en base a los datos SLP, TRO, DOR y SD del ensayo de Fase II de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos obtenido los siguientes resultados de número de pacientes objetivo para el mercado existente en segunda línea. De igual forma que se comentó en USA, se tienen en cuenta las estimaciones de que se utilizará lurbinectedina para el 75% de los pacientes sensibles a platino de menos de 180 días sin quimioterapia, para el 40% de los pacientes sensibles con más de 180 días, y el 100% de los pacientes resistentes a platino, por no existir otro tratamiento recomendable.

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
JAPON	1.783	915	948	1.149	2.305	2.826	30	208	357	10.522	1.427	732	759	919	1.844	2.261	24	166	285	8.417

En base a estos pacientes, el número de ciclos que se administrarían cada grupo de pacientes, y el precio estimado por dosis en el mercado nipón, hemos obtenido los siguientes ingresos por trimestre para los escenarios optimistas y pesimistas, respectivamente:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
JAPON	4.375,00	40,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.068.873,42	23.254.939,88	33.112.868,45	72.158.629,55	114.657.759,63	157.156.889,72

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
JAPON	4.375,00	40,00 %	42.499.130,08	84.998.260,17	127.497.390,25	169.996.520,34	42.499.130,08	84.998.260,17	127.497.390,25	169.996.520,34	42.499.130,08	84.998.260,17	127.497.390,25	169.996.520,34

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
JAPON	4.375,00	40,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.455.098,74	18.603.951,90	26.490.294,76	57.726.903,64	91.726.207,71	125.725.511,77

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
JAPON	4.375,00	40,00 %	33.999.304,07	67.998.608,14	101.997.912,20	135.997.216,27	33.999.304,07	67.998.608,14	101.997.912,20	135.997.216,27	33.999.304,07	67.998.608,14	101.997.912,20	135.997.216,27



#### 4.5.4. Canadá

Hemos estimado como fecha de aprobación de Lurbinectedina monoterapia en segunda línea de tratamiento para Canadá en mayo de 2021, por las siguientes razones:

- Canadá es uno de los miembros del proyecto Orbis. Una vez se ha aprobado el medicamento en la FDA, es de suponer que los datos se hayan compartido a todas las agencias reguladoras que forman parte de este proyecto y por tanto es de suponer una pronta aprobación en este país.
- Por similitud al proceso de aprobación del compuesto Yondelis de Pharmamar.

El 15 de octubre de 2020, Pharmamar y Jazz Pharmaceutical suscribieron una actualización del acuerdo de licencia de lurbinectedina para Estados Unidos que fue firmado en diciembre de 2019, con el fin de conceder a Jazz una licencia en exclusiva para Zepzelca™ (lurbinectedina) en Canadá. Según los términos del acuerdo, y con respecto a la licencia concedida para Canadá:

- PharmaMar podrá recibir hasta 5 millones de dólares, entre el pago inicial y los pagos por hitos regulatorios en Canadá.
- Adicionalmente, PharmaMar podrá recibir royalties escalonados sobre las ventas netas futuras de lurbinectedina en Canadá, cuyo rango comprende desde el doble dígito alto hasta un máximo del 30%.
- Pharmamar también podrá recibir hasta 3 millones de dólares adicionales como posibles pagos por hitos de ventas.
- PharmaMar conserva los derechos de producción de lurbinectedina y suministrará el producto a Jazz, por lo que también recibirá ingresos por las ventas de materia prima del compuesto.

Una vez estimada la aprobación en Canadá para mayo de 2021, la comercialización se producirá para el mes de agosto. Partiendo de unos pacientes diagnosticados de más de 25.000 en cáncer de pulmón y que se estima que el 13% sean de SCLC (supuesto S6.0), y aplicando los datos de TRO, DOR y los demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea de tratamiento:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
CANADA	25.574	13	3.325	2.493	1.995	673	1.546	274	539	1.237	219

Una vez tenemos el número de pacientes, y en base a aplicar los valores del ensayo Basket de lurbinectedina, en cuanto a TRO, DOR, SLP Y SD, y aplicando las normas de comportamiento del mercado explicadas en apartados anteriores, calculamos el número de pacientes en función del número de ciclos a recibir:

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
CANADA	329	169	175	212	426	522	5	38	66	1.942	263	135	140	170	340	417	4	31	53	1.554

Estimado el número de pacientes, y tras aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos por trimestres, considerando unos royalties medios del 20%, para los escenarios optimista y pesimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020			2021				2022				
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
CANADA	3.125,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	202.334,30	1.533.224,49	2.183.168,86	4.757.500,05	7.559.515,76	10.361.531,47

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
CANADA	3.125,00	20,00%	2.802.015,71	5.604.031,42	8.406.047,13	11.208.062,84	2.802.015,71	5.604.031,42	8.406.047,13	11.208.062,84	2.802.015,71	5.604.031,42	8.406.047,13	11.208.062,84



PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
CANADA	3.125,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	161.867,44	1.226.579,59	1.746.535,09	3.806.000,04	6.047.612,61	8.289.225,18

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
CANADA	3.125,00	20,00 %	2.241.612,57	4.483.225,14	6.724.837,70	8.966.450,27	2.241.612,57	4.483.225,14	6.724.837,70	8.966.450,27	2.241.612,57	4.483.225,14	6.724.837,70	8.966.450,27

#### 4.5.5. Australia, Nueva Zelanda y sudeste asiático

Hemos estimado como fecha de aprobación de Lurbinectedina monoterapia en segunda línea de tratamiento para los países bajo la agencia reguladora TGA y HSA en mayo de 2021, por las siguientes razones:

- La agencia reguladora TGA y HSA son miembros del proyecto Orbis. Una vez se ha aprobado el medicamento en la FDA, es de suponer que los datos se hayan compartido a todas las agencias reguladoras que forman parte de este proyecto y por tanto se espera una pronta aprobación en esta zona geográfica.
- Se cumplen 8 meses que el compuesto se está investigando en cinco centros de cáncer de Sidney, Melbourne y Queensland, con el objetivo de obtener datos locales que confirmen los datos observados en el estudio internacional.
- Por similitud al proceso de aprobación del compuesto Yondelis de Pharmamar.

El 17 de mayo de 2017, Pharmamar anunció la firma de un acuerdo con la compañía, con base en Singapur, "Specialised Therapeutics Asia Pte, Ltd (en adelante, STA)" para la comercialización del antitumoral de origen marino de la Compañía, lurbinectedina (PM1183) para el tratamiento del cáncer de ovario resistente a platino, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de mama metastásico BRCA 1/2 y otras posibles indicaciones terapéuticas, para los siguientes países: Australia, Nueva Zelanda y 12 países asiáticos (Brunei, Camboya, Indonesia, Laos, Malasia, Myanmar, Papúa Nueva Guinea, Filipinas, Singapur, Timor Oriental, Tailandia y Vietnam), en las siguientes condiciones:

- De conformidad con el Contrato de Licencia, Pharmamar, STA y "Specialised Therapeutics Investments Pty LTD ATF The Specialised Therapeutics Unit Trust (en adelante, STA Trust)", entidad controlada por STA, firmaron un contrato de suscripción, en virtud del cual STA Trust se ha comprometido a suscribir 444.400 nuevas acciones ordinarias de Pharmamar, representativas del 0,2% de su capital social, a un precio de suscripción por acción de 4,75€, equivalente al 130% de la media simple de los precios medios ponderados de cotización bursátil de la acción de Pharmamar durante las 20 sesiones bursátiles anteriores a la fecha de firma del Contrato de Licencia. En consecuencia, el importe total del aumento de capital (valor nominal más prima de emisión) asciende a 2.110.900€, con un importe nominal total de 22.220€ y una prima de emisión total de 2.088.680€. STA Trust ha asumido un compromiso de no disposición de las acciones o "lock-up" de 2 años con respecto al 50% de las acciones y de 4 años respecto al restante 50% de las acciones.
- Según los términos del acuerdo, Pharmamar recibió un pago inicial de 179.000€ por la firma del contrato, y recibirá pagos recurrentes por ventas y remuneraciones adicionales por los hitos regulatorios alcanzados por lurbinectedina.
- Pharmamar conservará los derechos de producción en exclusiva y suministrará el producto terminado a STA, por lo que también recibirá ingresos por las ventas de materia prima del compuesto.

El 19 de febrero de 2020, Pharmamar anunció que la agencia reguladora australiana (TGA, por sus siglas en inglés) otorgó la designación de Medicamento Huérfano a lurbinectedina para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico. En Australia y Nueva Zelanda, aproximadamente el 13% de los cánceres de pulmón son de tipo microcítico (supuesto S6.0). Cada año se registran más de 20.000 nuevos casos de cáncer de pulmón microcítico en estos países. Aunque las agencias reguladoras son independientes y no están sometidas a ninguna agencia reguladora superior, es previsible que cuando se obtenga el aprobado en Australia y Singapur (ambos miembros activos del Proyecto Orbis), el resto de países del entorno irán aprobando sucesivamente el medicamento.

El 3 de junio de 2020, Pharmamar anunció que la Administración de Productos Terapéuticos australiana (TGA, Therapeutic Goods Administration) concedió a lurbinectedina la designación de “Provisional Approval Pathway”, basada en el estudio basket de fase II de lurbinectedina como agente único, que evalúa su eficacia y seguridad en pacientes de cáncer de pulmón microcítico que han sufrido una recaída después de ser tratados con la terapia estándar basada en el platino, con o sin inmunoterapia. Tras esta designación, la lurbinectedina se está investigando en cinco centros de cáncer de Sidney, Melbourne y Queensland. Con este estudio se busca obtener datos locales que confirmen los datos observados en el estudio internacional. Esta designación permite una revisión para la aprobación de forma más rápida de medicamentos que cubren una necesidad terapéutica no satisfecha. Se cumplen seis meses de esa solicitud de comercialización, por lo que se espera que en próximas fechas la Agencia australiana tome una decisión sobre la autorización.

Estimada la fecha de aprobación en mayo de 2021, la comercialización empezará en agosto de 2021. Aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
INDONESIA	34.783	13	4.522	3.391	2.713	916	2.103	373	733	1.682	298
THAILANDIA	23.713	13	3.083	2.312	1.850	624	1.433	254	499	1.147	203
MALASIA	5.139	13	668	501	401	135	311	55	108	249	44
SINGAPUR	2.916	13	379	284	227	77	176	31	61	141	25
TURISMO MEDIC	0	13	675	506	405	137	314	56	109	251	45
VIETNAM	26.262	13	3.414	2.561	2.048	691	1.588	282	553	1.270	225
FILIPINAS	19.180	13	2.493	1.870	1.496	505	1.159	206	404	928	165
MYANMAR	8.184	13	1.064	798	638	215	495	88	172	396	70
CAMBOYA	1.897	13	247	185	148	50	115	20	40	92	16
BRUNEI	124	13	16	12	10	3	7	1	3	6	1
TIMOR	88	13	11	9	7	2	5	1	2	4	1
LAOS	1.023	13	133	100	80	27	62	11	22	49	9
AUSTRALIA	13.162	13	1.711	1.283	1.027	346	796	141	277	637	113
NUEVA ZELANDA	2.425	13	315	236	189	64	147	26	51	117	21
PAPUA NUEVA G	656	13	85	64	51	17	40	7	14	32	6
TGAY ASIM	139.552	13	18.817	14.113	11.290	3.810	8.750	1.552	3.048	7.000	1.242

Dentro de esta zona geográfica, hemos distinguido cuatro sub-zonas:

- Australia, Nueva Zelanda y Singapur. Son las zonas más desarrolladas del área geográfica, y estimamos que el 100% de los pacientes de Australia y Singapur se someterán al tratamiento y sólo el 60% de los pacientes de Nueva Zelanda, dadas las dificultades geográficas de dicho país.
- Una segunda sub-zona formada por los países más poblados: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam, para los cuales consideraremos que el 30% de los pacientes diagnosticados se someterán a tratamiento, menos en Vietnam que sólo consideraremos el 20%.
- Una tercera sub-zona formada por Myanmar y Brunei. Para Myanmar consideraremos que el 20% de los pacientes se somete a tratamiento con lurbinectedina y para Brunei estimaremos el 50%, aunque es un mercado mucho más reducido.
- Una cuarta sub-zona formada por los países más pobres y de un tamaño muy pequeño. Estos países no los tendremos en cuenta en el estudio. (Laos, Camboya, Papúa Nueva Guinea y Timor Oriental).

Las sub-zonas 3 y 4 no son realmente importantes y nos centraremos principalmente en las sub-zonas 1 y 2. Dentro de esas zonas destacan sobremanera Australia y Singapur, tanto por su importancia económica como por ser referentes de la zona. Ambos países pertenecen al proyecto Orbis y como tal, van a ser los primeros en aprobar la comercialización de la lurbinectedina. Según un estudio, la mediana de aprobación es 4,4 meses con un rango de 1,7 y 6,8 meses. Singapur es uno de los países con un mayor desarrollo médico del Mundo y es uno de los países del Mundo con mayor renta per cápita. Las Agencias reguladoras son TGA y HSA.

En estos países del sudeste asiático cobra especial importancia un fenómeno conocido como turismo médico, y dentro de ellos, son especialmente destacables Singapur, Tailandia, Malasia y Filipinas. Dado el tamaño de los países, es destacable el caso de Singapur donde el turismo médico supera con mucho el número de pacientes locales. Esta zona supone el 40% del turismo médico mundial. El mercado mundial del turismo médico se valoró en 16.761 millones de dólares en 2018 y se espera que alcance los 27.247,6 millones de dólares en 2024.

El caso de Singapur es un turismo de clases privilegiadas, que buscan principalmente los últimos avances médicos y la atención más profesionalizada del personal médico de Singapur. Este país es pionero mundial, no en vano, este año son los encargados del Congreso más importante a nivel mundial de Cáncer de pulmón a celebrar entre el 28-31 de enero de 2021. Se estima que Singapur recibe 500.000 pacientes al año, de los que un 60% proceden de Indonesia (300.000). Malasia ocupa el segundo lugar en términos de llegadas de turistas médicos a Singapur. China es el tercer mercado emisor de turismo médico de Singapur. Estados Unidos, Filipinas, África e India compiten estrechamente para obtener la máxima participación en el mercado de turismo médico de Singapur. Australia, Reino Unido, Hong Kong y Tailandia son los otros mercados emisores populares para el turismo médico en Singapur. Un impedimento al crecimiento de dicho mercado de turismo médico en Singapur es que se trata de la ciudad más cara del mundo, a lo que se une unos precios médicos mucho más altos que los de su entorno (Malasia, Tailandia, ...), aunque realmente se dirigen a mercados muy distintos.

Una estadística del año 2013-14 estimo las siguientes cifras de turismo médico en Singapur. Si trasladamos los datos de esta estadística a los datos estimados en la actualidad, sin contar este año por la pandemia, se cree que tendremos aproximadamente unos 50.000 turistas por tratamientos de quimioterapia y radioterapia.

Nombre del tratamiento/ procedimiento	Cantidad demandada en 2014 (unidades)	País de mayor demanda	Variación porcentual 2013-2014	Observaciones
Radioterapia y quimioterapia	40,847.9	Indonesia	-7,39%	Decrecimiento de localidades Brunei y Camboya.
Cirugía reconstructiva del suelo pélvico	27,141	Indonesia	10,02%	Reconfiguración de la especialización de demanda.
Cirugía cardiovascular con diferentes fines	50,587.6	China	-37,73%	Especialización de oferta hacia consumo de mayor calidad y tecnología sin desplazarse a Norteamérica y Europa del Oeste.

Con estos datos, presuponemos que los pacientes de quimioterapia serán un número aproximado de 30.000 pacientes, que sabiendo que la incidencia del cáncer de pulmón ronda el 15% respecto de todos los cánceres, nos daría un total de unos 4.500 pacientes de cáncer de pulmón, al que aplicando el 13% (supuesto S6.0) nos darían unos 675 pacientes de cáncer de pulmón de células pequeñas. Sumados estos pacientes de turismo médico, a los aproximadamente 379 pacientes que se han estimado que sean locales, nos darían una cifra aproximada de unos 1.100 pacientes objetivo, cifra que coincidiría con las cifras estimadas por Pharmamar al hablar del mercado de Singapur.

El caso de Malasia, Filipinas y Tailandia es muy distinto, ya que principalmente compiten en precio, aunque están mejorando muchísimo su calidad y eficiencia médica. Actualmente Tailandia cuenta con 67 centros de salud acreditados por la JCI (Joint Comission International), considerado el estándar de oro en atención médica y seguridad del paciente; Indonesia cuenta con 31, Singapur con 21 y Malasia con 13 centros.

Partiendo de unos 20.000 pacientes diagnosticados en cáncer de pulmón microcítico, y aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	MERCADO			PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
				RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	TOP	PLAT	CM	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
INDONESIA	75,00%	40,00%	30,00%	134	69	71	87	174	213	2	16	27	793	107	55	57	69	139	170	2	13	21	634
THAILANDIA	75,00%	40,00%	30,00%	92	47	49	59	118	145	2	11	18	540	73	38	39	47	95	116	1	9	15	432
MALASIA	75,00%	40,00%	30,00%	20	10	11	13	26	31	0	2	4	117	16	8	8	10	21	25	0	2	3	94
SINGAPUR	75,00%	40,00%	100,00%	38	19	20	24	49	59	1	4	8	221	30	15	16	19	39	48	1	4	6	177
TURISMO MEDICO SINGAPUR	75,00%	40,00%	100,00%	67	34	36	43	86	106	1	8	13	394	53	27	28	34	69	85	1	6	11	315
VIETNAM	75,00%	40,00%	20,00%	68	35	36	44	87	107	1	8	14	399	54	28	29	35	70	86	1	6	11	319
FILIPINAS	75,00%	40,00%	30,00%	74	38	39	48	96	117	1	9	15	437	59	30	32	38	77	94	1	7	12	350
MYANMAR	75,00%	40,00%	20,00%	21	11	11	14	27	33	0	2	4	124	17	9	9	11	22	27	0	2	3	99
CAMBOYA	75,00%	40,00%	10,00%	2	1	1	2	3	4	0	0	0	14	2	1	1	1	3	3	0	0	0	12
BRUNEI	75,00%	40,00%	50,00%	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5	1	0	0	0	1	1	0	0	0	4
TIMOR	75,00%	40,00%	10,00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
LAOS	75,00%	40,00%	0,00%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AUSTRALIA	75,00%	40,00%	100,00%	169	87	90	109	219	269	3	20	34	1.000	136	70	72	87	175	215	2	16	27	800
NUEVA ZELANDA	75,00%	40,00%	60,00%	19	10	10	12	24	30	0	2	4	111	15	8	8	10	19	24	0	2	3	88
PAPUA NUEVA GUINEA	75,00%	40,00%	10,00%	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5	1	0	0	0	1	1	0	0	0	4
TGAY ASIM	75,00%	40,00%	100,00%	705	362	375	455	912	1.118	12	82	141	4.161	564	290	300	364	729	894	9	66	113	3.329

Una vez obtenido los distintos pacientes estimados, y después de aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos trimestrales, para los escenarios optimista y pesimista, respectivamente:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
INDONESIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	49.534,80	375.358,82	534.476,00	1.164.715,04	1.850.695,03	2.536.675,02
THAILANDIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	33.769,91	255.897,53	364.374,25	794.034,09	1.261.694,83	1.729.355,57
MALASIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.318,50	55.457,23	78.965,94	172.080,34	273.430,17	374.780,00
SINGAPUR	3.125,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	23.070,57	174.821,40	248.929,40	542.459,93	861.951,51	1.181.443,10
TURISMO MEDICO SINGAPUR	3.125,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	41.080,08	311.291,67	443.250,35	965.918,67	1.534.813,95	2.103.709,22
VIETNAM	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	24.933,31	188.936,61	269.028,14	586.258,54	931.546,12	1.276.833,69
FILIPINAS	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	27.314,42	206.979,91	294.720,11	642.245,76	1.020.508,02	1.398.770,28
MYANMAR	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7.769,94	58.878,12	83.836,96	182.695,15	290.296,76	397.898,37
CAMBOYA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	900,51	6.823,79	9.716,44	21.173,80	33.644,49	46.115,18
BRUNEI	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	294,32	2.230,23	3.175,64	6.920,27	10.996,09	15.071,91
TIMOR	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	41,77	316,55	450,74	982,23	1.560,74	2.139,24
LAOS	0,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AUSTRALIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	62.480,43	473.456,65	674.158,17	1.469.106,49	2.334.363,33	3.199.620,17
NUEVA ZELANDA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.906,93	52.338,51	74.525,16	162.403,13	258.053,38	353.703,64
PAPUA NUEVA GUINEA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	311,41	2.359,73	3.360,03	7.322,09	11.634,57	15.947,05
TGA Y ASIM	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	285.726,88	2.165.146,77	3.082.967,34	6.718.315,53	10.675.188,98	14.632.062,43

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
INDONESIA	1.875,00	20,00%	685.979,99	1.371.959,98	2.057.939,97	2.743.919,96	685.979,99	1.371.959,98	2.057.939,97	2.743.919,96	685.979,99	1.371.959,98	2.057.939,97	2.743.919,96
THAILANDIA	1.875,00	20,00%	467.660,74	935.321,48	1.402.982,22	1.870.642,96	467.660,74	935.321,48	1.402.982,22	1.870.642,96	467.660,74	935.321,48	1.402.982,22	1.870.642,96
MALASIA	1.875,00	20,00%	101.349,83	202.699,66	304.049,49	405.399,32	101.349,83	202.699,66	304.049,49	405.399,32	101.349,83	202.699,66	304.049,49	405.399,32
SINGAPUR	3.125,00	20,00%	319.491,59	638.983,17	958.474,76	1.277.966,34	319.491,59	638.983,17	958.474,76	1.277.966,34	319.491,59	638.983,17	958.474,76	1.277.966,34
TURISMO MEDICO SINGAPUR	3.125,00	20,00%	568.895,27	1.137.790,55	1.706.685,82	2.275.581,09	568.895,27	1.137.790,55	1.706.685,82	2.275.581,09	568.895,27	1.137.790,55	1.706.685,82	2.275.581,09
VIETNAM	1.875,00	20,00%	345.287,57	690.575,15	1.035.862,72	1.381.150,29	345.287,57	690.575,15	1.035.862,72	1.381.150,29	345.287,57	690.575,15	1.035.862,72	1.381.150,29
FILIPINAS	1.875,00	20,00%	378.262,26	756.524,52	1.134.786,78	1.513.049,04	378.262,26	756.524,52	1.134.786,78	1.513.049,04	378.262,26	756.524,52	1.134.786,78	1.513.049,04
MYANMAR	1.875,00	20,00%	107.601,61	215.203,22	322.804,83	430.406,44	107.601,61	215.203,22	322.804,83	430.406,44	107.601,61	215.203,22	322.804,83	430.406,44
CAMBOYA	1.875,00	20,00%	12.470,69	24.941,38	37.412,07	49.882,76	12.470,69	24.941,38	37.412,07	49.882,76	12.470,69	24.941,38	37.412,07	49.882,76
BRUNEI	1.875,00	20,00%	4.075,82	8.151,64	12.227,46	16.303,27	4.075,82	8.151,64	12.227,46	16.303,27	4.075,82	8.151,64	12.227,46	16.303,27
TIMOR	1.875,00	20,00%	578,50	1.157,01	1.735,51	2.314,01	578,50	1.157,01	1.735,51	2.314,01	578,50	1.157,01	1.735,51	2.314,01
LAOS	0,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AUSTRALIA	1.875,00	20,00%	865.256,84	1.730.513,68	2.595.770,52	3.461.027,37	865.256,84	1.730.513,68	2.595.770,52	3.461.027,37	865.256,84	1.730.513,68	2.595.770,52	3.461.027,37
NUEVA ZELANDA	1.875,00	20,00%	95.650,26	191.300,52	286.950,78	382.601,03	95.650,26	191.300,52	286.950,78	382.601,03	95.650,26	191.300,52	286.950,78	382.601,03
PAPUA NUEVA GUINEA	1.875,00	20,00%	4.312,48	8.624,96	12.937,44	17.249,92	4.312,48	8.624,96	12.937,44	17.249,92	4.312,48	8.624,96	12.937,44	17.249,92
TGAY ASIM	1.875,00	20,00%	3.956.873,45	7.913.746,90	11.870.620,36	15.827.493,81	3.956.873,45	7.913.746,90	11.870.620,36	15.827.493,81	3.956.873,45	7.913.746,90	11.870.620,36	15.827.493,81

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
INDONESIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	39.627,84	300.287,06	427.580,80	931.772,03	1.480.556,02	2.029.340,01
THAILANDIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	27.015,92	204.718,02	291.499,40	635.227,27	1.009.355,86	1.383.484,45
MALASIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.854,80	44.365,79	63.172,75	137.664,27	218.744,14	299.824,00
SINGAPUR	3.125,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	18.456,46	139.857,12	199.143,52	433.967,94	689.561,21	945.154,48
TURISMO MEDICO SINGAPUR	3.125,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	32.864,06	249.033,34	354.600,28	772.734,94	1.227.851,16	1.682.967,38
VIETNAM	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	19.946,65	151.149,29	215.222,51	469.006,83	745.236,89	1.021.466,95
FILIPINAS	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	21.851,53	165.583,93	235.776,09	513.796,61	816.406,42	1.119.016,23
MYANMAR	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.215,95	47.102,50	67.069,57	146.156,12	232.237,40	318.318,69
CAMBOYA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	720,41	5.459,03	7.773,15	16.939,04	26.915,59	36.892,14
BRUNEI	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	235,45	1.784,19	2.540,51	5.536,22	8.796,87	12.057,53
TIMOR	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	33,42	253,24	360,59	785,79	1.248,59	1.711,39
LAOS	0,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AUSTRALIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	49.984,34	378.765,32	539.326,54	1.175.285,19	1.867.490,67	2.559.696,14
NUOVA ZELANDA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.525,54	41.870,81	59.620,13	129.922,50	206.442,71	282.962,91
PAPUA NUEVA GUINEA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	249,12	1.887,78	2.688,03	5.857,67	9.307,66	12.757,64
TGA Y ASIM	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	228.581,50	1.732.117,42	2.466.337,87	5.374.652,42	8.540.151,18	11.705.649,95



PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
INDONESIA	1.875,00	20,00 %	548.783,99	1.097.567,98	1.646.351,97	2.195.135,96	548.783,99	1.097.567,98	1.646.351,97	2.195.135,96	548.783,99	1.097.567,98	1.646.351,97	2.195.135,96
THAILANDIA	1.875,00	20,00 %	374.128,59	748.257,18	1.122.385,77	1.496.514,36	374.128,59	748.257,18	1.122.385,77	1.496.514,36	374.128,59	748.257,18	1.122.385,77	1.496.514,36
MALASIA	1.875,00	20,00 %	81.079,86	162.159,73	243.239,59	324.319,46	81.079,86	162.159,73	243.239,59	324.319,46	81.079,86	162.159,73	243.239,59	324.319,46
SINGAPUR	3.125,00	20,00 %	255.593,27	511.186,54	766.779,81	1.022.373,07	255.593,27	511.186,54	766.779,81	1.022.373,07	255.593,27	511.186,54	766.779,81	1.022.373,07
TURISMO MEDICO SINGAPUR	3.125,00	20,00 %	455.116,22	910.232,44	1.365.348,66	1.820.464,88	455.116,22	910.232,44	1.365.348,66	1.820.464,88	455.116,22	910.232,44	1.365.348,66	1.820.464,88
VIETNAM	1.875,00	20,00 %	276.230,06	552.460,12	828.690,17	1.104.920,23	276.230,06	552.460,12	828.690,17	1.104.920,23	276.230,06	552.460,12	828.690,17	1.104.920,23
FILIPINAS	1.875,00	20,00 %	302.609,81	605.219,62	907.829,42	1.210.439,23	302.609,81	605.219,62	907.829,42	1.210.439,23	302.609,81	605.219,62	907.829,42	1.210.439,23
MYANMAR	1.875,00	20,00 %	86.081,29	172.162,58	258.243,87	344.325,15	86.081,29	172.162,58	258.243,87	344.325,15	86.081,29	172.162,58	258.243,87	344.325,15
CAMBOYA	1.875,00	20,00 %	9.976,55	19.953,10	29.929,66	39.906,21	9.976,55	19.953,10	29.929,66	39.906,21	9.976,55	19.953,10	29.929,66	39.906,21
BRUNEI	1.875,00	20,00 %	3.260,65	6.521,31	9.781,96	13.042,62	3.260,65	6.521,31	9.781,96	13.042,62	3.260,65	6.521,31	9.781,96	13.042,62
TIMOR	1.875,00	20,00 %	462,80	925,61	1.388,41	1.851,21	462,80	925,61	1.388,41	1.851,21	462,80	925,61	1.388,41	1.851,21
LAOS	0,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AUSTRALIA	1.875,00	20,00 %	692.205,47	1.384.410,95	2.076.616,42	2.768.821,89	692.205,47	1.384.410,95	2.076.616,42	2.768.821,89	692.205,47	1.384.410,95	2.076.616,42	2.768.821,89
NUEVA ZELANDA	1.875,00	20,00 %	76.520,21	153.040,41	229.560,62	306.080,83	76.520,21	153.040,41	229.560,62	306.080,83	76.520,21	153.040,41	229.560,62	306.080,83
PAPUA NUEVA GUINEA	1.875,00	20,00 %	3.449,98	6.899,97	10.349,95	13.799,93	3.449,98	6.899,97	10.349,95	13.799,93	3.449,98	6.899,97	10.349,95	13.799,93
TGAY ASIM	1.875,00	20,00 %	3.165.498,76	6.330.997,52	9.496.496,28	12.661.995,05	3.165.498,76	6.330.997,52	9.496.496,28	12.661.995,05	3.165.498,76	6.330.997,52	9.496.496,28	12.661.995,05

#### 4.5.6. Suiza

Hemos estimado como fecha de aprobación de Lurbinectedina monoterapia en segunda línea de tratamiento para Suiza en mayo de 2021, por las siguientes razones:

- Suiza es uno de los miembros del proyecto Orbis, para la revisión y aprobación de los fármacos oncológicos de manera conjunta con el resto de miembros. Una vez se ha aprobado el medicamento en la FDA, es de suponer que los datos se hayan compartido a todas las agencias reguladoras que forman parte de este proyecto y por tanto se espera una pronta aprobación en esta zona geográfica.
- Por similitud al proceso de aprobación del compuesto Yondelis de Pharmamar.

El 26 de noviembre de 2019 la agencia reguladora suiza designó a la lurbinectedina como fármaco huérfano para el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico. Este reconocimiento se ha basado en la anterior aprobación de medicamento huérfano de la EMA el 26 de febrero de 2019.

El 20 de julio de 2020, Pharmamar anunció que presentó a la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swissmedic) la "Autorización Temporal" ("Temporary Authorisation") para la comercialización de lurbinectedina para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón microcítico que han progresado después de una terapia previa basada en platino. Esta solicitud de registro se basa en los datos del ensayo Basket de fase II con lurbinectedina, en monoterapia, para el tratamiento de cáncer de pulmón microcítico. Los datos, que fueron publicados en la edición de mayo de 2020 de la revista científica "The Lancet Oncology". En determinadas condiciones Swissmedic concede una autorización temporal para poner a disposición de los pacientes lo antes posible medicamentos para el tratamiento de enfermedades que ponen en peligro su vida. Se trata de un procedimiento simplificado con plazos generales más cortos que los de un procedimiento de registro estándar. No debe haber ningún medicamento alternativo autorizado o disponible en Suiza, por lo que se espera un beneficio terapéutico importante del uso del producto para el que se solicita la autorización.

Estimada la fecha de aprobación en mayo de 2021, la comercialización se producirá en agosto de 2021. Partiendo de unos 4.500 pacientes diagnosticados en cáncer de pulmón, y teniendo en cuenta la estimación del 13% para SCLC (supuesto S6.0), y aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
SUIZA	4.540	13	590	443	354	120	274	49	96	220	39

Una vez tenemos el número de pacientes estimados, en base a aplicar los valores del ensayo Basket de lurbinectedina, en cuanto a TRO, DOR, SLP Y SD, y aplicando las normas de comportamiento del mercado explicadas en apartados anteriores, calculamos el número de pacientes en función del número de ciclos a recibir:

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
SUIZA	58	30	31	38	76	93	1	7	12	345	47	24	25	30	60	74	1	5	9	276



En Suiza la distribución y comercialización no está licenciada y correrá a cargo de la empresa, con lo que el ingreso es íntegro para Pharmamar. Una vez obtenido los pacientes de los distintos grupos, y después de aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos por trimestres, tanto para escenario optimista como pesimista.

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T

SUIZA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	179.596,02	1.360.921,08	1.937.824,87	4.222.853,33	6.709.979,19	9.197.105,04
-------	----------	---------	------	------	------	------	------	------	------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T

SUIZA	3.125,00	100,00%	2.487.125,85	4.974.251,71	7.461.377,56	9.948.503,42	2.487.125,85	4.974.251,71	7.461.377,56	9.948.503,42	2.487.125,85	4.974.251,71	7.461.377,56	9.948.503,42
-------	----------	---------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T

SUIZA	3.125,00	100,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	143.676,81	1.088.736,87	1.550.259,90	3.378.282,67	5.367.983,35	7.357.684,04
-------	----------	---------	------	------	------	------	------	------	------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T

SUIZA	3.125,00	100,00%	1.989.700,68	3.979.401,37	5.969.102,05	7.958.802,74	1.989.700,68	3.979.401,37	5.969.102,05	7.958.802,74	1.989.700,68	3.979.401,37	5.969.102,05	7.958.802,74
-------	----------	---------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

#### 4.5.7. Israel, Jordania, Cisjordania y Líbano

Hemos estimado como fecha de aprobación de Lurbinectedina monoterapia en segunda línea de tratamiento para esta zona geográfica en agosto de 2021, por lo que la comercialización comenzará en el mes de noviembre.

El 11 de mayo de 2020, Pharmamar anunció un acuerdo de licencia con Megapharm Ltd. para comercializar el antitumoral de origen marino lurbinectedina en Israel. Ambas partes han acordado no revelar los datos financieros del acuerdo. PharmaMar conservará los derechos exclusivos de producción y venderá el producto a Megapharm para su uso comercial.

Partiendo de unos 5.500 pacientes diagnosticados en cáncer de pulmón, y que se estima que el 13% sean de SCLC (supuesto S6.0), aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180

ISRAEL	2.603	13	338	254	203	69	157	28	55	126	22
JORDANIA	1.047	13	136	102	82	28	63	11	22	51	9
GAZA Y CISJORDANIA	547	13	71	53	43	14	33	6	12	26	5
LIBANO	1.397	13	182	136	109	37	84	15	29	68	12
TOTAL ISRAEL/LIBANO	5.594	13	727	545	436	147	338	60	118	271	48

En función de los datos obtenidos en el ensayo de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos podido distinguir el número de ciclos que recibirían cada paciente, en función del grupo donde se integrase. Una vez tenido en cuenta la competencia existente (75% del mercado de sensibles de menos de 180 días, un 40% de los sensibles de más de 180 días y la totalidad de los resistentes a platino por no existir otro tratamiento para estos pacientes), hemos estimado que los pacientes de Israel íntegramente se someterían a tratamiento, pero en Jordania, Cisjordania y Líbano sólo el 60% entrarían en el mercado por distintas dificultades en estos países.

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES					90<CTFI<180					RESISTENTES					90<CTFI<180				
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	TOTAL	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	TOTAL

ISRAEL	34	17	18	22	43	53	1	4	7	198	27	14	14	17	35	42	0	3	5	158
JORDANIA	8	4	4	5	10	13	0	1	2	48	6	3	3	4	8	10	0	1	1	38
GAZA Y CISJORDANIA	4	2	2	3	5	7	0	0	1	25	3	2	2	2	4	5	0	0	1	20
LIBANO	11	6	6	7	14	17	0	1	2	64	9	4	5	6	11	14	0	1	2	51
TOTAL ISRAEL/LIBANO	57	29	30	36	73	90	1	7	11	334	45	23	24	29	59	72	1	5	9	267

Una vez conocidos el número de pacientes y los ciclos a aplicar a cada grupo, hemos conseguido los datos de ingresos en los respectivos trimestres, tanto en un escenario optimista como pesimista:

PAIS	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2020				2021				2022			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
ISRAEL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	20.594,20	135.462,08	357.671,69	619.694,99	904.892,73
JORDANIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.970,14	32.692,00	86.319,38	149.555,28	218.384,02
GAZA Y CISJORDANIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.596,63	17.079,77	45.097,14	78.134,42	114.093,66
LIBANO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6.631,60	43.620,56	115.174,96	199.549,88	291.387,28
TOTAL ISRAEL/LIBANO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	34.792,57	228.854,41	604.263,16	1.046.934,58	1.528.757,69

PAIS	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2023				2024				2025			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
ISRAEL	285.197,74	570.395,47	855.593,21	1.140.790,94	285.197,74	570.395,47	855.593,21	1.140.790,94	285.197,74	570.395,47	855.593,21	1.140.790,94
JORDANIA	68.828,74	137.657,49	206.486,23	275.314,97	68.828,74	137.657,49	206.486,23	275.314,97	68.828,74	137.657,49	206.486,23	275.314,97
GAZA Y CISJORDANIA	35.959,24	71.918,48	107.877,71	143.836,95	35.959,24	71.918,48	107.877,71	143.836,95	35.959,24	71.918,48	107.877,71	143.836,95
LIBANO	91.837,40	183.674,79	275.512,19	367.349,58	91.837,40	183.674,79	275.512,19	367.349,58	91.837,40	183.674,79	275.512,19	367.349,58
TOTAL ISRAEL/LIBANO	481.823,11	963.646,23	1.445.469,34	1.927.292,45	481.823,11	963.646,23	1.445.469,34	1.927.292,45	481.823,11	963.646,23	1.445.469,34	1.927.292,45

PAIS	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2020				2021				2022			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
ISRAEL	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	DS52	108.369,66	286.137,35	495.756,00	723.914,18
JORDANIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	DS52	26.153,60	69.055,51	119.644,22	174.707,22
GAZA Y CISJORDANIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	DS52	13.663,82	36.077,71	62.507,54	91.274,93
LIBANO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	DS52	34.896,45	92.139,96	159.639,91	233.109,82
TOTAL ISRAEL/LIBANO	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	183.083,53	483.410,53	837.547,66	1.223.006,15

PAIS	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2023				2024				2025			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
ISRAEL	228.158,19	456.316,38	684.474,57	912.632,75	228.158,19	456.316,38	684.474,57	912.632,75	228.158,19	456.316,38	684.474,57	912.632,75
JORDANIA	55.062,99	110.125,99	165.188,98	220.251,98	55.062,99	110.125,99	165.188,98	220.251,98	55.062,99	110.125,99	165.188,98	220.251,98
GAZA Y CISJORDANIA	28.767,39	57.534,78	86.302,17	115.069,56	28.767,39	57.534,78	86.302,17	115.069,56	28.767,39	57.534,78	86.302,17	115.069,56
LIBANO	73.469,92	146.939,83	220.409,75	293.879,67	73.469,92	146.939,83	220.409,75	293.879,67	73.469,92	146.939,83	220.409,75	293.879,67
TOTAL ISRAEL/LIBANO	385.458,49	770.916,98	1.156.375,47	1.541.833,96	385.458,49	770.916,98	1.156.375,47	1.541.833,96	385.458,49	770.916,98	1.156.375,47	1.541.833,96

#### 4.5.8. Sudáfrica, Namibia y Botsuana

Aunque desconocemos la fecha de aprobación exacta, hemos estimado que la aprobación se conseguirá en el mes de agosto y la comercialización en el mes de noviembre. Partiendo de unos pacientes diagnosticados de más de 8.500 en cáncer de pulmón y que se estima que el 13% sean de SCLC (supuesto S6.0), y aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
SUDAFRICA	8.950	13	1.164	873	698	236	541	96	188	433	77

En función de los datos obtenidos en el ensayo de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos podido distinguir el número de ciclos que recibirían cada paciente, en función del grupo donde se integrase. Una vez tenido en cuenta la competencia existente (75% del mercado de sensibles de menos de 180 días, un 40% de los sensibles de más de 180 días y la totalidad de los resistentes a platino por no existir otro tratamiento para estos pacientes), hemos considerado que sólo el 60% se someterá a tratamiento.

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180				RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	TOTAL	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	TOTAL
SUDAFRICA	69	35	37	45	89	110	1	8	14	408	55	28	29	36	71	88	1	6	11	326

Una vez obtenido los distintos pacientes, y después de aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos por trimestres para los escenarios optimista y pesimista, respectivamente:

PAIS	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2020				2021				2022			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
SUDAFRICA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	25.491,56	167.675,30	442.726,92	767.060,04	1.120.078,52

PAIS	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2023				2024				2025			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
SUDAFRICA	353.018,48	706.036,96	1.059.055,44	1.412.073,92	353.018,48	706.036,96	1.059.055,44	1.412.073,92	353.018,48	706.036,96	1.059.055,44	1.412.073,92

PAIS	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2020				2021				2022			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
SUDAFRICA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	181.342,92	134.140,24	354.181,54	613.648,03	896.062,81

PAIS	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2023				2024				2025			
	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
SUDAFRICA	282.414,78	564.829,57	847.244,35	1.129.659,14	282.414,78	564.829,57	847.244,35	1.129.659,14	282.414,78	564.829,57	847.244,35	1.129.659,14

#### 4.5.9. Rusia y ex-repúblicas soviéticas

La zona hace referencia a los antiguos países de la ex-extinta URSS, salvo los países bálticos. Dicha zona aparece integrada por 11 países más la federación rusa. Todos los países incluidos, excepto Georgia, pertenecen a la unión CEI, que es una entidad creada tras el desmantelamiento de la URSS.

Aunque desconocemos la fecha de aprobación exacta, hemos estimado que la aprobación se conseguirá en el mes de julio de 2022 y la comercialización en el mes de octubre de 2022. Según los datos de la OMS del año 2.020 se estima que existan casi 100.000 personas al año que se les detecte cáncer de pulmón, de los cuales cerca de 13.000 lo serán en SCLC. Según los datos de los ensayos que miden la TRO y la DOR, se estiman el siguiente número de pacientes que recaerá en segunda línea y que se clasifica en función de si son resistentes al platino o sensibles y los días en que permanecen sin tratamiento de quimioterapia:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
RUSIA	63.883	13	8.305	6.229	4.983	1.682	3.862	685	1.345	3.089	548
BIELORUSIA	4.168	13	542	406	325	110	252	45	88	202	36
UCRANIA	15.918	13	2.069	1.552	1.242	419	962	171	335	770	137
MOLDAVIA	1.582	13	206	154	123	42	96	17	33	77	14
KAZAJISTAN	4.642	13	603	453	362	122	281	50	98	224	40
UZBEKISTAN	2.393	13	311	233	187	63	145	26	50	116	21
AZERBAYAN	1.624	13	211	158	127	43	98	17	34	79	14
ARMENIA	1.320	13	172	129	103	35	80	14	28	64	11
GEORGIA	1.434	13	186	140	112	38	87	15	30	69	12
TURKMENISTAN	501	13	65	49	39	13	30	5	11	24	4
TAYIKISTAN	389	13	51	38	30	10	24	4	8	19	3
KIRGUISTAN	792	13	103	77	62	21	48	8	17	38	7
RUSIA, CEI Y GEORGIA	98.646	13	12.824	9.618	7.694	2.597	5.963	1.058	2.077	4.771	846

En función de los datos obtenidos en el ensayo de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos podido distinguir el número de ciclos que recibirían cada paciente, en función del grupo donde se integrase. Una vez tenido en cuenta la competencia existente (75% del mercado de sensibles de menos de 180 días, un 40% de los sensibles de más de 180 días y la totalidad de los resistentes a platino por no existir otro tratamiento para estos pacientes), hemos estimado los pacientes que se someterían a tratamiento:

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
RUSIA	822	422	437	530	1.063	1.303	14	96	164	4.852	658	338	350	424	850	1.043	11	77	132	3.882
BIELORUSIA	54	28	29	35	69	85	1	6	11	317	43	22	23	28	55	68	1	5	9	253
UCRANIA	205	105	109	132	265	325	3	24	41	1.209	164	84	87	106	212	260	3	19	33	967
MOLDAVIA	20	10	11	13	26	32	0	2	4	120	16	8	9	11	21	26	0	2	3	96
KAZAJISTAN	60	31	32	39	77	95	1	7	12	353	48	25	25	31	62	76	1	6	10	282
UZBEKISTAN	31	16	16	20	40	49	1	4	6	182	25	13	13	16	32	39	0	3	5	145
AZERBAYAN	21	11	11	13	27	33	0	2	4	123	17	9	9	11	22	27	0	2	3	99
ARMENIA	17	9	9	11	22	27	0	2	3	100	14	7	7	9	18	22	0	2	3	80
GEORGIA	18	9	10	12	24	29	0	2	4	109	15	8	8	10	19	23	0	2	3	87
TURKMENISTAN	6	3	3	4	8	10	0	1	1	38	5	3	3	3	7	8	0	1	1	30
TAYIKISTAN	5	3	3	3	6	8	0	1	1	30	4	2	2	3	5	6	0	0	1	24
KIRGUISTAN	10	5	5	7	13	16	0	1	2	60	8	4	4	5	11	13	0	1	2	48
RUSIA, CEI Y GEORGIA	1.270	652	675	818	1.641	2.013	21	148	254	7.492	1.016	521	540	655	1.313	1.610	17	118	203	5.994

Dentro de dicho grupo de países, hemos considerado que cinco países no aceptarían el precio de reembolso y, por tanto, los ingresos de esos países serían cero: Ucrania, Moldavia, Uzbekistán, Armenia y Turkmenistán. Para el resto de países, estos son los ingresos estimados para el escenario optimista y pesimista:

PAIS	RESOS ACUM	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
	2022	2023				2024				2025			
	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
RUSIA	758.136,49	2.555.705,37	6.038.594,15	10.070.144,08	14.269.749,21	4.199.605,14	8.399.210,27	12.598.815,41	16.798.420,54	4.199.605,14	8.399.210,27	12.598.815,41	16.798.420,54
BIELORUSIA	49.464,07	166.745,14	393.983,70	657.019,25	931.019,44	274.000,19	548.000,38	822.000,57	1.096.000,76	274.000,19	548.000,38	822.000,57	1.096.000,76
UCRANIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MOLDAVIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
KAZAJISTAN	55.089,30	185.708,00	438.788,94	731.737,85	1.036.898,33	305.160,48	610.320,96	915.481,44	1.220.641,93	305.160,48	610.320,96	915.481,44	1.220.641,93
UZBEKISTAN	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AZERBAYAN	19.272,95	64.969,80	153.509,96	255.997,90	362.758,05	106.760,15	213.520,30	320.280,45	427.040,60	106.760,15	213.520,30	320.280,45	427.040,60
ARMENIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GEORGIA	17.018,11	57.368,65	135.550,05	226.047,41	320.317,15	94.269,74	188.539,48	282.809,22	377.078,96	94.269,74	188.539,48	282.809,22	377.078,96
TURKMENISTAN	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TAYIKISTAN	4.616,49	15.562,35	36.770,55	61.319,69	86.892,17	25.572,47	51.144,95	76.717,42	102.289,90	25.572,47	51.144,95	76.717,42	102.289,90
KIRGUISTAN	9.399,12	31.684,78	74.864,46	124.846,27	176.911,56	52.065,30	104.130,59	156.195,89	208.261,18	52.065,30	104.130,59	156.195,89	208.261,18
RUSIA, CEI Y GEORGIA	912.996,52	3.077.744,09	7.272.061,82	12.127.112,44	17.184.545,91	5.057.433,47	10.114.866,94	15.172.300,41	20.229.733,88	5.057.433,47	10.114.866,94	15.172.300,41	20.229.733,88

PAIS	GRESOS ACUMUL	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE												
		2022	2023				2024				2025			
		4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
RUSIA	606.509,19	2.044.564,30	4.830.875,32	8.056.115,26	11.415.799,37	3.359.684,11	6.719.368,22	10.079.052,33	13.438.736,43	3.359.684,11	6.719.368,22	10.079.052,33	13.438.736,43	
BIELORUSIA	39.571,25	133.396,11	315.186,96	525.615,40	744.815,55	219.200,15	438.400,31	657.600,46	876.800,61	219.200,15	438.400,31	657.600,46	876.800,61	
UCRANIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
MOLDAVIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
KAZAJISTAN	44.071,44	148.566,40	351.031,15	585.390,28	829.518,66	244.128,39	488.256,77	732.385,16	976.513,54	244.128,39	488.256,77	732.385,16	976.513,54	
UZBEKISTAN	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
AZERBAYAN	15.418,36	51.975,84	122.807,97	204.798,32	290.206,44	85.408,12	170.816,24	256.224,36	341.632,48	85.408,12	170.816,24	256.224,36	341.632,48	
ARMENIA	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
GEORGIA	13.614,49	45.894,92	108.440,04	180.837,93	256.253,72	75.415,79	150.831,58	226.247,37	301.663,17	75.415,79	150.831,58	226.247,37	301.663,17	
TURKMENISTAN	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
TAYIKISTAN	3.693,19	12.449,88	29.416,44	49.055,76	69.513,74	20.457,98	40.915,96	61.373,94	81.831,92	20.457,98	40.915,96	61.373,94	81.831,92	
KIRGUISTAN	7.519,30	25.347,82	59.891,57	99.877,01	141.529,25	41.652,24	83.304,47	124.956,71	166.608,95	41.652,24	83.304,47	124.956,71	166.608,95	
RUSIA, CEI Y GEORGIA	730.397,22	2.462.195,27	5.817.649,46	9.701.689,95	13.747.636,73	4.045.946,78	8.091.893,55	12.137.840,33	16.183.787,10	4.045.946,78	8.091.893,55	12.137.840,33	16.183.787,10	

#### 4.5.10. Turquía

Aunque desconocemos la fecha de aprobación exacta, hemos estimado que la aprobación se conseguirá en el mes de agosto de 2021 y la comercialización en el mes de noviembre. No disponemos de ningún tipo de acuerdo para la comercialización y distribución de Lurbi en Turquía.

Partiendo de más de 6.000 pacientes diagnosticados en cáncer de pulmón y que se estima que el 13% sean de SCLC (supuesto S6.0), y aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
TURQUIA	41.264	13	5.364	4.023	3.219	1.086	2.494	443	869	1.996	354

En función de los datos obtenidos en el ensayo de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos podido distinguir el número de ciclos que recibirían cada paciente, en función del grupo donde se integrase. Una vez tenido en cuenta la competencia existente (75% del mercado de sensibles de menos de 180 días, un 40% de los sensibles de más de 180 días y la totalidad de los resistentes a platino, por no existir otro tratamiento para estos pacientes), hemos estimado los pacientes que se someterían a tratamiento:

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
TURQUIA	319	164	169	205	412	505	5	37	64	1.880	255	131	136	164	330	404	4	30	51	1.504

Una vez estimados los distintos grupos de pacientes, y después de aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos por trimestres para el escenario optimista y pesimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
TURQUIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	117.528,90	773.067,45	2.041.193,71	3.536.532,44

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
TURQUIA	1.875,00	20,00%	1.627.592,69	3.255.185,38	4.882.778,07	6.510.370,76	1.627.592,69	3.255.185,38	4.882.778,07	6.510.370,76	1.627.592,69	3.255.185,38	4.882.778,07	6.510.370,76

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
TURQUIA	1.875,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	DS52	618.453,96	1.632.954,96	2.829.225,95

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
TURQUIA	1.875,00	20,00%	1.302.074,15	2.604.148,30	3.906.222,46	5.208.296,61	1.302.074,15	2.604.148,30	3.906.222,46	5.208.296,61	1.302.074,15	2.604.148,30	3.906.222,46	5.208.296,61

#### 4.5.11. Corea

Aunque desconocemos la fecha de aprobación, hemos estimado que la aprobación se conseguirá en el mes de agosto de 2021 y la comercialización en el mes de noviembre.

El 7 de noviembre de 2017, Pharmamar anunció un acuerdo de licencia con Boryung Pharm para comercializar el compuesto antitumoral de origen marino Zepsyre® (lurbinectedina), si se aprueba, en Corea del Sur. En virtud de este acuerdo, Pharmamar recibió un pago por adelantado de 1 millón de euros; y podrá recibir remuneraciones adicionales por los hitos regulatorios y comerciales alcanzados. Pharmamar conservará los derechos en exclusiva de producción y venderá el producto a Boryung Pharm para su uso comercial.

Según datos de la OMS, partiendo de más de 28.000 pacientes diagnosticados en cáncer de pulmón y que se estima que el 13% sean de SCLC (supuesto S6.0), y aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
COREA	28.651	13	3.725	2.793	2.235	754	1.732	307	603	1.386	246



En función de los datos obtenidos en el ensayo de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos podido distinguir el número de ciclos que recibirían cada paciente, en función del grupo donde se integrase. Una vez vista la competencia existente (75% del mercado de sensibles de menos de 180 días, un 40% de los sensibles de más de 180 días y la totalidad de los resistentes a platino, por no existir otro tratamiento para estos pacientes), hemos estimado los pacientes que se someterían a tratamiento:

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
COREA	369	189	196	238	477	585	6	43	74	2.176	295	151	157	190	381	468	5	34	59	1.741

Una vez estimados los distintos pacientes objetivo, y después de aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos por trimestres para el escenario optimista y pesimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
COREA	3.125,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	226.678,65	1.491.019,58	3.936.861,89	6.820.930,20	9.960.077,46

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
COREA	3.125,00	20,00%	3.139.147,26	6.278.294,53	9.417.441,79	12.556.589,05	3.139.147,26	6.278.294,53	9.417.441,79	12.556.589,05	3.139.147,26	6.278.294,53	9.417.441,79	12.556.589,05

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
COREA	3.125,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	181.342,92	1.192.815,67	3.149.489,51	5.456.744,16	7.968.061,97

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
COREA	3.125,00	20,00%	2.511.317,81	5.022.635,62	7.533.953,43	10.045.271,24	2.511.317,81	5.022.635,62	7.533.953,43	10.045.271,24	2.511.317,81	5.022.635,62	7.533.953,43	10.045.271,24

#### 4.5.12. China

Aunque desconocemos la fecha de aprobación, hemos estimado que la aprobación se conseguirá en el mes de febrero de 2026 y la comercialización para el mes de mayo de ese mismo año.

El 26 de mayo de 2019, Pharmamar anunció un acuerdo con Luye Pharma Group Ltd., que cotiza en Hong Kong (HKG:2186), para desarrollar y comercializar el compuesto antitumoral de origen marino lurbinectedina (Zepsyre®) en el cáncer de pulmón microcítico, y potencialmente en otras indicaciones en China, Hong Kong y Macao. Bajo los términos de este acuerdo, PharmaMar recibirá un pago inicial de 5 millones de dólares, seguido de otros pagos por hitos regulatorios y de ventas, así como royalties de doble dígito. Estos ingresos pueden incrementarse en el caso de aprobarse otras indicaciones terapéuticas. Luye Pharma se comprometerá a desarrollar lurbinectedina para el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico en China, mientras que PharmaMar conservará los derechos exclusivos de producción del compuesto.

China es el país con mayor número de casos de cáncer en el mundo, debido al envejecimiento de la población, el tabaco y la contaminación, el cáncer de pulmón es el que mayor tasa de mortalidad tiene en el país asiático. Este tipo de tumor afecta a un número mayor de población que en EE. UU., Europa y Japón juntos. La OMS estima que en 2020 se diagnostiquen 800.000 nuevos casos de cáncer de pulmón y mueran por ello cerca de 700.000 personas. Se estima que el cáncer de pulmón microcítico representa el 18% de los casos de cáncer de pulmón en China.

El 29 de junio de 2020, Pharmamar anunció con su socio en China, Luye Pharma Group Ltd., que la solicitud de ensayo clínico de lurbinectedina para cáncer de pulmón microcítico ha recibido la aceptación formal del Centro de Evaluación de Medicamentos (CDE, Centre for Drug Evaluation) de la República Popular China.

El 1 de diciembre de 2020, Pharmamar y Luye Pharma anunciaron el inicio de un estudio clínico de fase I de un solo brazo, abierto, con escalado de dosis y extensión, en China:

- Los objetivos del estudio son evaluar la seguridad, la tolerabilidad, el perfil fármaco-cinético y la eficacia de la lurbinectedina como agente único en pacientes chinos con tumores sólidos avanzados. En este ensayo participarán 10 centros en China.
- La primera parte del estudio está diseñada para determinar la toxicidad limitante de la dosis (DLT, Dose-Limiting Toxicity) y la dosis recomendada (RD, Recommended Dose) de lurbinectedina en monoterapia en pacientes chinos con tumores sólidos avanzados.
- En la segunda parte del estudio, una extensión de la cohorte de pacientes con cáncer de pulmón microcítico recurrente, que han sufrido una recaída de la enfermedad después de la quimioterapia de primera línea basada en el platino, serán tratados con la dosis recomendada, determinada en la primera parte del estudio.
- El ensayo, que se ha iniciado con el patrocinio del distribuidor local Luye, tiene la referencia **NCT04638491**<sup>4</sup>, y tiene previsto su finalización en febrero de 2022. Dado lo lento que es la burocracia en dicho país, y que es necesario realizar un ensayo de fase I y previsiblemente uno de fase II, no hemos estimado ningún ingreso en un futuro cercano en esta zona geográfica.

Según los datos de la OMS, existen cada año más de 800.000 pacientes de cáncer de pulmón. De esos pacientes, sobre un 13% son de pulmón del subtipo microcítico (supuesto S6.0). Una vez aplicado los datos de TRO y DOR de primera línea, estimamos los siguientes datos de pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
CHINA	815.563	13	106.023	79.517	63.614	21.470	49.301	8.747	17.176	39.441	6.998

Una vez aplicados los datos de SLP, TRO, DOR y SD del ensayo Basket de lurbinectedina y teniendo en cuenta la situación del mercado, donde los resistentes serán en su totalidad tratados con lurbinectedina, el 75% de los sensibles de menos de 180 días y el 40% de los sensibles con más de 180 días libres de quimioterapia, obtenemos el número de pacientes a tratar por cada uno de los grupos:

PAIS	PACIENTES LURBI OPTIMISTA										PACIENTES LURBI PESIMISTA									
	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL
	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7	
CHINA	3.150	1.617	1.675	2.030	4.071	4.992	52	367	630	18.583	2.520	1.293	1.340	1.624	3.257	3.993	42	294	504	14.867

#### 4.5.13. Oriente Medio y Norte de África

Aunque desconocemos la fecha de aprobación exacta, hemos estimado que la aprobación se conseguirá en el mes de agosto 2022 y la comercialización en el mes de noviembre del mismo año.

El 29 de abril de 2020, Pharmamar anunció un acuerdo con Immedica Pharma AB (Immedica) para la distribución y comercialización en exclusiva, en caso de aprobación, del antitumoral lurbinectedina para un territorio que incluye el Reino Unido, Irlanda, los países nórdicos, algunos países de Europa del Este, de Oriente Medio y Norte de África. Según los términos del acuerdo, PharmaMar recibirá un primer pago de 2 millones de euros y podrá recibir unos ingresos adicionales por hitos regulatorios. En estos territorios, Pharmamar recibirá el 50% de las futuras ventas en Europa y el 40% de las futuras ventas en los países de Oriente Medio. Además, Pharmamar conservará los derechos exclusivos de producción del producto, que suministrará a Immedica para su uso comercial y clínico.

4 Ensayo patrocinado por Luye Pharma. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638491?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=5>

Partiendo de más de 49.000 pacientes diagnosticados en cáncer de pulmón en esta zona geográfica, y sabiendo que el 13% son de SCLC (supuesto S6.0), y aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
IRAN	10.465	13	1.360	1.020	816	275	633	112	220	506	90
IRAQ	2.548	13	331	248	199	67	154	27	54	123	22
ARABIA SAUDI	1.157	13	150	113	90	30	70	12	24	56	10
SIRIA	1.976	13	257	193	154	52	119	21	42	96	17
YEMEN	784	13	102	76	61	21	47	8	17	38	7
EMIRATOS ARABES UNIDOS	226	13	29	22	18	6	14	2	5	11	2
KUWAIT	190	13	25	19	15	5	11	2	4	9	2
OMAN	137	13	18	13	11	4	8	1	3	7	1
QATAR	87	13	11	8	7	2	5	1	2	4	1
MARRUECOS	7.353	13	956	717	574	194	444	79	155	356	63
EGIPTO	6.538	13	850	637	510	172	395	70	138	316	56
ARGELIA	4.774	13	621	465	372	126	289	51	101	231	41
TUNEZ	2.929	13	381	286	228	77	177	31	62	142	25
LIBIA	888	13	115	87	69	23	54	10	19	43	8
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	40.052	13	5.207	3.905	3.124	1.054	2.421	430	843	1.937	344

En función de los datos obtenidos en el ensayo de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos podido distinguir el número de ciclos que recibirían cada paciente, en función del grupo donde se integrase. Una vez tenido en cuenta la competencia existente (75% del mercado de sensibles de menos de 180 días, un 40% de los sensibles de más de 180 días y la totalidad de los resistentes a platino, por no existir otro tratamiento para estos pacientes), hemos distinguido tres sub-zonas:

- Una primera formada por Túnez, Omán y Qatar, que hemos estimado que todos los pacientes son tratados.
- Una segunda formada por Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Yemen, Kuwait, Marruecos, Egipto y Libia, donde más de la mitad son sometidas a tratamiento.
- Una tercera formada por Irán, Iraq y Argelia, donde sólo el 30% se someterá a tratamiento.

Con todo lo anterior, obtenemos la estimación de pacientes para cada uno de los grupos definidos:

PAIS	MERCADO			PACIENTES LURBI OPTIMISTA											PACIENTES LURBI PESIMISTA										
				RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL		
	TOP	PLAT	CM	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7		N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4	N=7			
IRAN	75,00 %	40,00 %	30,00 %	40	21	21	26	52	64	1	5	8	238	32	17	17	21	42	51	1	4	6	191		
IRAQ	75,00 %	40,00 %	30,00 %	10	5	5	6	13	16	0	1	2	58	8	4	4	5	10	12	0	1	2	46		
ARABIA SAUDI	75,00 %	40,00 %	50,00 %	7	4	4	5	10	12	0	1	1	44	6	3	3	4	8	9	0	1	1	35		
SIRIA	75,00 %	40,00 %	30,00 %	8	4	4	5	10	12	0	1	2	45	6	3	3	4	8	10	0	1	1	36		
YEMEN	75,00 %	40,00 %	60,00 %	6	3	3	4	8	10	0	1	1	36	5	2	3	3	6	8	0	1	1	29		
EMIRATOS ARABES UNIDOS	75,00 %	40,00 %	60,00 %	2	1	1	1	2	3	0	0	0	10	1	1	1	1	2	2	0	0	0	8		
KUWAIT	75,00 %	40,00 %	60,00 %	1	1	1	1	2	2	0	0	0	9	1	1	1	1	2	2	0	0	0	7		
OMAN	75,00 %	40,00 %	100,00 %	2	1	1	1	2	3	0	0	0	10	1	1	1	1	2	2	0	0	0	8		
QATAR	75,00 %	40,00 %	100,00 %	1	1	1	1	1	2	0	0	0	7	1	0	0	1	1	1	0	0	0	5		
MARRUECOS	75,00 %	40,00 %	60,00 %	57	29	30	37	73	90	1	7	11	335	45	23	24	29	59	72	1	5	9	268		
EGIPTO	75,00 %	40,00 %	60,00 %	50	26	27	33	65	80	1	6	10	298	40	21	21	26	52	64	1	5	8	238		
ARGELIA	75,00 %	40,00 %	30,00 %	18	9	10	12	24	29	0	2	4	109	15	8	8	10	19	23	0	2	3	87		
TUNEZ	75,00 %	40,00 %	100,00 %	38	19	20	24	49	60	1	4	8	222	30	15	16	19	39	48	1	4	6	178		
LIBIA	75,00 %	40,00 %	60,00 %	7	4	4	4	9	11	0	1	1	40	5	3	3	4	7	9	0	1	1	32		
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	75,00 %	40,00 %	100,00 %	516	265	274	332	666	817	9	60	103	3.042	412	212	219	266	533	654	7	48	82	2.434		

Una vez estimados los distintos pacientes, y después de aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos por trimestres para el escenario optimista y pesimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE																	
			IGRESOS ACUMU		2022				2023				2024				2025			
			4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T					
IRAN	1.875,00	40,00%	74.516,52	251.197,88	593.527,74	989.784,99	1.402.560,23	412.775,24	825.550,48	1.238.325,72	1.651.100,96	412.775,24	825.550,48	1.238.325,72	1.651.100,96	412.775,24	825.550,48	1.238.325,72	1.651.100,96	
IRAQ	1.875,00	40,00%	18.143,15	61.161,22	144.511,10	240.991,13	341.492,93	100.501,80	201.003,60	301.505,39	402.007,19	100.501,80	201.003,60	301.505,39	402.007,19	100.501,80	201.003,60	301.505,39	402.007,19	
ARABIA SAUDI	1.875,00	40,00%	13.730,79	46.286,98	109.366,40	182.382,74	258.442,78	76.060,03	152.120,07	228.180,10	304.240,14	76.060,03	152.120,07	228.180,10	304.240,14	76.060,03	152.120,07	228.180,10	304.240,14	
SIRIA	1.875,00	40,00%	14.070,20	47.431,15	112.069,83	186.891,08	264.831,25	77.940,17	155.880,34	233.820,51	311.760,68	77.940,17	155.880,34	233.820,51	311.760,68	77.940,17	155.880,34	233.820,51	311.760,68	
YEMEN	1.875,00	40,00%	11.165,02	37.637,68	88.929,91	148.302,23	210.149,49	61.847,26	123.694,52	185.541,78	247.389,04	61.847,26	123.694,52	185.541,78	247.389,04	61.847,26	123.694,52	185.541,78	247.389,04	
EMIRATOS ARABES UNIDOS	1.875,00	40,00%	3.218,49	10.849,64	25.635,41	42.750,39	60.578,81	17.828,42	35.656,84	53.485,26	71.313,68	17.828,42	35.656,84	53.485,26	71.313,68	17.828,42	35.656,84	53.485,26	71.313,68	
KUWAIT	1.875,00	40,00%	2.705,81	9.121,38	21.551,89	35.940,59	50.929,09	14.988,49	29.976,99	44.965,48	59.953,98	14.988,49	29.976,99	44.965,48	59.953,98	14.988,49	29.976,99	44.965,48	59.953,98	
OMAN	1.875,00	40,00%	3.251,72	10.961,65	25.900,08	43.191,76	61.204,25	18.012,49	36.024,98	54.037,47	72.049,95	18.012,49	36.024,98	54.037,47	72.049,95	18.012,49	36.024,98	54.037,47	72.049,95	
QATAR	1.875,00	40,00%	2.064,96	6.961,05	16.447,50	27.428,35	38.866,93	11.438,59	22.877,18	34.315,76	45.754,35	11.438,59	22.877,18	34.315,76	45.754,35	11.438,59	22.877,18	34.315,76	45.754,35	
MARRUECOS	1.875,00	40,00%	104.714,76	352.997,23	834.058,19	1.390.900,92	1.970.955,64	580.054,72	1.160.109,45	1.740.164,17	2.320.218,89	580.054,72	1.160.109,45	1.740.164,17	2.320.218,89	580.054,72	1.160.109,45	1.740.164,17	2.320.218,89	
EGIPTO	1.875,00	40,00%	93.108,27	313.871,33	741.611,92	1.236.734,69	1.752.496,66	515.761,97	1.031.523,94	1.547.285,92	2.063.047,89	515.761,97	1.031.523,94	1.547.285,92	2.063.047,89	515.761,97	1.031.523,94	1.547.285,92	2.063.047,89	
ARGELIA	1.875,00	40,00%	33.993,49	114.593,28	270.759,81	451.527,33	639.830,15	188.302,82	376.605,64	564.908,46	753.211,27	188.302,82	376.605,64	564.908,46	753.211,27	188.302,82	376.605,64	564.908,46	753.211,27	
TUNEZ	1.875,00	40,00%	69.520,27	234.355,34	553.732,36	923.421,00	1.308.520,12	385.099,12	770.198,23	1.155.297,35	1.540.396,47	385.099,12	770.198,23	1.155.297,35	1.540.396,47	385.099,12	770.198,23	1.155.297,35	1.540.396,47	
LIBIA	1.875,00	40,00%	12.646,09	42.630,43	100.726,73	167.974,98	238.026,47	70.051,49	140.102,98	210.154,47	280.205,95	70.051,49	140.102,98	210.154,47	280.205,95	70.051,49	140.102,98	210.154,47	280.205,95	
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	456.849,54	1.540.056,22	3.638.828,88	6.068.222,19	8.598.884,80	2.530.662,61	5.061.325,22	7.591.987,83	10.122.650,44	2.530.662,61	5.061.325,22	7.591.987,83	10.122.650,44	2.530.662,61	5.061.325,22	7.591.987,83	10.122.650,44	

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	GRESOS ACUMU				VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE												
			2022		2023		2024				2025								
			4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T				
IRAN	1.875,00	40,00%	59.613,22	200.958,30	474.822,19	791.827,99	1.122.048,19	330.220,19	660.440,38	990.660,58	1.320.880,77	330.220,19	660.440,38	990.660,58	1.320.880,77	330.220,19	660.440,38	990.660,58	1.320.880,77
IRAQ	1.875,00	40,00%	14.514,52	48.928,98	115.608,88	192.792,90	273.194,34	80.401,44	160.802,88	241.204,31	321.605,75	80.401,44	160.802,88	241.204,31	321.605,75	80.401,44	160.802,88	241.204,31	321.605,75
ARABIA SAUDI	1.875,00	40,00%	10.984,63	37.029,58	87.493,12	145.906,19	206.754,22	60.848,03	121.696,05	182.544,08	243.392,11	60.848,03	121.696,05	182.544,08	243.392,11	60.848,03	121.696,05	182.544,08	243.392,11
SIRIA	1.875,00	40,00%	11.256,16	37.944,92	89.655,87	149.512,86	211.865,00	62.352,14	124.704,27	187.056,41	249.408,54	62.352,14	124.704,27	187.056,41	249.408,54	62.352,14	124.704,27	187.056,41	249.408,54
YEMEN	1.875,00	40,00%	8.932,01	30.110,14	71.143,93	118.641,79	168.119,59	49.477,81	98.955,62	148.433,42	197.911,23	49.477,81	98.955,62	148.433,42	197.911,23	49.477,81	98.955,62	148.433,42	197.911,23
EMIRATOS ARABES UNIDOS	1.875,00	40,00%	2.574,79	8.679,71	20.508,33	34.200,31	48.463,05	14.262,74	28.525,47	42.788,21	57.050,94	14.262,74	28.525,47	42.788,21	57.050,94	14.262,74	28.525,47	42.788,21	57.050,94
KUWAIT	1.875,00	40,00%	2.164,65	7.297,10	17.241,51	28.752,47	40.743,27	11.990,80	23.981,59	35.972,39	47.963,18	11.990,80	23.981,59	35.972,39	47.963,18	11.990,80	23.981,59	35.972,39	47.963,18
OMAN	1.875,00	40,00%	2.601,37	8.769,32	20.720,06	34.553,41	48.963,40	14.409,99	28.819,98	43.229,97	57.639,96	14.409,99	28.819,98	43.229,97	57.639,96	14.409,99	28.819,98	43.229,97	57.639,96
QATAR	1.875,00	40,00%	1.651,97	5.568,84	13.158,00	21.942,68	31.093,55	9.150,87	18.301,74	27.452,61	36.603,48	9.150,87	18.301,74	27.452,61	36.603,48	9.150,87	18.301,74	27.452,61	36.603,48
MARRUECOS	1.875,00	40,00%	83.771,81	282.397,78	667.246,55	1.112.720,73	1.576.764,51	464.043,78	928.087,56	1.392.131,34	1.856.175,11	464.043,78	928.087,56	1.392.131,34	1.856.175,11	464.043,78	928.087,56	1.392.131,34	1.856.175,11
EGIPTO	1.875,00	40,00%	74.486,62	251.097,06	593.289,54	989.387,75	1.401.997,33	412.609,58	825.219,16	1.237.828,73	1.650.438,31	412.609,58	825.219,16	1.237.828,73	1.650.438,31	412.609,58	825.219,16	1.237.828,73	1.650.438,31
ARGELIA	1.875,00	40,00%	27.194,79	91.674,62	216.607,85	361.221,87	511.864,12	150.642,25	301.284,51	451.926,76	602.569,02	150.642,25	301.284,51	451.926,76	602.569,02	150.642,25	301.284,51	451.926,76	602.569,02
TUNEZ	1.875,00	40,00%	55.616,22	187.484,27	442.985,89	738.736,80	1.046.816,10	308.079,29	616.158,59	924.237,88	1.232.317,17	308.079,29	616.158,59	924.237,88	1.232.317,17	308.079,29	616.158,59	924.237,88	1.232.317,17
LIBIA	1.875,00	40,00%	10.116,87	34.104,34	80.581,39	134.379,98	190.421,17	56.041,19	112.082,38	168.123,57	224.164,76	56.041,19	112.082,38	168.123,57	224.164,76	56.041,19	112.082,38	168.123,57	224.164,76
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	1.875,00	40,00%	365.479,63	1.232.044,98	2.911.063,10	4.854.577,75	6.879.107,84	2.024.530,09	4.049.060,17	6.073.590,26	8.098.120,35	2.024.530,09	4.049.060,17	6.073.590,26	8.098.120,35	2.024.530,09	4.049.060,17	6.073.590,26	8.098.120,35

#### 4.5.14. América Latina

Aunque son mercados heterogéneos, los vamos a analizar de manera conjunta. El 8 de septiembre de 2.020 hubo un hecho muy significativo en la zona geográfica, la Agencia reguladora del medicamento en Brasil (ANVISA) se unió al proyecto Orbis, liderado por la FDA para el estudio conjunto de los medicamentos que solicitan aprobación para la comercialización.

Aún no disponemos de ningún socio colaborador en la zona. Este año hemos llegado a un acuerdo con la farmacéutica uruguaya Adium para Yondelis y es previsible, que dicho acuerdo se extienda para lurbinectedina. Podemos diferenciar cinco zonas claramente:

- Por un lado, Brasil, por el tamaño de su mercado y por su pertenencia al proyecto Orbis, es previsible que se consiga la aprobación en agosto de 2.021 y su comercialización para noviembre de 2.021. Hemos estimado que sólo el 30% de los diagnosticados accederán al tratamiento.
- Una segunda zona, que engloba el resto de países grandes: México, Uruguay, Argentina, Colombia y Costa Rica. En dichos países existe Sanidad universal, así que hemos estimado que el 100% se someterán a tratamiento.
- Un tercer grupo formado por Chile y Panamá. Son países donde no existe cobertura universal y por eso, se estima que se incorporaran al tratamiento un 60% de los pacientes disponibles. Además, para Ecuador se considerará que sólo el 50% de los pacientes disponibles se van a incorporar al tratamiento.
- Un cuarto grupo integrado por Paraguay, Perú, Bolivia, República Dominicana y Jamaica. En Jamaica y Perú estimaremos que se tratarán el 20% de los pacientes y para el resto de este grupo estimaremos que se tratarán el 30% de los pacientes.
- Un último grupo para el que no consideraremos ingresos, bien sea por su escaso tamaño, por sus malas condiciones económicas o porque no se consiga obtener un precio de reembolso (Cuba y Venezuela).

Partiendo de más de 49.000 pacientes diagnosticados de en cáncer de pulmón, y estimando que el 13% sean de SCLC (supuesto S6.0), y aplicando los datos de TRO, DOR, y demás datos de los ensayos de primera línea, resultan los siguientes pacientes a tratar en segunda línea:

PAIS	PULMON	%	SCLC	2ª LINEA		OPTIMISTA			PESIMISTA		
				OPTIMISTA (75)	PESIMISTA (60)	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180	RESIST.	90<CTFI<180	CTFI>180
MEXICO	7.588	13	986	740	592	200	459	81	160	367	65
BRASIL	40.409	13	5.253	3.940	3.152	1.064	2.443	433	851	1.954	347
ARGENTINA	12.110	13	1.574	1.181	945	319	732	130	255	586	104
COLOMBIA	6.876	13	894	670	536	181	416	74	145	333	59
VENEZUELA	5.276	13	686	514	412	139	319	57	111	255	45
CUBA	6.689	13	870	652	522	176	404	72	141	323	57
CHILE	3.969	13	516	387	310	104	240	43	84	192	34
PERU	2.888	13	375	282	225	76	175	31	61	140	25
URUGUAY	1.796	13	233	175	140	47	109	19	38	87	15
PARAGUAY	936	13	122	91	73	25	57	10	20	45	8
REPUBLICA DOMINICANA	1.597	13	208	156	125	42	97	17	34	77	14
ECUADOR	1.185	13	154	116	92	31	72	13	25	57	10
BOLIVIA	971	13	126	95	76	26	59	10	20	47	8
PUERTO RICO	704	13	92	69	55	19	43	8	15	34	6
JAMAICA	538	13	70	52	42	14	33	6	11	26	5
HAITI	626	13	81	61	49	16	38	7	13	30	5
COSTA RICA	408	13	53	40	32	11	25	4	9	20	4
PANAMA	340	13	44	33	27	9	21	4	7	16	3
EL SALVADOR	406	13	53	40	32	11	25	4	9	20	3
GUATEMALA	460	13	60	45	36	12	28	5	10	22	4
HONDURAS	421	13	55	41	33	11	25	5	9	20	4
NICARAGUA	285	13	37	28	22	8	17	3	6	14	2
TRINIDAD Y TOBAGO	244	13	32	24	19	6	15	3	5	12	2
RESTO	879	13	114	86	69	23	53	9	19	43	8
AMERICA LATINA	57.192	13	7.435	5.576	4.461	1.506	3.457	613	1.204	2.766	491

En función de los datos obtenidos en el ensayo de Lurbinectedina de nombre Basket, hemos podido distinguir el número de ciclos que recibirían cada paciente, en función del grupo donde se integrase. Una vez tenido en cuenta la competencia existente (75% del mercado de sensibles de menos de 180 días, un 40% de los sensibles de más de 180 días y la totalidad de los resistentes a platino, por no existir otro tratamiento para estos pacientes), hemos estimado los pacientes que se someterían a tratamiento:

PAIS	MERCADO	PACIENTES LURBI OPTIMISTA												PACIENTES LURBI PESIMISTA											
		RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL	RESISTENTES			90<CTFI<180			CTFI>180			TOTAL				
		CM	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4		N=7	N=2	N=3	N=5	N=2	N=4	N=8	N=2	N=4		N=7			
MEXICO	100,00 %	98	50	52	63	126	155	2	11	20	576	78	40	42	50	101	124	1	9	16	461				
BRASIL	30,00 %	156	80	83	101	202	247	3	18	31	921	125	64	66	80	161	198	2	15	25	737				
ARGENTINA	100,00 %	156	80	83	100	201	247	3	18	31	920	125	64	66	80	161	198	2	15	25	736				
COLOMBIA	100,00 %	89	45	47	57	114	140	1	10	18	522	71	36	38	46	92	112	1	8	14	418				
VENEZUELA	100,00 %	68	35	36	44	88	108	1	8	14	401	54	28	29	35	70	86	1	6	11	321				
CUBA	100,00 %	86	44	46	55	111	136	1	10	17	508	69	35	37	44	89	109	1	8	14	406				
CHILE	60,00 %	31	16	16	20	40	49	1	4	6	181	25	13	13	16	32	39	0	3	5	145				
PERU	20,00 %	7	4	4	5	10	12	0	1	1	44	6	3	3	4	8	9	0	1	1	35				
URUGUAY	100,00 %	23	12	12	15	30	37	0	3	5	136	18	9	10	12	24	29	0	2	4	109				
PARAGUAY	30,00 %	4	2	2	2	5	6	0	0	1	21	3	1	2	2	4	5	0	0	1	17				
REPUBLICA DOMINICANA	30,00 %	6	3	3	4	8	10	0	1	1	36	5	3	3	3	6	8	0	1	1	29				
ECUADOR	50,00 %	8	4	4	5	10	12	0	1	2	45	6	3	3	4	8	10	0	1	1	36				
BOLIVIA	30,00 %	4	2	2	2	5	6	0	0	1	22	3	2	2	2	4	5	0	0	1	18				
PUERTO RICO	100,00 %	9	5	5	6	12	14	0	1	2	53	7	4	4	5	9	11	0	1	1	43				
JAMAICA	20,00 %	1	1	1	1	2	2	0	0	0	8	1	1	1	1	1	2	0	0	0	7				
HAITI	0,00 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
COSTA RICA	100,00 %	5	3	3	3	7	8	0	1	1	31	4	2	2	3	5	7	0	0	1	25				
PANAMA	60,00 %	3	1	1	2	3	4	0	0	1	15	2	1	1	1	3	3	0	0	0	12				
EL SALVADOR	0,00 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
GUATEMALA	0,00 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
HONDURAS	0,00 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
NICARAGUA	0,00 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
TRINIDAD Y TOBAGO	0,00 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
RESTO	0,00 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
AMERICA LATINA	100,00 %	597	306	317	385	771	946	10	70	119	3.521	477	245	254	308	617	757	8	56	95	2.817				



Una vez estimados los distintos pacientes, y después de aplicar los precios de las dosis y el número de dosis asignado a cada grupo de pacientes, obtenemos los siguientes datos de ingresos por trimestres para el escenario optimista y pesimista:

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2020				2021				2022			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
MEXICO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	60.034,12
BRASIL	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	38.364,56	252.349,77	666.299,89	1.154.418,21	1.685.707,74
ARGENTINA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	95.810,91
COLOMBIA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	54.400,98
VENEZUELA	0,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CUBA	0,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHILE	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	18.840,97
PERU	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.569,81
URUGUAY	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14.209,45
PARAGUAY	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.221,61
REPUBLICA DOMINICANA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.790,50
ECUADOR	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.687,69
BOLIVIA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.304,68
PUERTO RICO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5.569,85
JAMAICA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	851,30
HAITI	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
COSTA RICA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.227,98
PANAMA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.613,99
EL SALVADOR	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GUATEMALA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HONDURAS	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NICARAGUA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TRINIDAD Y TOBAGO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RESTO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	272.133,85

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION OPTIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
MEXICO	1.250,00	20,00 %	202.377,18	478.174,71	797.418,75	1.129.970,49	332.551,74	665.103,47	997.655,21	1.330.206,94	332.551,74	665.103,47	997.655,21	1.330.206,94
BRASIL	1.250,00	20,00 %	531.289,53	1.062.579,05	1.593.868,58	2.125.158,10	531.289,53	1.062.579,05	1.593.868,58	2.125.158,10	531.289,53	1.062.579,05	1.593.868,58	2.125.158,10
ARGENTINA	1.250,00	20,00 %	322.982,04	763.138,60	1.272.633,25	1.803.366,18	530.732,94	1.061.465,87	1.592.198,81	2.122.931,74	530.732,94	1.061.465,87	1.592.198,81	2.122.931,74
COLOMBIA	1.250,00	20,00 %	183.387,65	433.306,44	722.595,06	1.023.942,68	301.347,62	602.695,24	904.042,86	1.205.390,48	301.347,62	602.695,24	904.042,86	1.205.390,48
VENEZUELA	0,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CUBA	0,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHILE	1.250,00	20,00 %	63.513,58	150.069,22	250.260,02	354.627,27	104.367,25	208.734,50	313.101,75	417.469,01	104.367,25	208.734,50	313.101,75	417.469,01
PERU	1.250,00	20,00 %	15.404,99	36.398,75	60.699,67	86.013,57	25.313,90	50.627,80	75.941,70	101.255,60	25.313,90	50.627,80	75.941,70	101.255,60
URUGUAY	1.250,00	20,00 %	47.900,56	113.178,94	188.740,65	267.452,16	78.711,51	157.423,01	236.134,52	314.846,03	78.711,51	157.423,01	236.134,52	314.846,03
PARAGUAY	1.250,00	20,00 %	7.489,13	17.695,24	29.509,12	41.815,46	12.306,34	24.612,69	36.919,03	49.225,37	12.306,34	24.612,69	36.919,03	49.225,37
REPUBLICA DOMINICANA	1.250,00	20,00 %	12.777,93	30.191,55	50.348,36	71.345,40	20.997,04	41.994,08	62.991,12	83.988,16	20.997,04	41.994,08	62.991,12	83.988,16
ECUADOR	1.250,00	20,00 %	15.802,38	37.337,71	62.265,50	88.232,41	25.966,91	51.933,82	77.900,73	103.867,63	25.966,91	51.933,82	77.900,73	103.867,63
BOLIVIA	1.250,00	20,00 %	7.769,17	18.356,92	30.612,56	43.379,07	12.766,52	25.533,03	38.299,55	51.066,06	12.766,52	25.533,03	38.299,55	51.066,06
PUERTO RICO	1.250,00	20,00 %	18.776,16	44.364,13	73.982,97	104.836,48	30.853,51	61.707,02	92.560,53	123.414,03	30.853,51	61.707,02	92.560,53	123.414,03
JAMAICA	1.250,00	20,00 %	2.869,77	6.780,65	11.307,62	16.023,30	4.715,68	9.431,36	14.147,03	18.862,71	4.715,68	9.431,36	14.147,03	18.862,71
HAITI	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
COSTA RICA	1.250,00	20,00 %	10.881,64	25.711,03	42.876,50	60.757,51	17.881,01	35.762,02	53.643,03	71.524,04	17.881,01	35.762,02	53.643,03	71.524,04
PANAMA	1.250,00	20,00 %	5.440,82	12.855,51	21.438,25	30.378,75	8.940,51	17.881,01	26.821,52	35.762,02	8.940,51	17.881,01	26.821,52	35.762,02
EL SALVADOR	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GUATEMALA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HONDURAS	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NICARAGUA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TRINIDAD Y TOBAGO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RESTO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00 %	917.373,00	2.167.559,40	3.614.688,28	5.122.140,73	1.507.452,46	3.014.904,92	4.522.357,38	6.029.809,84	1.507.452,46	3.014.904,92	4.522.357,38	6.029.809,84

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE												
			2020				2021				2022				
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	
MEXICO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	48.027,30
BRASIL	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	181.342,92	201.879,82	533.039,92	923.534,57	1.348.566,19	
ARGENTINA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	76.648,73
COLOMBIA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	43.520,78
VENEZUELA	0,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CUBA	0,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHILE	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	15.072,77
PERU	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.655,85
URUGUAY	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	11.367,56
PARAGUAY	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.777,29
REPUBLICA DOMINICANA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.032,40
ECUADOR	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3.750,15
BOLIVIA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.843,75
PUERTO RICO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4.455,88
JAMAICA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	681,04
HAITI	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
COSTA RICA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2.582,39
PANAMA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1.291,19
EL SALVADOR	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GUATEMALA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HONDURAS	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NICARAGUA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TRINIDAD Y TOBAGO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RESTO	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	217.707,08

PAIS	PRECIO	ROYALTIES	VERSION PESIMISTA INGRESOS ACUMULADOS POR TRIMESTRE											
			2023				2024				2025			
			1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T	1T	2T	3T	4T
MEXICO	1.250,00	20,00 %	161.901,75	382.539,77	637.935,00	903.976,39	266.041,39	532.082,78	798.124,17	1.064.165,55	266.041,39	532.082,78	798.124,17	1.064.165,55
BRASIL	1.250,00	20,00 %	425.031,62	850.063,24	1.275.094,86	1.700.126,48	425.031,62	850.063,24	1.275.094,86	1.700.126,48	425.031,62	850.063,24	1.275.094,86	1.700.126,48
ARGENTINA	1.250,00	20,00 %	258.385,63	610.510,88	1.018.106,60	1.442.692,95	424.586,35	849.172,70	1.273.759,05	1.698.345,39	424.586,35	849.172,70	1.273.759,05	1.698.345,39
COLOMBIA	1.250,00	20,00 %	146.710,12	346.645,16	578.076,05	819.154,15	241.078,10	482.156,19	723.234,29	964.312,38	241.078,10	482.156,19	723.234,29	964.312,38
VENEZUELA	0,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CUBA	0,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
CHILE	1.250,00	20,00 %	50.810,86	120.055,38	200.208,01	283.701,82	83.493,80	166.987,60	250.481,40	333.975,20	83.493,80	166.987,60	250.481,40	333.975,20
PERU	1.250,00	20,00 %	12.323,99	29.119,00	48.559,73	68.810,85	20.251,12	40.502,24	60.753,36	81.004,48	20.251,12	40.502,24	60.753,36	81.004,48
URUGUAY	1.250,00	20,00 %	38.320,44	90.543,15	150.992,52	213.961,73	62.969,21	125.938,41	188.907,62	251.876,82	62.969,21	125.938,41	188.907,62	251.876,82
PARAGUAY	1.250,00	20,00 %	5.991,30	14.156,19	23.607,29	33.452,37	9.845,07	19.690,15	29.535,22	39.380,30	9.845,07	19.690,15	29.535,22	39.380,30
REPUBLICA DOMINICANA	1.250,00	20,00 %	10.222,34	24.153,24	40.278,68	57.076,32	16.797,63	33.595,26	50.392,90	67.190,53	16.797,63	33.595,26	50.392,90	67.190,53
ECUADOR	1.250,00	20,00 %	12.641,91	29.870,17	49.812,40	70.585,93	20.773,53	41.547,05	62.320,58	83.094,11	20.773,53	41.547,05	62.320,58	83.094,11
BOLIVIA	1.250,00	20,00 %	6.215,34	14.685,53	24.490,05	34.703,26	10.213,21	20.426,42	30.639,64	40.852,85	10.213,21	20.426,42	30.639,64	40.852,85
PUERTO RICO	1.250,00	20,00 %	15.020,93	35.491,30	59.186,38	83.869,19	24.682,81	49.365,61	74.048,42	98.731,23	24.682,81	49.365,61	74.048,42	98.731,23
JAMAICA	1.250,00	20,00 %	2.295,81	5.424,52	9.046,10	12.818,64	3.772,54	7.545,09	11.317,63	15.090,17	3.772,54	7.545,09	11.317,63	15.090,17
HAITI	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
COSTA RICA	1.250,00	20,00 %	8.705,31	20.568,82	34.301,20	48.606,01	14.304,81	28.609,62	42.914,43	57.219,23	14.304,81	28.609,62	42.914,43	57.219,23
PANAMA	1.250,00	20,00 %	4.352,66	10.284,41	17.150,60	24.303,00	7.152,40	14.304,81	21.457,21	28.609,62	7.152,40	14.304,81	21.457,21	28.609,62
EL SALVADOR	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GUATEMALA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
HONDURAS	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NICARAGUA	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
TRINIDAD Y TOBAGO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RESTO	1.250,00	20,00 %	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
AMERICA LATINA	1.250,00	20,00 %	733.898,40	1.734.047,52	2.891.750,62	4.097.712,59	1.205.961,97	2.411.923,93	3.617.885,90	4.823.847,87	1.205.961,97	2.411.923,93	3.617.885,90	4.823.847,87

4.5.15. Resto del Mundo

En cuanto a estimaciones para el resto del mundo (no tratado en ninguno de los apartados anteriores), no lo hemos considerado de utilidad, y tampoco disponemos de ningún distribuidor. Son zonas o muy subdesarrolladas o con muy poco mercado para que sea viable una rentabilidad, y por encima de todo son zonas con una excesiva corrupción y es muy difícil su gestión con las autoridades locales. Además, a lo anterior se añade el riesgo país, que aporta un riesgo crediticio muy grande.

Aunque existen zonas que podría ser posible un estudio como la India, Pakistán o Bangladesh dado su gran mercado, no los hemos considerado por las razones expuestas anteriormente.

#### 4.6. Riesgos de lurbinectedina

Dentro de los posibles riesgos que existen en relación al medicamento lurbinectedina, por un lado, consideraremos los riesgos inherentes al medicamento y, por otro lado, los relativos a factores externos.

##### 4.6.1. Comerciales

Dentro de este riesgo hay que considerar el riesgo relativo a la competencia existente, el riesgo relativo a la competencia futura y el riesgo de reducción del número de clientes a tratar.

En cuanto al riesgo de la competencia existente y la potencial nueva:

- Primera línea. En la actualidad existen los siguientes tratamientos aprobados: carboplatino o cisplatino + Etoposido, acompañado de un inhibidor de inmunoterapia, bien sea Durvalumab o Atezolizumab. En primera línea no se esperan nuevas aprobaciones en un tiempo cercano, que hagan mermar el mercado de segunda línea.
- Segunda línea. Actualmente sólo está aprobado Topotecan, y no se espera nada nuevo para un futuro próximo.
- Tercera línea. No se espera nada nuevo en los próximos años. El único rival medianamente competitivo en próximos años es el Irinotecan, que en fase II obtuvo unos muy buenos resultados<sup>5</sup>.

La tendencia a largo plazo es que el mercado potencial tienda a reducirse, sobre todo en pacientes masculinos, aunque aumente ligeramente en pacientes femeninos por los cambios de costumbres de unos y otros. Esto es debido principalmente a que el SCLC es un tumor muy asociado al consumo de tabaco, y es una prioridad en todos los sistemas sanitarios el implantar medidas contra el consumo del tabaco. Pero, esas medidas son siempre a largo plazo, con lo que no es previsible una reducción drástica de los pacientes de cáncer de pulmón microcítico.

En definitiva, no hay una expectativa de reducción del mercado en el medio plazo.

Otro riesgo relativo al mercado es el existente con la fijación del precio de reembolso. El mercado oncológico está muy regulado y normalmente los Estados fijan los precios de reembolsos. Pero al igual que ocurre con el riesgo de patente, este riesgo no es preocupante, ya que la comercialización aún es inexistente y al precio que se fije, no será retocado en el corto/medio plazo.

##### 4.6.2. Patente

El riesgo de patente tampoco es un riesgo real, ya que aún no existen aprobaciones en el mundo salvo la emitida por la FDA, y esta se produjo en el mes de junio de 2020. Por tanto, ahora mismo no es un riesgo a temer. Las principales agencias del mundo conceden prórrogas de patente, una vez se autoricen automáticamente, para garantizar la protección a la investigación.

##### 4.6.3. Riesgo asociado al medicamento

Este riesgo se puede dividir en dos diferentes: riesgo asociado a la toxicidad y seguridad del fármaco, y el riesgo inherente a la efectividad del fármaco.

En cuanto a estos riesgos. Se ha demostrado en los distintos ensayos, que el medicamento es muy seguro, sobre todo, en comparación con los medicamentos de la competencia. Los principales efectos adversos del medicamento son los hepáticos y la neutropenia febril.

---

<sup>5</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31509028>

## Lurbinectedin

### Efficacy and Safety

- Phase 2 basket trial: 105 patients with SCLC
- Only received 1 prior chemo-containing regimen
- Lurbinectedin 3.2 mg/m<sup>2</sup> IV every 3 weeks → disease progression or unacceptable toxicity

Endpoint	Lurbinectedin	Grade 3/4 AE	Lurbinectedin
ORR, %	35.2	Neutropenia, %	46
mPFS, mo	3.5	Leukopenia, %	29
mOS, mo	9.3	Anemia, %	9
mDOR, mo	5.3	Thrombocytopenia, %	7

Preliminarily, toxicity appears to be lower than with topotecan

Trigo J, et al. *Lancet Oncol*. 2020;21:645-654.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

Dentro de dichos riesgos asociados al medicamento, como el ensayo de aprobación fue de fase II con solo 105 pacientes, existe el riesgo que los parámetros de aprobación no se cumplan cuando se incrementen los pacientes:

- El incumplimiento del parámetro de toxicidad es improbable, ya que se ha probado en multitud de pacientes en otros ensayos como el Corail, para el tratamiento de Cáncer de Ovario, en otras indicaciones como mesotelioma pleural maligno, mama, ... También se ha probado en 600 pacientes en combinación con doxorubicina y el fármaco es muy seguro, en todos ellos, la toxicidad ha estado contralada.
- En cuanto a un posible incumplimiento del parámetro de eficacia tampoco se esperan grandes contratiempos, ya que el fármaco lleva un año usándose en uso compasivo en Europa, y la demanda cada vez es más creciente, lo que indica que los oncólogos que lo están usando están contentos con el fármaco, tanto en seguridad como en eficacia. También lleva usándose desde marzo hasta junio de 2020 en EEUU como uso compasivo, gracias al acuerdo con la Entidad Bionical Emes. Y desde el mes de Julio el fármaco ha empezado a comercializarse con una muy buena acogida por parte del mercado.

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% <sup>2</sup>	5% (G4)
Neutropenia	22.9%	70% (G4)	53.8% <sup>2</sup>	72% (G4)
Sepsis	NR	5% <sup>1</sup>	NR	5% <sup>1</sup>
Neumonía	1.9%	8%	3%	6%

#### 4.6.4. Riesgo tipo de cambio

Este riesgo es uno de los riesgos potenciales más importantes, sobre todo mientras la EMA no de su autorización a la comercialización, ya que ahora mismo todo el mercado de este fármaco es en EEUU como producto autorizado y el mercado de uso compasivo en Europa. Por tanto, es previsible que a medida que se vaya extendiendo por EEUU, el peso de las operaciones en dólares tome una relevancia sumamente importante. Además, la práctica habitual de la compañía es no hacer cobertura del tipo de cambio. Por tanto, la empresa puede verse sometida a las fluctuaciones del tipo de cambio dólar/Euro, sobre todo en cuanto a los royalties futuros, la venta de materia prima al socio Jazz y por los futuros pagos de licencia por hitos regulatorios (pendiente 150

millones tras el full-approval de la FDA), y los pagos por hitos comerciales (se espera que sean cercanos a 550 millones de dólares).

Las próximas aprobaciones también se espera que sean vinculadas a cobros en dólares (lo más cercano son los que entran dentro del proyecto Orbis: Canadá, Australia, Brasil, Singapur y Suiza).

#### 4.6.5. Riesgo país

No es previsible que este riesgo sea ahora mismo importante, ya que ahora los únicos mercados donde se comercializa es la Unión Europea como uso compasivo y a EEUU ya como producto aprobado. En ambos mercados el riesgo país es residual; sólo cuando el producto se empiece a expandir de manera más globalizada a otros países será un riesgo a tener en cuenta. Pero previsiblemente en ese momento será también un riesgo asumible, ya que se estima que el principal mercado del comercio de SCLC es en un 50% el mercado estadounidense, que al estar licenciado el porcentaje sobre el total de ventas de la empresa sería del orden de un 20%, y el mercado europeo. Se podría concluir que, con unas ventas consolidadas de cerca de mil millones, el peso de los países con dicho riesgo país no superaría el 5-10% del total.

#### 4.6.6. Riesgo asociado al distribuidor elegido para la comercialización

Este riesgo parece que ha producido un cambio sustancial en la estrategia de la empresa:

- Con el anterior compuesto de Pharmamar, Yondelis, se buscó un socio preferente en todo el mundo (en dicho momento se optó por J&J). El problema de dicha estrategia es que, si el socio no está involucrado, el producto no tiene el desarrollo deseado y, por tanto, sus ingresos no serían los estimados. En este caso, se une además que la empresa J&J tenía un conflicto claro de intereses, ya que dicha firma era la propietaria del principal competidor del fármaco de Pharmamar, lo cual incidió en que la evolución de las ventas no tuviera el resultado esperado, sobre todo en comparación con la situación que se da en el mercado europeo, donde la empresa es la encargada de la distribución.
- Para el caso de lurbinectedina, la empresa ha seguido una estrategia completamente diferente. En lugar de buscar un único socio fuerte y mundial, la empresa ha buscado un socio local en cada zona geográfica a licenciar, por lo que tendrá un conocimiento mucho mayor del mercado local y un mayor compromiso con el producto, debido a la importancia sobre sus ventas. Además, en caso de una mala elección del socio, el riesgo se diluye al estar diversificado en un mayor número de empresas. Esta estrategia sólo provoca un mayor riesgo de insolvencia en alguno de los socios, ya que se trata de empresas con un menor rating crediticio. Pero, en caso de insolvencia, como sólo tendrían una parte del mercado, el riesgo también está diluido.

#### 4.6.7. Riesgo crediticio

Este riesgo viene dado cuando la empresa comercializa a crédito, normalmente esto sólo se produce cuando la empresa comercializa directamente. En este caso, la empresa sólo comercializa directamente cuando dispone de una filial en la zona geográfica en cuestión. Este riesgo es único y exclusivamente europeo, donde la empresa dispone de seis filiales para comercializar sus productos: Austria, Bélgica, Alemania, Italia, Francia, España y Suiza. A través de dichas filiales, la empresa comercializará en el mercado europeo, salvo la parte licenciada a Immedica y la correspondiente a Grecia y Chipre, donde buscará un socio.

En base a lo anterior, tenemos catalogados los principales destinos en función de su clasificación crediticia. Si la evolución de las ventas de lurbinectedina sigue la misma evolución que el mercado de Yondelis, podemos deducir cual puede ser dicho riesgo crediticio. Es previsible que el mercado de lurbinectedina tenga las mismas áreas, pero en unas cantidades mayores, ya que el cáncer de pulmón microcítico es un mercado mucho mayor que el de sarcomas y de Ovario. Por tanto, el informe crediticio sería el siguiente:



<b>RATING FINANCIERO</b> (Miles de euros)	<b>Rating financiero</b>	<b>31-12-19</b>	<b>31-12-18</b>
Alemania	Aaa	874	439
Andalucía	Baa2	115	314
Aragón	BBB	63	71
Asturias	Baa1	23	24
Austria	Aaa	186	210
Baleares	BBB+	208	124
Bélgica	Aaa	272	261
Canarias	BBB+	12	109
Cantabria	BBB	224	183
Castilla la Mancha	Ba1	66	103
Castilla y León	Baa1	122	174
Cataluña	Ba3	84	248
Extremadura	Baa2	14	36
Francia	Aaa	539	178
Galicia	Baa1	23	195
Gran Bretaña	Aa2	-	77
Irlanda	A2	-	2
Italia	Baa3	2.822	1.433
Luxemburgo	Aaa	19	22
Madrid	Baa1	275	369
Murcia	Ba1	18	31
Navarra	A+	14	2
País Vasco	A3	41	14
Rioja	BBB	-	16
Valencia	Ba1	195	199
<b>TOTAL</b>		<b>6.209</b>	<b>4.834</b>

#### 4.7. Otros ensayos de lurbinectedina para SCLC en 2ª línea distintos a Basket

A día de hoy, sólo existen dos ensayos de lurbinectedina para cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico. Por un lado, el ensayo que la empresa quería usar para la aprobación de la comercialización en el territorio bajo mandato de la EMA, que es el ensayo Atlantis, y el otro es un ensayo múltiple con varios tumores sólidos.

- El ensayo Atlantis estaba evolucionando muy bien, hasta que el 3 de diciembre de 2020 la empresa informó que no se había cumplido el objetivo primario del ensayo, relativo a la supervivencia general (OS). Dicho ensayo era un ensayo en combinación con doxorubicina. Mejoró, según palabras de la empresa, el objetivo tanto en efectividad, como en toxicidad, como en efectos adversos de grado 3/4, como en efectos adversos con causa de muerte asociada al fármaco. El único problema es que el objetivo primario no fue superado de manera significativa, aunque sí fue mejor que el objetivo propuesto. Según la información de la empresa, los objetivos secundarios sí fueron superados al comparador de manera significativa. No existe a día de hoy publicación en revista científica para ver con exactitud dichos datos, ni tampoco se ha presentado en ningún Congreso científico. Los únicos datos que se poseen, son los relativos a la fase II, y los datos previos de fase III. La empresa se encuentra a la espera de la resolución de las agencias reguladoras, para ver los pasos a seguir tras los resultados de dicho ensayo. La referencia del ensayo es **NCT02566993**<sup>6</sup>. En dicho estudio se comparaba como la actividad y seguridad de la combinación doxorubicina/lurbinectedina frente al comparador que elija el médico entre Topotecan y la combinación CAV (Ciclofosfámid, doxorubicina y Vincristina). El objetivo primario era la supervivencia general medida cada tres meses durante 10 meses, y como objetivos secundarios eran la SLP, que es la supervivencia libre de progresión de la enfermedad medida cada 6 semanas durante cinco meses, y la respuesta antitumoral medida cada tres meses durante 24 meses. En dicho estudio se evaluaron 613 pacientes en múltiples hospitales del mundo. Estos eran los datos previos del ensayo de fase I-II

Response Evaluable patients	Lurbinectedina + DOX (q3wk)	Lurbinectedina + DOX (q3wk)
	n=27 L2 mg/m <sup>2</sup> D1 + DOX 40 mg/m <sup>2</sup> D1	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

- El otro estudio es un estudio de fase I-II de lurbinectedina en combinación con Irinotecan, para el que se esperaba tener resultados en el mes de noviembre de 2020. Los resultados previos habían dado unos resultados muy buenos. El estudio es el **NCT02611024**<sup>7</sup>. Es un estudio con 150 pacientes de distintos tumores. Los objetivos primarios son evaluar la dosis máxima y la dosis recomendada. En cuanto a objetivos secundarios son hasta 10 distintos, desde objetivos de seguridad, a objetivos de eficacia, la SLP, la supervivencia general y la respuesta antitumoral. En mayo de 2020 se hizo una presentación previa en ASCO. En dicha fecha se habían reclutado 77 pacientes, de los que 51 se trataron con la dosis recomendada. La dosis máxima tolerada fue la composición: 2,4 mg/m<sup>2</sup> de lurbinectedina + 75 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan. La dosis recomendada es: 2 mg/m<sup>2</sup> de lurbinectedina + 75 mg/m<sup>2</sup>. Para cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC) se reclutaron 13 pacientes con los siguientes datos:

6 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Doxorubicina de Johnson & Johnson. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02566993?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=23>

7 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Irinotecan propiedad de Pfizer. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=16>

Tipo de tumor evaluable	SCLC (n = 13)
ORR (PR)	8 (61,5%)
DCR (PR + SD)	84,6%
SLP a los 6 meses (IC del 95%)	36,3% (4,1-68,4%)

El trece de enero de 2021 se presentó el poster para el Congreso Mundial de Cáncer de pulmón del 28-31 de enero de 2021 que se celebra en Singapur. A destacar los resultados extraordinarios de la combinación con Irinotecan, incluso superando a los datos previos tras estos primeros 13 pacientes. Destaca sobremanera el dato de los resistentes a platino con un 50% de respuesta positiva, aunque son muy pocos pacientes todavía. Pero de confirmarse esos datos, sería un vuelco total al tratamiento de segunda línea. En los datos previos que teníamos del ensayo de Lurbi/Irinotecan con 13 pacientes, teníamos un beneficio clínico del 84,6% de los pacientes, ahora con 21 pasamos al 90%. Y la supervivencia libre de progresión ha pasado de 4,6 meses a un fantástico dato de 6,2. Pero lo más llamativo es el dato de los resistentes a platino, que da una cifra del 50%, tanto en beneficio clínico como en respuesta al fármaco, aunque igualmente el número de pacientes es muy pequeño (21 pacientes).

	Todos los pacientes (n = 21)	CTFI		Ajuste	
		≥ 90 días (n = 13)	<90 días (n = 8)	2 <sup>nd</sup> línea (n = 13)	3 <sup>rd</sup> línea (n = 8)
Número medio de ciclos (rango)	7 (1-16)	9 (3-16)	3 (1-7)	7 (3-16)	7 (1-13)
Tasa de respuesta global (PR)	62%	69%	50%	77%	37%
Tasa de beneficio clínico (PR + DE > 4 m)	71%	85%	50%	77%	63%
Tasa de control de enfermedades (PR + DE)	90%	100%	75%	100%	75%
DOR medio (m) (IC del 95%)	5,7+ (2,8-nr)	6,7+ (3,0-nr)	3,2+ (2,8-3,7)	6,7+ (3,0-nr)	3,0+ (2,8-nr)
Mediana de SLP (m) (IC del 95%)	6,2+ (4,1-nr)	8,5+ (4,3-nr)	3,7+ (0,7-5,0)	8,1+ (3,3-nr)	4,3+ (0,7-nr)
Seguimiento medio: 8,7 meses + pacientes en curso; CTFI, intervalo libre de quimioterapia; DOR, duración de la respuesta; m, meses; nr no alcanzado; SLP: supervivencia libre de progresión; PR, respuesta parcial; SD: enfermedad estable.					

#### 4.8. Lurbinectedina: posibilidades y ensayos para SCLC en primera línea

A día de hoy, hay numerosos estudios para que la lurbinectedina sea tratamiento de primera línea en sustitución de Etoposido:

- En 1985 se autorizó por primera vez el platino en la combinación de cisplatino + Etoposido.
- En 1999 se autorizó carboplatino + etopósido.
- Hasta la incorporación de la inmunoterapia, no hubo más tratamientos aprobados en primera línea. A través del ensayo Caspian se aprobó Durvalumab y a través del ensayo Impower se aprobó Atezolizumab.

El estándar de actuación tras esas aprobaciones quedó en una combinación de cisplatino o carboplatino + Etoposido + un Inhibidor ya sea Atezolizumab o Durvalumab.

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

Estos son los datos a mejorar en caso de querer conseguir ser primera línea:

## Comparison of First-Line Chemo-ICI Studies

	Impower133 <sup>[a]</sup> (chemo ± atezo)	Caspian D <sup>[b]</sup> (chemo ± durva)	Caspian D/T <sup>[c]</sup> (durva ± treme + chemo)	KN-604 <sup>[d]</sup> (chemo ± pembro)	EA5161 <sup>[e]</sup> (chemo ± nivo)
mPFS, mo	5.2	5.1	4.9	4.5	5.5
mOS, mo	12.3	13	10.4	10.8	11.3
12-month OS, %	51.9	52.8	43.8	45.1	~48
24-month OS, %	22	22.2	23.4	22.5	NR
HR PFS	0.77	0.78	0.84	0.75	0.68
95% CI	0.62, 0.96	0.65, 0.94	0.70, 1.01	0.61, 0.91	0.48, 1.0
HR OS	0.70	0.73	0.82	0.80	0.67
95% CI	0.54, 0.91	0.59, 0.91	0.68, 1.00	0.64, 0.98	0.46, 0.98

a. Liu SV, et al. ESMO 2020. Abstract 1781MO; b. Paz-Ares L, et al. *Lancet*. 2019;394:1929-1939; c. Paz-Ares L, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl): Abstract 9002; d. Rudin C, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl): Abstract 9001; e. Leal T, et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(suppl): Abstract 9000.

These materials are provided to you solely as an educational resource for your personal use. Any commercial use or distribution of these materials or any portion thereof is strictly prohibited.

### 4.8.1. Lurbinectedina con platino

El 30 de julio de 2014 se inició un ensayo con cisplatino para determinar la dosis recomendada y para obtener información preliminar sobre la actividad clínica antitumoral y realizar un análisis fármaco-genómico exploratorio. El Ensayo es **NCT01980667**<sup>8</sup> y se reclutaron 41 pacientes. Desde el 2017 no se ha proseguido con un ensayo de segunda fase, y tras la aparición en escena de la inmunoterapia, es complicado el iniciar una búsqueda en primera línea sin el acompañamiento de un inhibidor de inmunoterapia. Parece que es una vía ahora muy lejana.

### 4.8.2. Lurbinectedina con inmunoterapia

La empresa tiene abiertos tres ensayos de lurbinectedina en combinación con inmunoterapia:

8 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link:  
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01980667?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=3>

- Un ensayo de fase I de referencia **NCT04253145**<sup>9</sup> en combinación con Atezolizumab con 25 pacientes. En principio este ensayo es un ensayo en segunda línea tras un tratamiento con platino. Es de suponer que dicho ensayo se reoriente a primera línea. Dicho ensayo se inició el 13 de diciembre de 2019 y busca la dosis recomendada para la fase II y la dosis máxima permitida. Los pacientes recibirán una dosis fija de Atezolizumab de 1200 mg por vía intravenosa de una hora y a continuación con una dosis de 2,5 mg/m<sup>2</sup> durante una hora e ir aumentando la dosis a 3,2 mg/m<sup>2</sup> y 3,5 mg/m<sup>2</sup>. Como objetivos secundarios, se comprobará la SLP hasta 30 meses, la duración de la respuesta hasta 30 meses, el beneficio clínico tanto en respuesta completa, parcial o estable, durante más de tres meses, y la supervivencia general a 30 meses y otros objetivos secundarios hasta once. Se espera que finalice el estudio en febrero de 2022.
- El 21 de septiembre de 2020 se inició un estudio de fase I-II en combinación con Pembrolizumab de referencia **NCT04358237**<sup>10</sup> de nombre Luper. Se espera reclutar 42 pacientes. En una primera fase se buscará la dosis recomendada y la dosis máxima permitida, partiendo de una dosis fija de Pembrolizumab y una dosis creciente de Lurbinectedina. Y en una segunda fase, ya con la dosis recomendada, se buscará la tasa de respuesta general y la tasa de respuesta clínica. Se espera que este ensayo se termine en agosto de 2023.
- Un tercer ensayo que se inició el 26 de octubre de 2020 de fase I-II en combinación con Ipilimumab y Nivolumab, y que al igual que el de Atezolizumab es un ensayo de segunda línea tras un tratamiento previo con platino, pero también es de esperar que se reconduzca a primera línea. La referencia del ensayo es **NCT04610658**<sup>11</sup>, con 57 pacientes. En una primera fase, se buscará la dosis recomendada y la dosis máxima permitida, partiendo de una dosis fija de Nivolumab y Ipilimumab, y una dosis creciente de Lurbinectedina. Y en una segunda fase, ya con la dosis recomendada, se buscará la tasa de respuesta general y la tasa de respuesta clínica. Se espera que este ensayo se termine en octubre de 2025.

---

9 Ensayo patrocinado por Fundación Oncosur. En combinación con Atezolizumab de Roche. Link:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04253145?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=22>

10 Ensayo patrocinado por Antonio Calles Blanco. Ensayo en combinación con Pembrolizumab. Medicamento de Merck.

Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04358237?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=1>

11 Ensayo patrocinado por H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Combinación con Nivolumab de Bristol-Myers e Ipilimumab de Pfizer. Link:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04610658?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=6>



#### 4.9. Lurbinectedina para otros tumores

En todos los estudios que se han hecho con lurbinectedina, tanto in vitro como en ensayos clínicos, se ha visto actividad antitumoral de dicho compuesto en multitud de tumores:

- Cáncer de pulmón, en células no pequeñas y en células pequeñas, para el que ha sido aprobado por la FDA y se ha solicitado en otros entornos geográficos.
- Cáncer de ovario, donde se hizo un estudio de fase 3, que consiguió mejorar la supervivencia libre de progresión de los dos medicamentos aprobados en ese momento para tratar el cáncer de ovario resistente a platino, aunque no lo hizo de manera significativa.
- Cáncer de mama, donde se ha hecho un ensayo de fase II con muy buenos resultados en un subtipo de mama los que tienen mutación BRCA 1 y 2.
- Endometrio, para el que se hizo un ensayo de fase II superando el objetivo primario, y se iba a hacer un ensayo de fase III en 2018, pero se ha postergado para centrarse en SCLC.
- En Mesotelioma pleural maligno, donde también se hizo un ensayo de fase II con buenos resultados.
- En colorrectal, con buenos resultados.
- En sarcomas de tejidos blandos.
- En sarcoma de Ewing.
- En glioblastoma.
- Cáncer de páncreas.
- Cáncer de cabeza y cuello.
- Leucemia linfocítica crónica, una enfermedad que a día de hoy es incurable, donde se hizo un ensayo de fase II con buenos resultados.
- Otros tumores sólidos.

Dichos ensayos salen de los estudios preclínicos y los ensayos clínicos de lurbinectedina en monoterapia y en combinación (doxorubicina, Gemcitabina, Irinotecan, Capecitabina, Olaparib y Docetaxel/doxorubicina).

##### 4.9.1. Mesotelioma pleural maligno

El mesotelioma maligno es un cáncer que afecta a las células mesoteliales (que se encuentran en el revestimiento interno de los órganos), principalmente en la pleura (el revestimiento de los pulmones) y en el peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal). Por lo general, es causado por la exposición al asbesto. El mesotelioma de la pleura causa dificultad para respirar y dolor en el pecho, y el mesotelioma del peritoneo causa ascitis (acumulación de líquido en el abdomen) y dolor abdominal.

Este cáncer tiene muy mal pronóstico, desde el diagnóstico los pacientes sólo viven un año de media. No tiene cura actualmente y el tratamiento existente a base de quimioterapia, radioterapia o cirugía es meramente paliativo para aligerar los síntomas y aumentar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia general. Hace tiempo que el asbesto está prohibido en muchos de los países desarrollados, pero no en países en vías de desarrollo y la incidencia en los países desarrollados aún tardará en verse reducida. En la actualidad en la UE, su incidencia es de 1/10.000 habitantes, que da una cifra aproximada de 50.000 pacientes.

Existe un ensayo patrocinado por SAKK, grupo suizo para la investigación del cáncer, que finalizó el reclutamiento de sus 42 pacientes el 17 de diciembre de 2018. El ensayo es **NCT03213301**<sup>12</sup>, de nombre SAKK17/16. Al igual que la trabectedina, la lurbinectedina demostró previamente una actividad antitumoral prometedora, pero con una menor toxicidad que la trabectedina.

La lurbinectedina en un ensayo anterior, de 2016, había demostrado una actividad prometedora en dos casos tratados en combinación con cisplatino y su toxicidad fue manejable. Los resultados de este estudio se presentaron en enero de 2020. En dicho ensayo se mostró actividad clínica en los 42 pacientes y una toxicidad aceptable. En el análisis de la histología de los tumores, sobre si fueron tratados previamente con inmunoterapia y del tiempo libre de quimioterapia, la lurbinectedina demostró beneficios en todos los subgrupos. Los tratamientos aprobados en segunda y tercera línea dan una mediana de supervivencia libre de progresión de menos de dos meses y una supervivencia general de 6 a 9 meses. De los 42 pacientes, 33 eran epitelioide, 5 sarcomatoide y 4 bifásica. En cuanto al tratamiento previo, 10 recibieron inmunoterapia previa, y 14 habían progresado antes de 6

12 Ensayo patrocinado por el Grupo suizo de la investigación clínica para el cáncer. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213301?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=2>

meses después de la quimioterapia de primera línea. En cuanto a los resultados, el 52,4% de los pacientes tuvo una supervivencia libre de progresión de 12 semanas (los fármacos aprobados daban menos de 2 meses), una mediana libre de progresión de 4,1 meses y una mediana de supervivencia de 11,1 meses (lo aprobado era entre 6 y 9 meses). Se observó mediana SLP similar en todos los subgrupos y una mediana de supervivencia general en los que progresaban antes de seis meses tras la quimioterapia de primera línea. Se observó toxicidad de grado 3-4 en 21 pacientes, 23,8% neutropenia y 16,7% fatiga.

En definitiva, la variable principal de eficacia en el ensayo se alcanzó con una toxicidad aceptable. La lurbinectedina demostró una actividad prometedora independientemente de la histología, la inmunoterapia previa o el resultado del tratamiento anterior.

#### 4.9.2. Cáncer de mama BRCA1-2

El cáncer de mama es el cáncer más común en mujeres del mundo y a pesar de ser raro en hombres, en el mundo es el primer o segundo cáncer más numeroso. En 2019 se aprobó en numerosas zonas geográficas Talzenna, medicamento de Pfizer, para el cáncer de mama metastásico con mutación BRCA 1 y 2, tras un tratamiento previo de quimioterapia. Se estima que entre el 3-5% de los cánceres de mama sufren esa mutación.

La lurbinectedina realizó un ensayo de fase II en monoterapia, de referencia NCT0152558913, para el subtipo con mutación genética BRCA 1 y 2, que es un subtipo con muy mal pronóstico. El 13 de junio de 2012 se inició el ensayo de fase II y se finalizó en octubre de 2018. El 1 de noviembre se publicó en la revista científica "Journal of Clinical Oncology". Se evaluaron dos brazos en el ensayo, u brazo A con 54 pacientes con mutación BRCA1/2 y un brazo B con BRCA1/2 en estado desconocido. Se empezó con una dosis plana de 7 mg y se sustituyó por una dosis de 3,5mg/m<sup>2</sup>. La ORR en el brazo A fue del 41% frente a un 9% en el brazo B. En el brazo A, tuvo una supervivencia libre de progresión de 4,6 meses y una supervivencia general de 20,0 meses. Los pacientes con mutación BRCA2 tuvieron un ORR de 61%, una tasa de supervivencia libre de progresión de 5,9 meses y una supervivencia general de 26,6 meses. La toxicidad mejoró con el ajuste de la dosis. Los eventos adversos no hematológicos fueron náuseas (74%, grado 3, 3%) y fatiga (74%, grado 3, 21%). Dentro de los hematológicos el más común fue la neutropenia (grado 3, 47%; grado 4, 10%).

En definitiva, la lurbinectedina demostró una eficacia notable en cáncer de mama con mutación BRCA1/2, y dentro de ellas, en BRCA2 fue muchísimo más notable la eficacia. En los pacientes no tratados con inhibidores de PARP, la tasa de respuesta sube al 72%, que a día de hoy es la tasa más alta publicada en esta indicación. En 2019 la empresa tenía previsto empezar un ensayo de fase III, pero a día de hoy no se ha iniciado todavía; es posible que se inicie algo en 2021.

#### 4.9.3. Endometrio

El cáncer de endometrio o cáncer uterino es la neoplasia maligna ginecológica más abundante en los países desarrollados. En estadios tempranos y localizado tiene muy buen pronóstico, dando a cinco años una supervivencia del 95%. Pero, cuando éste está extendido y metastásico, el pronóstico es muy poco halagüeño. Este cáncer se origina en el revestimiento interno del útero. El útero tiene dos partes, el miometrio (es la caña externa) y el endometrio (la capa interna). Durante la menstruación de las mujeres, las hormonas generan cambios en el endometrio, el estrógeno causa que el endometrio se haga más grueso para poder nutrir a un embrión en caso de embarazo, en caso contrario el estrógeno se produce en menor cantidad y se produce en mayor cantidad la hormona progesterona. Esto hace que el revestimiento del endometrio se deshecha y se elimina en el flujo menstrual. Las mujeres que no han tenido un embarazo son más propensas a este tumor. Normalmente este tumor se produce en la menopausia. Los tipos histológicos más comunes son: el adenocarcinoma (el más común), el carcinosarcoma uterino, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células pequeñas, el carcinoma transicional y el carcinoma seroso.

Hay cinco ensayos de endometrio con Lurbinectedina. Un ensayo de fase II con lurbinectedina en monoterapia para endometrio con 52 pacientes iniciado el 12 de agosto de 2015 (Basket). Dos en combinación

---

13 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01525589?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=20>

(uno con Irinotecan y el otro con el inhibidor de PARP, Olaparib) de fase I-II. Y dos de fase I, uno con doxorubicina y el otro con Paclitaxel.

1. El 12 de agosto de 2015 se inició el ensayo **NCT02454972**<sup>14</sup> de nombre Basket entre ellos se estudió el tumor de endometrio con 52 pacientes. Se busca principalmente como objetivo primario la tasa de respuesta global, tanto parcial como completa, y como objetivos secundarios la supervivencia libre de progresión, la supervivencia general, el beneficio clínico tanto en respuesta parcial o completa, como en control de la enfermedad, y, por último, la duración de la respuesta.
2. El estudio del que se sacaron los datos de la combinación de Lurbinectedina con doxorubicina fue el ensayo **NCT01970540**<sup>15</sup>, de fase I con 122 pacientes, de los cuales 32 son de Endometrio.
3. El estudio de Paclitaxel con lurbinectedina fue el ensayo **NCT01831089**<sup>16</sup>, con 69 pacientes, de los que 11 eran de endometrio.

El 13 junio de 2017 se presentaron en ASCO los resultados de estos tres ensayos de endometrio con 97 pacientes (uno de fase Ib en combinación con doxorubicina con 34 pacientes (dos cohortes), otro en monoterapia con 52 en monoterapia y un último en combinación con Paclitaxel con 11), donde se demuestra la eficacia del fármaco. Los principales efectos adversos son la Mielosupresion (neutropenia /trombocitopenia/neutropenia febril 3-4: en cohorte A: L+dox 94%/26%/40%; cohorte B: L+dox 79%/10%/16%; L+Tax 54%/0%/0% y Lurbinectedina monoterapia 33%/6%/6%). La toxicidad no hematológica fue mayormente de grado 1-2: fatiga, náuseas, vómitos y aumento de transaminasas. La lurbinectedina es activa en monoterapia y en combinación para cáncer de endometrio avanzado, con una actividad notable en tasa de respuesta, duración de la respuesta y en control de la enfermedad cuando se combina con doxorubicina. La seguridad fue aceptable en lurbinectedina con doxorubicina en cohorte B, en Lurbinectedina con Paclitaxel y en Lurbinectedina en monoterapia. La Mielosupresion se manejó bien en los ensayos clínicos.

Los resultados que se presentaron en ASCO son los que vienen a continuación en la siguiente tabla:

Response (evaluable patients)	L+DOX (q3wk)		L+TAX (q3wk)	L alone (q3wk)
	Cohort A L 3-5 mg FD D1 + DOX 50 mg/m <sup>2</sup> D1 (n=14)	Cohort B L 2 mg/m <sup>2</sup> D1 + DOX 40 mg/m <sup>2</sup> D1 (n=18)	L 2.2 mg/m <sup>2</sup> D1 + TAX 80 mg/m <sup>2</sup> D1 & D8 (n=11)	L 3.2 mg/m <sup>2</sup> D1 (n=40)
CR	2 (14%)	-	-	1 (3%)
PR	2 (14%)	8 (44%)	3 (27%)	4 (10%)
ORR	4 (28%)	8 (44%)	3 (27%)	5 (12.5%)
SD	8 (57%)	7 (39%)	2 (18%)	15 (38%)
PD	2 (14%)	3 (16%)	6 (55%)	20 (50%)
DCR	9 (85%)	15 (83%)	5 (45%)	20 (50%)
DOR (mo)	19.5	6.8	6.1	4.3+
PFS (mo)	7.8	7.7	1.9	2.5+

CR, complete response; D, day; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; DOX, doxorubicin; FD, flat dose; mo, months; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PFS, progression free survival; PM, PM1183, PR, partial response; q3wk, every 3 weeks; SD, stable disease; TAX, paclitaxel.

- 14 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=9>
- 15 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con doxorubicina de Johnson & Johnson. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970540?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=15>
- 16 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Paclitaxel de Boston Scientific. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01831089?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=17>

La empresa confirmó que iba a hacer un ensayo de fase III en 2018 para este tumor y que disponía de autorización de la FDA, pero a día de hoy no se hizo.

4. El 6 de mayo de 2016 se inició el ensayo **NCT02611024**<sup>17</sup>, con 150 pacientes en combinación con Irinotecan. Es un ensayo de fase I-II, donde se busca la dosis óptima y la dosis máxima permitida. Para el Congreso de ASCO, se sacaron resultados previos con 77 pacientes, de los cuales 51 con la dosis recomendada. La dosis máxima tolerada fue 2,4 mg/m<sup>2</sup> de lurbinectedina y 75 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan. La dosis recomendada fue 2 mg/m<sup>2</sup> de lurbinectedina y 75 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan. Las toxicidades que hicieron limitar la dosis fueron 2/3 pacientes en la dosis máxima tolerada y de 3/13 en la dosis recomendada. Se omitió la dosis de Irinotecan por neutropenia de grado 3-4 en 3 pacientes y en dos pacientes por trombocitopenia de grado 2-4. En la dosis recomendada las toxicidades no hematológicas de grado 1-2 fueron: náuseas, vómitos, fatiga, diarrea, anorexia y neuropatía. Las de grado 3-4 fueron: diarrea y fatiga (10%). Las toxicidades hematológicas de grado 3-4 fueron transitorias. En definitiva, las toxicidades fueron controlables. Se observó actividad antitumoral en Endometrio. En noviembre de 2020 estaba previsto finalizar el ensayo, pero se ha procedido a un aumento del número de pacientes.

Tipo de tumor evaluable	SCLC (n = 13)	Ca endometrial (n = 10)	STS (n = 9)	Glioblastoma (n = 13)
ORR (PR)	8 (61,5%)	3 (30%)	0%	0%
DCR (PR + SD)	84,6%	100%	88,9%	38,5%
SLP a los 6 meses (IC del 95%)	36,3% (4,1-68,4%)	66,7% (36,0-97,5%)	50,8% (16,2-85,4%)	0%

5. El quinto estudio es en combinación con el inhibidor de PARP, Olaparib. El ensayo es **NCT02684318**<sup>18</sup>, un estudio previsto para 100 pacientes en tres cánceres con pronóstico muy reservado: mama con mutación BRCA 1 y 2, cáncer de ovario y cáncer de endometrio avanzados. Se reclutaron 15 pacientes en ovario y 5 en Endometrio. Se presupone que no cumplió objetivos, ya que no está reclutando.

#### 4.9.4. Carcinoma de sitio primario desconocido

Son tumores donde se diseminan células cancerosas con metástasis pero que no se sabe dónde se originó el cáncer. Este tumor se estudia en el ensayo Basket en monoterapia de lurbinectedina. La referencia es **NCT02454972**<sup>19</sup>, y hasta la finalización del ensayo, prevista para este mes de enero de 2021, se desconocen los resultados obtenidos, por la falta o casi nula presencia de dichos pacientes en el estudio.

#### 4.9.5. Carcinoma de vías biliares

Es un cáncer muy poco frecuente, que se produce cuando se generan células cancerígenas en los conductos biliares, que son los tubos que conectan el hígado, la vesícula biliar y el intestino delgado. Es un cáncer asociado a los padecimientos de colitis o ciertas enfermedades del hígado. Los síntomas más frecuentes son la ictericia y el dolor abdominal. Este tumor se estudia en el ensayo Basket en monoterapia de lurbinectedina. La referencia es **NCT02454972**, y hasta la finalización del ensayo, prevista para este mes de enero de 2021, se desconocen los resultados obtenidos, por la falta o casi nula presencia de dichos pacientes en el estudio.

<sup>17</sup> Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Irinotecan propiedad de Pfizer. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=16>

<sup>18</sup> Ensayo patrocinado por Póveda, Andres MD. En combinación con Olaparib de AstraZeneca. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684318?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=18>

<sup>19</sup> Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=9>

#### 4.9.6. Tumor de Células Germinales (TCG)

Es un tumor muy poco frecuente que se origina principalmente en los huesos, aunque también se puede generar en cartílagos, músculo, grasa, vasos sanguíneos o tejido de sostén del cuerpo. La mayoría de los tumores se originan en los extremos de los huesos largos de brazos y piernas, cerca de una articulación (rodilla, cadera, codo, muñeca, ...). Este tipo de tumores, en general, se presentan en adultos jóvenes y de edad media. También se denomina tumor de células gigantes. Este tumor se estudia en el ensayo Basket en monoterapia de lurbinectedina. La referencia es **NCT02454972**, hasta la finalización del ensayo, prevista para este mes de enero de 2021, se desconocen los resultados obtenidos, por la falta o casi nula presencia de dichos pacientes en el estudio.

#### 4.9.7. Sarcoma de Ewing

Los pacientes con sarcoma de Ewing (ES) recidivante tienen un pronóstico precario, por lo que se necesitan nuevos agentes terapéuticos. Lurbinectedina es un nuevo fármaco contra el cáncer que bloquea la transcripción e induce roturas de doble cadena del ADN, lo que conduce a la apoptosis. Además, en sarcomas asociados con translocaciones, como ES, en los que la translocación produce una proteína de fusión que actúa como factor de transcripción desregulado, Lurbinectedina podría interferir con la unión de esta proteína a promotores específicos de ADN y, por tanto, con la síntesis de proteínas posteriores.

En el ensayo de Basket de lurbinectedina de referencia **NCT02454972** y 345 pacientes, 28 pacientes eran con sarcoma de Ewing y recibieron una mediana de 4 ciclos de Lurbinectedina (rango, 1-12) y una dosis total mediana de 11,9 mg / m<sup>2</sup> (rango, 3.2-38.4).

- Eficacia: 4 pacientes (14,3%) tuvieron una respuesta parcial y 12 (42,8%) tuvieron estabilización de la enfermedad, 6 de ellos durante  $\geq 4$  meses. La duración media de la respuesta fue de 2,9 meses (rango, 2,9-5,5) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2,8 meses (IC 95% 1,4-4,2).
- Seguridad. Los eventos adversos más comunes se relacionaron con la Mielosupresión: 53,6% de neutropenia grado (G) 3/4, 14,3% neutropenia febril y 18% trombocitopenia G 3/4; Seis pacientes tuvieron un retraso en la dosis debido a neutropenia G 2-4 o trombocitopenia G1, y en 6 pacientes se redujo la dosis debido a neutropenia G2-4. Se administró G-CSF a 12 pacientes. No hubo retiros ni muertes por toxicidad.

En un ensayo in vitro de Lurbinectedina con Irinotecan, el resultado fue una reversión completa de la actividad de EWS-FLI1 y la eliminación de tumores establecidos en 30% a 70% de los ratones después de solo 11 días de terapia. Nuestros resultados ilustran la seguridad y la eficacia preclínicas de una terapia específica de la enfermedad dirigida al conductor oncogénico central en el sarcoma de Ewing, que conduce a una pérdida de actividad en los niveles de expresión del promotor, el ARNm y la proteína.

El 6 de mayo de 2016 se inició un ensayo con Lurbinectedina en combinación con Irinotecan (**NCT02611024**<sup>20</sup>), con 150 pacientes de distintos tumores. En el año 2020 se hizo una presentación intermedia, pero se desconocen datos para este tumor. En enero de 2021 se conocerá el resultado de dicho ensayo.

#### 4.9.8. Sarcomas de tejidos blandos

En el ensayo de fase de I de combinación de Lurbinectedina/doxorubicina (**NCT02448537**<sup>21</sup>) se registraron 20 pacientes y en siete de ellos se obtuvo respuesta parcial. La lurbinectedina como agente único o con quimioterapia fue bien tolerada y los efectos adversos hematológicos (EA) fueron la toxicidad más común. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. La combinación de lurbinectedina / doxorubicina alcanzó el punto final de DCR con siete pacientes con respuesta parcial (RP) y un paciente con enfermedad estable (ORR 35,0%, DCR de 24 semanas 40,0%). Se observó evidencia de beneficio del fármaco en Leiomiosarcoma, Liposarcoma des-

20 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Irinotecan propiedad de Pfizer. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=16>

21 Ensayo patrocinado por Hospital General de Massachusetts. En combinación con doxorubicina de Johnson & Johnson. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02448537?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=13>



diferenciado (DDLs), Liposarcoma mixoide (MLS), sarcoma sinovial (SS) y tumor desmoplásico de células redondas pequeñas (DSRCT).

El 6 de mayo de 2016 se inició el ensayo de Fase I/II (**NCT02611024**<sup>22</sup>) con 150 pacientes en combinación con Irinotecan. En dicho ensayo se busca la dosis óptima y la dosis máxima permitida. Para el Congreso de ASCO, se publicaron resultados previos con 77 pacientes, de los cuales 51 con la dosis recomendada:

- La dosis máxima tolerada fue 2,4 mg/m<sup>2</sup> de lurbinectedina y 75 mg/m<sup>2</sup> de Irinotecan.
- La dosis recomendada fue 2 mg/m<sup>2</sup> de lurbinectedina y 75 mg/m<sup>2</sup> Irinotecan.
- Las toxicidades que hicieron limitar la dosis fueron  $\frac{2}{3}$  pacientes en la dosis máxima tolerada y de 3/13 en la dosis recomendada. Se omitió la dosis de Irinotecan por neutropenia de grado 3-4 en 3 pacientes y en dos pacientes por trombocitopenia de grado 2-4. En la dosis recomendada las toxicidades no hematológicas de grado 1-2 fueron: náuseas, vómitos, fatiga, diarrea, anorexia y neuropatía. Las de grado 3-4 fueron: diarrea y fatiga (10%). Las toxicidades hematológicas de grado 3-4 fueron transitorias. En definitiva, las toxicidades fueron controlables.

Tipo de tumor evaluable	SCLC (n = 13)	Cá endometrial (n = 10)	STS (n = 9)	Glioblastoma (n = 13)
ORR (PR)	8 (61,5%)	3 (30%)	0%	0%
DCR (PR + SD)	84,6%	100%	88,9%	38,5%
SLP a los 6 meses (IC del 95%)	36,3% (4,1-68,4%)	66,7% (36,0-97,5%)	50,8% (16,2-85,4%)	0%

Se observó actividad antitumoral en Sarcomas de tejidos blandos. En noviembre de 2020 estaba previsto finalizar el ensayo, y aunque el ensayo estuvo parado aproximadamente entre el 23 de marzo de 2020 hasta el 18 de mayo de 2020, se ha procedido a un aumento del número de pacientes.

#### 4.9.9. Cáncer de cabeza y cuello

Dichos cánceres generalmente comienzan en las partes húmedas y mucosas del interior de la cabeza y el cuello (de la boca, nariz y de la garganta). Según el sitio donde se originan, se denominan los siguientes subtipos: cavidad oral, faringe, laringe, senos paranasales y cavidad nasal, y glándulas salivares, estos últimos muy raros).

Se estima que se diagnostican todos los años más de 65,000 pacientes en EEUU, alrededor del 4% de todos los cánceres. Es más habitual entre las personas de más de 50 años. Este tumor se estudia en el ensayo Basket en monoterapia de lurbinectedina (**NCT02454972**<sup>23</sup>), y hasta la finalización del ensayo, prevista para este mes de enero de 2021, se desconocen los resultados obtenidos.

#### 4.9.10. Glioblastoma

Es un tumor del sistema nervioso central y se localiza en el encéfalo principalmente y en la médula espinal, normalmente en personas adultas. Es el tumor cerebral más frecuente con una incidencia de 3 cada 100.000 personas. El 70% se presenta entre los adultos de 45-70 años, aunque se puede presentar en cualquier edad. Es un tumor de crecimiento rápido y la resección completa es muy difícil de conseguir, por ello, el pronóstico es malo. En EEUU se estima que haya cerca de 25.000/año de cánceres relacionadas con el cerebro y sistema nervioso central.

La empresa estudia este tumor en el ensayo con Irinotecan (**NCT02611024**<sup>24</sup>). En el congreso de ASCO con una parte de los pacientes, se reclutaron 13 pacientes con anglioblastoma. Se detectó una ligera actividad en

22 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Irinotecan propiedad de Pfizer. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=16>

23 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=9>

24 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Irinotecan propiedad de Pfizer. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=16>

dichos pacientes, aunque con ninguna respuesta ni parcial, ni completa. Falta ver los pacientes que se van a reclutar cuando se finalice el estudio. Se esperan datos para cuando se termine el reclutamiento de la ampliación.

Tipo de tumor evaluable	SCLC (n = 13)	Ca endometrial (n = 10)	STS (n = 9)	Glioblastoma (n = 13)
ORR (PR)	8 (61,5%)	3 (30%)	0%	0%
DCR (PR + SD)	84,6%	100%	88,9%	38,5%
SLP a los 6 meses (IC del 95%)	36,3% (4,1-68,4%)	66,7% (36,0-97,5%)	50,8% (16,2-85,4%)	0%

#### 4.9.11. Carcinoma de ovario

La mayor parte del estudio de la empresa para este cáncer se centró principalmente en los pacientes resistentes al platino; los estudios previos hasta el macro-ensayo de fase III (CORAIL), con referencia **NCT02421588**<sup>25</sup>, daban muy buenos resultados en dichos pacientes. Este es un mercado que la empresa no tenía cubierta, ya que Yondelis estaba únicamente aprobado para sensibles a platino o cuarta línea. Pero, el estudio centrado en dichos pacientes, aun siendo ligeramente mejor, no mejoró los datos del objetivo primario. Aún sin mejorar los datos del objetivo primario, como fueron similares a los brazos del comparador y dado que la toxicidad del fármaco se mostró muy inferior a los brazos del comparador, que son los fármacos que están aprobados para dichos pacientes, dicha autorización estaría basada en la aprobación total de lurbinectedina para otra utilidad (SCLC), bajo la opción de compendia Listing Parece algo improbable, pero es algo que ha planteado la empresa en la memoria de 2017.

La lurbinectedina es un inhibidor de la actividad transcripcional. En estudios preclínicos demostró una gran actividad en cáncer de ovario, posteriormente se realizó un estudio de fase II, donde se mostraron datos muy significativos en uno de los grupos de pacientes, donde menos posibilidades existe, los resistentes al platino. Por eso, se decidió realizar un estudio de fase III, sobre dichos pacientes. Era un estudio de abierto y aleatorizado donde se comparaba lurbinectedina con los dos fármacos aprobados para esos pacientes: doxorubicina y Topotecan. No cumplió objetivo, ya que la mejora no fue significativa ni en SLP 3,6 frente a 3,5 meses; ni en supervivencia general 11,2 frente a 11,1 meses, aunque sí que hubo una mejora muy significativa en la toxicidad. Se realizó un sub-estudio para ver la afectación en genes que pueden estar afectados a la respuesta. Así en mutación BRCA no hubo diferencias, ni por la histología del tumor. Pero, si apareció un gen ARID1A, el cual todos los pacientes que sufrieron mutación en dicho gen, hizo que todos estos pacientes que recibieron lurbinectedina, tenían menos posibilidades de obtener una respuesta y tenían un SLP deficiente, que pudo influir de manera fehaciente en la obtención general de datos. Existe una razón real para la mala actuación de la lurbinectedina sobre estos pacientes, y está basada en que dicho gen regula la transcripción, por lo que dichos pacientes tenían menos probabilidades de responder al fármaco. En el estudio, ninguno de esos pacientes tuvo respuesta al fármaco. Dicho gen fue el único secuenciado de entre 206 que mostró una correlación con la respuesta.

#### 4.9.12. Carcinoma gástrico

Es uno de los cánceres importantes, después de los cuatro grandes. El Estómago tiene tres capas: la mucosa donde están las glándulas y es la capa más interna, la muscular y la serosa (es la membrana externa que recubre el estómago). La mayoría de los cánceres gástricos se origina en la mucosa, siendo el adenocarcinoma el tipo histológico más frecuente (> 90% de los casos). Otros tipos histológicos de menor incidencia son los linfomas, los sarcomas, los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), los tumores neuroendocrinos y los melanomas.

El 6 de mayo de 2016 se inició un tratamiento con Lurbinectedina en combinación con Irinotecan (**NCT02611024**<sup>26</sup>) con 150 pacientes de distintos tumores. En el 2020 se hizo una presentación intermedia, pero se desconocen datos para este tumor. En enero de 2021 se conocerá el resultado de dicho ensayo.

25 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Doxorubicina de Johnson & Johnson. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02421588?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=21>

26 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Irinotecan propiedad de Pfizer. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02611024?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=16>

#### 4.9.13. Tumor neuroendocrino gastro-entero-pancreático

A pesar de algunos avances en la terapia para la enfermedad avanzada en los últimos años, el adenocarcinoma ductal pancreático sigue siendo una de las neoplasias malignas humanas más difíciles de tratar. El pronóstico general para la mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas es bastante desalentador y, por lo tanto, se buscan opciones de tratamiento más efectivas. Los objetivos prácticos del tratamiento son mejorar la tasa de curación de los pacientes con enfermedad resecable, lograr una mayor tasa de conversión de un tumor localmente avanzado en una enfermedad potencialmente resecable y, prolongar la supervivencia general de aquellos que desarrollan enfermedad metastásica. La tasa de supervivencia a 5 años del cáncer de páncreas es de alrededor del 7%, que es la más baja entre los diferentes cánceres. Aproximadamente el 9% de los pacientes presentan enfermedad localizada, el 28% tiene diseminación regional y el 53% restante de los pacientes ya tiene diseminación distante de su enfermedad. Ha habido una mejora clínicamente significativa muy limitada en las tasas de supervivencia de esta enfermedad durante las últimas dos décadas. Los factores de riesgo del adenocarcinoma dual de páncreas son el consumo de tabaco (20-25%), el consumo de alcohol, la dieta alta en grasas y ciertos oligoelementos. La pancreatitis crónica también es un factor de riesgo, sobre todo en fumadores. La mayoría de los pacientes desarrollan diabetes en los años anteriores o posteriores al diagnóstico, aunque se desconoce si es un síntoma o un factor de riesgo. Un 5-10% tienen origen hereditario. El adenocarcinoma ductal es el más abundante, ronda el 90% de los casos. Entre el 50-60% de los casos el cáncer está avanzado y metastásico.

En junio de 2011 se inició un ensayo de fase I para la búsqueda de dosis limitante y dosis óptima, de referencia **NCT00877474**<sup>27</sup> para los tumores sólidos avanzados. Se reclutaron 31 pacientes, de los que cuatro eran de páncreas, y en abril de 2014 se publicaron los resultados. En los resultados, un paciente con adenocarcinoma de páncreas tuvo una respuesta parcial a la dosis recomendada. De los cuatro pacientes de páncreas, tres lo hicieron a la dosis recomendada. Se confirmó la eficacia antitumoral. La mayoría de los pacientes incluidos en este estudio tenían tumores colorrectales y habían recibido tres o más líneas anteriores de quimioterapia para la enfermedad avanzada y, por tanto, era poco probable que respondieran a cualquier terapia en ese momento. No obstante, se encontró evidencia de actividad antitumoral en este estudio en un paciente con cáncer de páncreas refractario que tenía PR confirmado con normalización de marcadores tumorales.

En mayo de 2011 se inició un ensayo de fase I de referencia **NCT01970553**<sup>28</sup>, para los tumores sólidos avanzados, y en abril de 2016 se presentó el estudio. Se reclutaron 45 pacientes, de los que sólo 19 recibieron la dosis recomendada. El análisis fármaco-cinético no demostró interacción fármaco-fármaco

- Nueve de 38 pacientes tuvieron respuesta tumoral. Un 3% respuesta completa y un 21% respuesta parcial, para un total de un 24% de respuesta global.
- 11 pacientes tuvieron enfermedad estable mayor a 4 meses (29%).
- Las respuestas fueron duraderas con mediana de 8,5 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4,2. Se demostró actividad antitumoral, pero al no demostrarse interacción fármaco-fármaco no se hizo fase II.

En un ensayo in vitro presentado en 2016 de la combinación de gemcitabina y lurbinectedina se encontró actividad antitumoral en modelos de ratón con adenocarcinoma ductal de páncreas. Se produjo remisión completa en cuatro de seis xeno-injertos de adenocarcinoma ductal de páncreas.

En la actualidad el efecto de la lurbinectedina se está estudiando en dos ensayos:

- En monoterapia en el ensayo basket (**NCT02454972**<sup>29</sup>) con 345 pacientes. Se espera que en febrero de 2021 se conozcan los resultados de este ensayo.
- También se está investigando en un ensayo con Irinotecan (**NCT02611024**) con 150 pacientes. Los datos de sarcomas se presentaron en el congreso de 2020 de sarcomas, y en enero de 2021 se presentaron los datos de SCLC. En próximas fechas se conocerán los datos completos del estudio.

Se tienen bastantes esperanzas puestas en este tumor, sobre todo en la histología de adenocarcinoma ductal de páncreas.

27 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00877474?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=12>

28 Ensayo patrocinado por Pharmamar. En combinación con Gemcitabina de Eli Lilly. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01970553?term=LURBINECTEDIN&draw=1&rank=11>

29 Ensayo patrocinado por Pharmamar. Link: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=9>

#### 4.9.14. Cáncer de cuello uterino

En un estudio in vitro se evaluaron los efectos antitumorales de la lurbinectedina sobre el cáncer de cuello uterino, con especial atención a sus efectos sobre las células madre cancerosas (CSC). Utilizando dos líneas de células cervicales (células ME180 y CaSki), se evaluaron los efectos antitumorales de la lurbinectedina in vitro utilizando el ensayo MTS y el ensayo de formación de colonias. También se evaluaron como controles los efectos inhibidores del crecimiento de Paclitaxel y cisplatino. Empleando la actividad ALDH1 como marcador de CSC, se evaluaron individualmente los efectos antitumorales de la lurbinectedina en CSC cervicales y no CSC. La lurbinectedina tenía una actividad antitumoral significativa hacia las células de cáncer de cuello uterino a concentraciones nano-molares bajas in vitro. Los xeno-injertos de ratón de cáncer de cuello uterino revelaron que la lurbinectedina inhibe significativamente el crecimiento tumoral. El efecto inhibidor del crecimiento de lurbinectedina fue mayor que el de cisplatino y Paclitaxel. Se observaron CSC con niveles elevados de ALDH en ambas líneas celulares de cáncer de cuello uterino (4,4% y 2,4% en células ME180 y CaSki, respectivamente). La lurbinectedina redujo la expresión génica relacionada con las células madre (Oct4, Nanog y SOX2), inhibió la actividad de HDAC1 y eliminó eficazmente las CSC con alto contenido de ALDH.

Como conclusión, la lurbinectedina es muy eficaz en el cáncer de cuello uterino porque elimina las CSC y por ello es un agente prometedor para superar la resistencia al platino en el cáncer de cuello uterino.

#### 4.9.15. Leucemia linfocítica crónica (LLC)

A pesar de las importantes mejoras terapéuticas, la leucemia linfocítica crónica (LLC) sigue siendo una enfermedad incurable y existe una búsqueda persistente de nuevas alternativas de tratamiento. La lurbinectedina, un inhibidor selectivo de la transcripción activa de genes que codifican proteínas, se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase II / III para tumores sólidos como el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). En este estudio, el objetivo era evaluar la actividad de Lurbinectedina en las células mononucleares circulantes de pacientes con LLC y determinar si podría afectar la diáfonía entre las células B-CLL y el microambiente tumoral. Se encontró que Lurbinectedina indujo una muerte dependiente de la dosis y el tiempo en todos los tipos de células evaluados, siendo las células B, los monocitos y las células supresoras derivadas de mieloides mono-cíticos (Mo-MDSC) las poblaciones más susceptibles. En dosis sub-apoptóticas, la lurbinectedina disminuyó la expresión de CCR7 en las células B-CLL y afectó su migración hacia CCL19 y CCL21. Además, las bajas concentraciones de Lurbinectedina estimularon la síntesis de pro-IL1 $\beta$  en monocitos y células tipo enfermera, sin inducir la activación del inflammasoma.

En resumen, estos resultados indican que Lurbinectedina podría tener actividad antitumoral en CLL debido a su acción directa sobre las células leucémicas en combinación con sus efectos sobre el microambiente tumoral. Los hallazgos fomentan una mayor investigación de la lurbinectedina como una terapia potencial para la LLC.

#### 4.9.16. Consideraciones finales de perspectivas de Lurbinectedina para otros tumores

Una vez que hemos analizado por separado los distintos tumores en cuanto a su eficacia, toxicidad y estado avanzado. Hemos querido hacer un pequeño estudio pormenorizado de cinco tumores que son los que más posibilidades tiene la empresa de cara a una futura comercialización. Estos cinco tumores son los siguientes:

- Cáncer de mama con mutación genética BRCA1-2.
- Cáncer de páncreas en subtipo adenocarcinoma ductal de páncreas.
- Cáncer de mesotelioma en Subtipo pleural maligno.
- Cáncer de endometrio.
- Leucemia en subtipo linfocítica crónica.

#### CANCER DE MAMA

En cáncer de mama vimos que había muchas posibilidades de prosperar en los casos donde existía mutación BRCA1 y, sobre todo, en mutación BRCA2.

Estos casos suponen entre un 5-10% de los cánceres de mama. Nosotros nos quedamos con el dato más conservador y de ahí, estimamos el número de pacientes, teniendo en cuenta la cobertura médica de cada país. A ellos habría que restar los países con cobertura médica, pero que no aceptarían el precio del fármaco: Cuba, Venezuela y los países del Este bajo mandato EMA. Con la aprobación de nuevos fármacos en este tumor, ahora no se dan las mismas condiciones que en 2017, y es probable que no se acabe haciendo el ensayo de fase III.

## CANCER DE PANCREAS

En el caso de cáncer de páncreas, se estimó que había muchas posibilidades en el subtipo de adenocarcinoma ductal. Pero, por ahora las muestras son muy pequeñas y un estudio en fase I, con más pacientes como el de gemcitabina, se demostró que los medicamentos no interactuaban entre sí, y no se prosiguió. Los otros ensayos existentes tienen menos pacientes, aunque han dado buenos resultados previos. Se estima que el 90% de los tumores de páncreas son del subtipo adenocarcinoma ductal.

## CANCER DE MESOTELIOMA

En mesotelioma, se ha encontrado que hay muy buenos resultados en los ensayos en la variedad de mesotelioma pleural maligno, que es el mesotelioma asociado a la membrana que recubre el pulmón. Este subtipo es el más numeroso de los mesotelioma y supone sobre un 70 por ciento. Es un tumor que está muy asociado al contacto con Asbestos, aunque en muchos países se ha prohibido, los efectos de esta prohibición aún tardarán en dar sus frutos unos 25/30 años.

## LEUCEMIA

En leucemia se ha encontrado que tenía propiedades tanto en leucemia miloide aguda (LMA), como en leucemia linfocítica crónica (LCC). Esta última es la que hemos visto con unos mejores resultados y al mismo tiempo es la que tiene un peor pronóstico y es la leucemia más abundante en edad adulta. Se estima que un 35% de las leucemias sean linfocíticas crónica. A día de hoy es un tumor incurable.

## CANCER DE ENDOMETRIO

El último caso analizado es el cáncer de endometrio. Hace dos años la empresa anuncio que iba a hacer un ensayo de fase III y que ya tenía tratado con la FDA todos los preceptos para la elaboración del ensayo, pero las necesidades acuciantes de tesorería obligaron a la empresa a posponerlo, es de presuponer que ahora sin esas necesidades sea uno de los prioritarios.

En la tabla inferior, se han tenido en cuenta los datos totales de cada tipo de cáncer y posteriormente le hemos aplicado el porcentaje de incidencia de dicho subtipo para estimar el número de pacientes objetivo. Como la sanidad no es universal en todos los países, les hemos aplicado un corrector que hemos denominado cobertura médica, para calcular los pacientes que se acogerán al tratamiento. Pero a ellos debemos eliminar los países, que por precio no se considere apropiado el tratamiento y ahí hemos incluido a Cuba, Venezuela y los países del Este que están bajo mandato EMA.

A estos datos de pacientes estimados habría que calcular los que pasarían a segunda o tercera línea, según como se consiga aprobar según los datos obtenidos si es que se consigue. También había que aplicar las variables de SLP, TRO, DOR, SG Y SD. Para conseguir saber el número de ciclos que se administrarán en cada grupo de pacientes a modo similar de como hicimos en SCLC. Pero nos sirven estos datos para hacernos una ligera idea de cómo ira el mercado en caso de aprobación.

PAIS	MERCADO CM	MAMA			PANCREAS			ENDOMETRIO			MESOTELIOMA			LEUCEMIA		
		TOTAL	%	BRCA1-2	TOTAL	%	PDAC	TOTAL	%		TOTAL	%	MPM	TOTAL	%	LLC
EEUU	100,00 %	253.465	5	12.673	56.654	90	50.989	61.738	100	61.738	3.409	75	2.557	61.152	35	21.403
CANADA	100,00 %	28.026	5	1.401	5.967	90	5.370	6.640	100	6.640	710	75	533	6.612	35	2.314
EMA SIN ESTE	100,00 %	344.751	5	17.238	88.141	90	79.327	64.280	100	64.280	10.990	75	8.243	65.746	35	23.011
TOTAL EMA	100,00 %	413.242	5	20.662	107.593	90	96.834	85.617	100	85.617	11.933	75	8.950	78.379	35	27.433
SUIZA	100,00 %	7.292	5	365	1.864	90	1.678	974	100	974	238	75	179	1.165	35	408
JAPON	100,00 %	92.024	5	4.601	44.307	90	39.876	17.850	100	17.850	2.283	75	1.712	13.667	20	2.733
KOREA	100,00 %	25.814	5	1.291	7.977	90	7.179	3.425	100	3.425	173	75	130	3.845	20	769
TGA Y ASIM	100,00 %	183.786	5	3.716	21.256	90	9.800	29.509	100	12.189	1.789	75	942	53.268	20	5.239
CHINA	30,00 %	416.371	5	6.246	124.994	90	33.748	81.964	100	24.589	3.201	75	720	85.404	20	5.124
TOTAL ISRAEL/LIBANO	100,00 %	9.597	5	375	1.899	90	1.445	1.427	100	1.167	88	75	55	5.594	20	880
TURQUIA	60,00 %	24.175	5	725	8.392	90	4.532	5.918	100	3.551	896	75	403	41.264	20	4.952
RUSIA, CEI Y GEORGIA	100,00 %	116.280	5	5.776	31.457	90	28.077	44.404	100	44.180	1.539	75	1.152	31.670	25	9.577
ORIENTE MEDIO	100,00 %	38.315	5	712	5.540	90	1.810	3.981	100	1.519	204	75	63	17.570	20	1.204
SUDAFRICA	60,00 %	15.491	5	465	2.029	90	1.096	2.225	100	1.335	296	75	133	8.950	25	1.343
NORTE AFRICA	100,00 %	50.642	5	1.393	5.977	90	3.153	3.354	100	1.968	505	75	215	22.482	20	2.646
ORIENTE MEDIO Y N. AFRICA	100,00 %	88.957	5	4.448	11.517	90	10.365	7.335	100	7.335	709	75	532	40.052	20	8.010
BRASIL	30,00 %	88.492	5	1.327	13.307	90	3.593	11.791	100	3.537	150	75	34	40.409	30	3.637
AMERICA LATINA	100,00 %	121.608	5	3.916	24.045	90	14.119	21.479	100	14.113	1.088	75	600	57.192	30	11.634
TOTAL MUNDIAL	100,00 %	2.261.419	5	70.536	495.773	90	313.842	417.367	100	294.575	30.870	75	18.965	642.383	30	109.561



Aparte, se han visto otros dos tipos: sarcoma de tejidos blandos en subtipo sarcoma sinovial y el de cáncer de ovario en resistentes a platino excluyendo los pacientes con el gen ARid1A, que fue el causante de que el ensayo Corail no saliera como se esperaba. Los pacientes con este gen, inhibían el potencial de la lurbinectedina y en dicho ensayo no se produjo ninguna reacción en ningún paciente.

A consecuencia de ello, las variables que se tenían en cuenta para la aprobación salieron muy desmejoradas por esos pacientes.

#### 4.10. Licencias lurbinctedina

A día de hoy la empresa tiene multitud de zonas pendientes de buscar un socio para la distribución y comercialización de lurbinctedina. Según las quince zonas en que hemos clasificado el mercado mundial tendríamos los siguientes mercados asignados:

- El primer mercado a considerar es el mercado estadounidense, ya que es el más importante y al mismo tiempo, es el único donde se ha autorizado de manera provisional su comercialización. En dicho mercado, el socio elegido ha sido Jazz Pharmaceutical.
- Jazz Pharmaceutical también se le ha asignado el mercado canadiense. Con lo que todo Norteamérica está bajo licencia Jazz.
- Immedica se ha asignado el mercado siguiente: Reino Unido, Irlanda, Países nórdicos, países del Este de Europa, Norte de África y Oriente Medio.
- Luye es el socio elegido para China, Hong Kong y Macao.
- Boryung es el socio elegido para Corea del Sur.
- Megapharm es el socio elegido para Israel y Jordania.
- STA será el socio para Australia, Nueva Zelanda, y 12 países del sudeste asiático: Singapur, Tailandia, Malasia, Indonesia, Filipinas, Vietnam, Myanmar, Laos, Brunei, Timor Oriental, Papúa Nueva Guinea y Camboya.

Las zonas pendientes de adjudicar serían las siguientes:

- Japón.
- Grecia y Chipre.
- Rusia, CEI (Ucrania, Bielorrusia, Armenia, Moldavia, Kazajistán, Uzbekistán, Kirguistán, Turkmenistán, Azerbaiyán, Tayikistán) y Georgia.
- Turquía.
- Sudáfrica.
- América Latina.

##### 4.10.1 Acuerdos de licencia

Estos son los datos de los distintos acuerdos:

1. Jazz Pharmaceutical / EEUU.
  - Un primer pago en la firma del contrato de 200 millones de dólares.
  - Un segundo pago cuando se consiga la aprobación de la FDA de 100 millones de dólares.
  - Un tercer pago con el full-approval de 150 millones de dólares.
  - Resto de pagos hasta 550 millones de dólares por hitos comerciales.
  - Otros pagos: Royalties doble dígito hasta un 30% de las ventas y pago de materia prima.
2. Jazz Pharmaceutical / Canadá.
  - Un pago en la firma del contrato y por hitos regulatorios y comerciales hasta 5 millones de dólares.
  - Otros pagos: Royalties doble dígito hasta un 30% de las ventas y pago de materia prima.
3. Immedica.
  - Pago en la firma del contrato de 2 millones de euros.
  - Otros pagos por hitos regulatorios.
  - Otros pagos: Royalties 50% de las ventas de Europa y el 40% de las ventas de Oriente Medio y del Norte de África y pago de materia prima.
4. Luye.
  - Pago a la firma del contrato de 5 millones de dólares.
  - Otros pagos por hitos regulatorios y comerciales.
  - Otros pagos: Royalties doble dígito de las ventas y pago de materia prima.
5. Boryung.

- Pago a la firma del contrato de 1 millones de dólares.
  - Otros pagos por hitos regulatorios y comerciales.
  - Otros pagos: Royalties doble dígito de las ventas y pago de materia prima.
6. Megapharm.
- Pago a la firma del contrato de 263.000 euros.
  - Otros pagos por hitos regulatorios y comerciales.
  - Otros pagos: Royalties doble dígito de las ventas y pago de materia prima.
7. STA.
- Pago a la firma del contrato de 179.000 euros.
  - Otros pagos por hitos regulatorios y comerciales.
  - Otros pagos: Royalties doble dígito de las ventas y pago de materia prima.
8. Chugai.
- Pago a la firma del contrato de 30 millones de euros.
  - Pago por hito regulatorio de 2 millones de euros.
  - Pago compensatorio por cancelación anticipada 3 millones de euros.

#### 4.10.2. Cobros de licencia

Estos son los datos de los pagos recibidos:

1. Jazz Pharmaceutical / EEUU.
  - Pago anticipado de 181 millones de euros (200 millones de dólares al cambio) el 29 de enero de 2020.
  - Un segundo pago por la aprobación de la FDA de 88,5 millones de euros (100 millones de dólares al cambio) el 15 de junio de 2020.
2. Jazz Pharmaceutical / Canadá.
  - Un pago en la firma del contrato y por hitos regulatorios y comerciales hasta 5 millones de dólares.
3. Immedica.
  - Pago en la firma del contrato de 2 millones de euros.
4. Luye.
  - Pago en la firma del contrato de 5 millones de euros en abril de 2019.
5. Boryung.
  - Pago en la firma del contrato de 1 millón de euros en 2017.
  - Pago en 2019 de 300.000€ por el hito regulatorio de la presentación de solicitud de registro de lurbinectedina en la FDA.
6. Megapharm.
  - Pago en la firma del contrato de 200.000 euros.
7. STA.
  - Pago en la firma del contrato de 179.000 euros en 2017.
8. Chugai.
  - Pago en la firma del contrato de 30 millones de euros.
  - Pago por hito regulatorio de 2 millones de euros en 2017.
  - Pago compensatorio por cancelación anticipada 3 millones de euros en 2018.

#### 4.10.3. Imputación del ingreso en cuentas PyG

Estos son los datos de las imputaciones a cuenta de Pérdida y Ganancias:

1. Jazz Pharmaceutical / EEUU.

- Pago anticipado de 181 millones de euros (200 millones de dólares al cambio) el 29 de enero de 2020. El primer trimestre de 2020 se amortizó 73 M€ (40% del total), quedando pendientes 108 millones de euros (60% del total). En el balance hay dos partidas (ingresos diferidos corrientes 60,136M€, e ingresos diferidos no corrientes 49,227M€); del año 2019 había una cantidad pendiente en ingresos diferidos corrientes de 1,257M€ del pago de Luye, de esos se amortizaron ya 600.000€. Este trimestre se firmó la licencia de Valeo para Canadá. Con lo que la diferencia de 700.000€ son de ese contrato. Como es una licencia de Yondelis sólo puede ser ingresos diferidos corrientes, no hay hitos pendientes con Yondelis. Por tanto, tras esa amortización quedan 108 millones pendientes de amortizar (de los cuales 49,227 son no corrientes y 58,779 son corrientes).
- Un segundo pago por la aprobación de la FDA de 88,5 millones de euros (100 millones de dólares al cambio) el 15 de junio de 2020. Tras este segundo pago tenemos los 88,5 + 108 = 196,5. De estos 196,5M€ se imputaron 39,4M€ (44% del total de este segundo pago), con lo que quedan pendientes de imputar 157,1 millones de €. En el balance hay 62,1 corrientes y 97,3 no corrientes, con lo que 2,3 son de otras licencias. Y 2,6 se han imputado ya, con lo que de esos 4,9 se sabe que 2 son de Immedica, 1 de Valeo Pharma, 1,257 de Luye. Nos quedan 640.000 para repartir entre TTY Pharma, Key Oncologist y Megapharm (podemos suponer 240.000, 200.000 y 200.000 respectivamente).

En definitiva, se han imputado 115 millones de euros, de los que 112,4 son de los cobros de Jazz y se han imputado 2,6 millones de euros de otros ingresos (640.000 de TTY, Key y Megapharm, 960.000 de Luye, 500.000 Immedica y 500.000 de Valeo).

Pendientes de imputar 159,4M€, de los que 157,1 son de los pagos de Jazz (97,3 no corrientes y 59,8 corrientes) y 2,3 M€ de otras licencias de ingresos diferidos corrientes (300.000 de Luye, 500.000 de Valeo Pharma y 1,5 Millones de euros de Immedica).

En los nueve primeros meses se imputaron 130,4 millones de euros, de los que 127,80 corresponden a ingresos de licencia del contrato de Jazz y 2,6 proceden de otras licencias, en este trimestre no se ha imputado nada de otras licencias. Tras esas imputaciones de los 269,50 millones de Euros se han imputado 127,80, con lo que quedan pendientes de imputar 141,70 millones de Euros. (84,00 de ingresos diferidos no corrientes y 57,70 de ingresos diferidos corrientes). Se ha incrementado con respecto al semestre la cantidad pendiente de ingresos diferidos corrientes en 1,4 millones de Euros, que se estima que se corresponden a las dos nuevas licencias que se firmaron en el tercer trimestre (Adium y Onko).

2. Jazz Pharmaceutical / Canadá.

- Un pago en la firma del contrato y por hitos regulatorios y comerciales hasta 5 millones de dólares.

3. Immedica.

- Del pago en la firma del contrato de 2 millones de euros, se imputaron en el segundo trimestre 0,5 Millones de euros.

4. Luye.

- Del cobro recibido en abril de 2019 por la firma del acuerdo, se imputo ese año 3,2 Millones de € en función del grado de avance del ensayo de fase III Atlantis. Pendiente de imputar 1,257 Millones de €.
- En el primer trimestre de 2020 se imputo 600.000€ del pago inicial a la firma del contrato. Pendiente 657.000€ en ingresos diferidos corrientes

5. Boryung.

- De 1.000.000 euros que se cobró en 2017 se imputó un total de 822.000€ en función del grado de avance los ensayos de fase III. Quedando pendientes 178.000€.
- Se imputo en 2018 la cantidad pendiente del pago inicial de 178.000€.
- En 2019 se imputó a PyG el cobro de 300.000€ recibido por la consecución del hito regulatorio por la presentación de la solicitud de registro de la lurbinectedina a la FDA

6. Megapharm.
  - Pago a la firma del contrato de 200.000 euros, imputados en el segundo trimestre.
7. STA.
  - De los 179.000 euros que se cobraron se imputó un total de 147.000€ en función del grado de avance los ensayos de fase III.
  - Se imputo en 2018 el restante del pago inicial por importe 32.000€.
8. Chugai.
  - En 2016 se imputó un total de 6 Millones de € por estimarse que se cumplió el reclutamiento de los primeros pacientes del ensayo de lurbinectedina para cáncer de ovario resistente a platino de fase III y el inicio del reclutamiento del ensayo de fase III de nombre Atlantis para el cáncer de pulmón microcítico.
  - En 2017 se imputo un total de 8,888 Millones de € correspondientes a la parte devengada del ingreso inicial relativo a ese periodo, en función del avance de los ensayos de fase III que se reflejaron en el contrato inicial.
  - En 2017 se imputo 2 Millones de € por la consecución de un hito regulatorio.
  - En 2018 se imputo como la empresa Chugai quiso cancelar el contrato, se imputó a pérdidas y ganancias el total pendiente del ingreso inicial que ascendía a 15,112 Millones de €. Además, como consecuencia de la cancelación anticipada se generó un ingreso de Chugai a favor de Pharmamar en concepto de anticipación por cancelación anticipada del contrato. Imputando en total en 2018 18,112 Millones de euros.



#### 4.11. Valoración

Si el precio es una variable fundamental a la hora de realizar cualquier inversión, lo es incluso más a la hora de comprar acciones. Este precio viene definido por el valor de mercado, el de cotización de la acción en la bolsa de valores.

Para determinar ese valor teórico de la acción hay distintos métodos, y entre ellos nos centraremos en los siguientes:

- **Cálculo del valor patrimonial:** Se calcula el valor de la compañía en función del balance de la empresa. Tiene a favor que su base es información real y fidedigna de la empresa, sus cuentas anuales. El balance nos muestra unos activos y un patrimonio neto que podemos trasladarlo dividiéndolo por el número de acciones en circulación. Su inconveniente principal es que nos muestra una valoración estática, en el momento de formulación de este balance (ya sea anual o en la información económica trimestral que las empresas cotizadas están obligadas a informar). Por todo esto, suele ser un método de valoración que se complementa con otros.
- **Ratios bursátiles:** El uso de ratios usa información financiera, donde también se tienen en cuenta expectativas como previsiones de ingresos o beneficios. Además, añade una ventaja importante, al usar un criterio homogéneo podemos comparar sus resultados con el de otras empresas similares (sector, tamaño de la empresa, etc.). El más común es el que utiliza el PER:
  - **PER (Price Earning Ratio):** Divide el precio de la acción entre el beneficio de la empresa, tanto en el momento actual como con las expectativas de beneficios futuros. El resultado refleja el tiempo que será necesario para recuperar el precio pagado teniendo en cuenta los beneficios que genere la empresa. Si obtenemos una PER de 8, significa que lo que pagamos por este valor equivale a 8 veces el beneficio neto esperado por acción.  
Aunque a priori parece que un inversor potencial estaría más interesado en aquellos valores con un PER bajo comparado con su media histórica o la media de su sector, no obstante, no siempre es así. Por ejemplo, empresas con buenas perspectivas en la generación de ingresos en el futuro (como muchos negocios basados en nuevas tecnologías o empresas farmacéuticas) basan su potencial de inversión en que este crecimiento futuro de ingresos reducirá drásticamente su PER, por lo que en el momento actual suelen tener valores de PER muy elevados.

Todos estos métodos se utilizan en el llamado análisis fundamental, un método que busca establecer el valor teórico de la acción o precio objetivo de la empresa y anticipar así la variación del precio de la acción. Si el valor teórico de la acción es mayor que el precio de la acción en Bolsa, esta acción se considera infravalorada y, por tanto, tiene teóricamente mayor potencial de subida a medio plazo, ya que lo normal es que este valor teórico y el precio de la acción confluyan. Pasaría lo contrario si el valor teórico es inferior al precio de la acción. Esta estaría sobrevalorada y la recomendación más lógica sería vender la acción.

Frente a este método está el llamado análisis técnico. Este no se basa en el análisis económico o financiero de la empresa, sino en encontrar pautas de comportamiento con el objetivo de anticipar tendencias usando los gráficos de evolución de las acciones. Este método, se basa en la premisa, por lo tanto, de que lo ocurrido en el pasado puede volver a repetirse en el futuro algo que evidentemente puede no ser cierto. En el presente informe no se realizará una valoración de la empresa por análisis técnico.

##### 4.11.1. Valoración patrimonial

En este apartado vamos a calcular el valor que aportarán los ingresos de Zepzelca, en régimen de monoterapia para segunda línea de tratamiento, al precio de la acción de Pharmamar, de forma objetiva y sin tener en cuenta ninguna expectativa futura adicional (cálculo estático, como se comentó en el apartado anterior). Para ello, se van a calcular las ventas pico del compuesto en las distintas geografías, en base a las estimaciones de pacientes, al precio del tratamiento y a la fecha de aprobación que han sido estimadas anteriormente en el informe. El valor obtenido de beneficios por este compuesto se dividirá por el número de acciones para obtener el Beneficio por Acción (BPA).

A continuación, se presentan los resultados obtenidos por este tipo de valoración:

SECCIÓN	COMPUESTO	ENFERMEDAD	AGENCIA / PAÍS	FECHA			MESES TOPE VENTAS	PRECIO VENTA / PACIENTE (€)	SOCIO	PAGO EXTRA (Me) (****)	ROYALTY
				APROBACIÓN (*)	INICIO VENTAS (***)	TOPE VENTAS					
Oncología	Zepzelca Monoterapia	Cáncer pulmón, células pequeñas	FDA	15/06/2020	23/09/2020	01/11/2022	26	47.000	JAZZ	500	20,00 %
			EMA	01/04/2022	10/07/2022	01/06/2024	23	25.000	n.a. e inmedica	0	100,00 %
			Japón	01/05/2021	09/08/2021	01/07/2023	23	35.000	TAIHO?	30	40,00 %
			TGA y asim.	01/05/2021	09/08/2021	01/07/2023	23	15.000	STA	9	20,00 %
			Canadá	01/05/2021	09/08/2021	01/07/2023	23	25.000	JAZZ	5	20,00 %
			Korea	01/08/2021	09/11/2021	01/10/2023	23	25.000	BORYUNG	6	20,00 %
			Israel-Jordania	01/08/2021	09/11/2021	01/10/2023	23	25.000	MEGAPHARM	5	20,00 %
			Suiza	01/06/2021	09/09/2021	01/07/2023	22	25.000	n.a.	5	100,00 %
			Sudáfrica	01/08/2021	09/11/2021	01/10/2023	23	15.000	KEY ONC.?	5	20,00 %
			Brasil	01/08/2021	09/11/2021	01/10/2023	23	15.000	AUDIUM	5	20,00 %
			Rusia y asim.	01/07/2022	09/10/2022	01/09/2024	23	15.000	R-FARM?	5	20,00 %
			Turquía	01/08/2021	09/11/2021	01/10/2023	23	15.000	ONKO?	2	20,00 %
			China y asim.	01/02/2026	12/05/2026	01/04/2028	23	10.000	LUYE	15	20,00 %
			Magreb	01/08/2022	09/11/2022	01/10/2024	23	15.000	INMEDICA	2	40,00 %
			América Latina	01/07/2022	09/10/2022	01/09/2024	23	10.000	AUDIUM?	6	20,00 %
			Resto Asia	01/07/2022	09/10/2022	01/09/2024	23	0	STA?	0	20,00 %
			Resto Mundo	01/02/2027	12/05/2027	01/04/2029	23	0	n.a.	0	20,00 %
TOTAL				01/02/2021	01/02/2021	01/01/2029	96	n.a.	n.a.	600	n.a.

Se recuerdan los supuestos tenidos en cuenta para el cálculo anterior:

- S2. Fechas de aprobación de Zepzelca en distintas geografías:
  - S2.1. Las fechas de aprobación de Zepzelca en distintas geografías del mundo son estimaciones personales basadas en estado de los ensayos y en hechos pasados (Yondelis).
  - S2.2. Se ha supuesto que existe una diferencia de 100 días entre la fecha de aprobación de Zepzelca en una geografía y la fecha de comienzo de las ventas del producto en dicha geografía. Este periodo es empleado en la negociación de la empresa para la obtención de precio de retorno en la geografía particular y para la presentación del producto.
- S3. Previsiones de ingresos recurrentes:
  - S3.1. Suponemos de forma conservadora unos ingresos constantes de 80M€ anuales por Yondelis.
  - S3.2. Hasta la fecha prevista de aprobación de Zepzelca en Europa, que se ha supuesto en la mitad de 2022, suponemos de forma conservadora unos ingresos constantes de 30M€ anuales por uso compasivo de Zepzelca en Europa.
  - S3.3. Se ha estimado que el ingreso por ventas de materia prima (Zepzelca) a socios de Pharmamar en las distintas geografías constituye un 4% de las ventas generadas por el propio tratamiento a los hospitales.
- S4. Ingresos por pagos extraordinarios por licencias:
  - S4.1. Para valorar de forma contable los ingresos recibidos por pagos extraordinarios de sus socios por hitos, como por ejemplo la aprobación de Zepzelca en una determinada geografía, se ha decidido imputar dichas cantidades extraordinarias a lo largo de la vida media de un producto, que se ha supuesto que es de 15 años.
  - S4.2. Alguno de los pagos extraordinarios que recibirá la empresa por parte de sus socios debido a hitos como aprobación/comercialización de Zepzelca en distintas geografías no se conocen, pero se han estimado en base al volumen de cada zona geográfica.
- S6. Número de pacientes objetivo:
  - S6.2. El 60% de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas pasan a segunda línea de tratamiento (escenario pesimista de número de pacientes).
  - S6.3. El 75% de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón de células pequeñas pasan a segunda línea de tratamiento (escenario optimista de número de pacientes).

Con los datos anteriores, podemos obtener los ingresos pico en cada una de las geografías, y con ello finalmente el valor total que aporta Zepzelca monoterapia a la acción de Pharmamar, tanto en un escenario optimista como pesimista de número de pacientes tratados:

SECCIÓN	COMPUESTO	ENFERMEDAD	AGENCIA / PAÍS	ROYALTY	INGRESOS PICO (M€)					
					PESIMISTA			OPTIMISTA		
					VENTAS DOSIS	VENTAS MATERIA PRIMA (**)	BPA	VENTAS DOSIS	VENTAS MATERIA PRIMA (**)	BPA
Oncología	Zepzelca Monoterapia	Cáncer pulmón, células pequeñas	FDA	20,00 %	150,20	30,04	11,64 €	187,75	37,55	14,09 €
			EMA	100,00 %	455,29	0,39	24,83 €	569,11	0,48	31,03 €
			Japón	40,00 %	136,00	13,60	8,26 €	170,00	17,00	10,30 €
			TGA y asim.	20,00 %	12,66	2,53	0,86 €	15,83	3,17	1,07 €
			Canadá	20,00 %	8,97	1,79	0,60 €	11,21	2,24	0,75 €
			Korea	20,00 %	10,05	2,01	0,68 €	12,56	2,51	0,84 €
			Israel-Jordania	20,00 %	1,54	0,31	0,12 €	1,93	0,39	0,14 €
			Suiza	100,00 %	7,96	0,00	0,45 €	9,95	0,00	0,56 €
			Sudáfrica	20,00 %	1,13	0,23	0,09 €	1,41	0,28	0,11 €
			Brasil	20,00 %	1,70	0,34	0,13 €	2,13	0,43	0,16 €
			Rusia y asim.	20,00 %	1,35	0,27	0,11 €	1,69	0,34	0,13 €
			Turquía	20,00 %	5,21	1,04	0,35 €	6,51	1,30	0,43 €
			China y asim.	20,00 %	34,31	6,86	2,30 €	42,89	8,58	2,86 €
			Magreb	40,00 %	8,10	0,81	0,49 €	10,12	1,01	0,61 €
			América Latina	20,00 %	4,82	0,96	0,34 €	6,03	1,21	0,42 €
			Resto Asia	20,00 %	0,00	0,00	0,00 €	0,00	0,00	0,00 €
			Resto Mundo	20,00 %	0,88	0,18	0,06 €	1,10	0,22	0,07 €
TOTAL				n.a.	840,16	61,36	51,30 €	1.050,21	76,70	63,57 €

Se recuerda que la estimación anterior se basa en el principio de conservadurismo que hemos aplicado en todos los puntos del informe actual, tanto en número de pacientes a recibir tratamiento, como en precios u otras variables.

Con todo ello se concluye, por tanto, que el compuesto Zepzelca aportaría un valor entre 51 y 64 € a la cotización de Pharmamar. Hay que tener en cuenta que este valor corresponde únicamente al régimen de monoterapia del compuesto aplicado en segunda línea de tratamiento de cáncer de pulmón de células pequeñas; no se incluye en el valor estimado (i) posibles nuevas líneas de tratamiento del compuesto, (ii) tratamientos combinados con otros medicamentos, o (iii) uso del compuesto para nuevos tipos de tumores.

Como se ha comentado anteriormente, la valoración patrimonial estimada en el apartado anterior corresponde a una valoración estática que no tiene en cuenta posibles expectativas futuras de la empresa.

En los apartados siguientes, vamos a realizar una valoración del valor de Pharmamar en bolsa mediante métodos dinámicos que tienen en cuenta expectativas futuras basadas en la ratio bursátil PER (Price Earning Ratio). Tendremos en cuenta 3 escenarios:

- Escenario 1 (el más pesimista), que tiene en cuenta únicamente la aprobación de lurbinectedina para SCLC en Estados Unidos y uso compasivo del medicamento en Europa, que es la realidad a día de hoy.
- Escenario 2 (el escenario medio), que tiene en cuenta que EMA solicita ensayo Fase 3 para aprobar lurbinectedina para SCLC en Europa, y por tanto se retrasaría su aprobación hasta finales de 2024 aproximadamente. En este escenario, el resto de zonas geografías no se ven afectadas, únicamente EMA.
- Escenario 3 (el más optimista), que es el escenario que se ha tenido en cuenta en este informe, y en el que EMA, tras analizar los datos del ensayo Basket y teniendo los datos de uso compasivo de Europa, procede a autorizar la lurbinectedina para SCLC en Europa en abril de 2022.

#### 4.11.2. Valoración de mercado en ESCENARIO 1: realidad actual

En este apartado realizaremos una valoración de Lurbinectedina en monoterapia para segunda línea de tratamiento de cáncer de pulmón de célula pequeña con el método del PER, teniendo en cuenta expectativas futuras de la empresa, pero únicamente basadas en aprobaciones reales a día de hoy, es decir, aprobación únicamente de Lurbinectedina en USA, y uso compasivo en Europa, nada más.

RESULTADOS (M€)	4T 2023	3T 2023	2T 2023	1T 2023	4T 2022	3T 2022	2T 2022	1T 2022	4T 2021	3T 2021	2T 2021	1T 2021	4T 2020	3T 2020	2T 2020	1T 2020
Caja														218,00	249,10	173,60
Deuda														56,90	60,70	60,50
Ingresos	369,44	277,08	184,72	92,36	369,44	277,08	184,72	92,36	361,95	270,59	177,23	85,67	301,39	221,68	167,60	98,90
Ingresos recurrentes	309,44	232,08	154,72	77,36	303,44	226,08	150,72	76,36	291,95	216,59	141,23	67,67	151,89	87,68	51,10	25,90
Oncología (Pharmamar)	143,24	107,43	71,62	35,81	143,24	107,43	71,62	35,81	141,66	105,85	70,04	34,53	107,00	73,40	45,50	23,10
Yondelis	80,00	60,00	40,00	20,00	80,00	60,00	40,00	20,00	80,00	60,00	40,00	20,00	76,00	54,20	37,00	20,70
Venta	3,20	2,40	1,60	0,80	3,20	2,40	1,60	0,80	3,20	2,40	1,60	0,80	3,50	3,10	2,60	2,40
Venta materia prima a socios	30,00	22,50	15,00	7,50	30,00	22,50	15,00	7,50	30,00	22,50	15,00	7,50	21,00	13,50	5,90	0,00
Europa (uso compasivo hasta aprobación)	30,04	22,53	15,02	7,51	30,04	22,53	15,02	7,51	28,46	20,95	13,44	6,23	6,50	2,60	0,00	0,00
Venta materia prima a socios																
Diagnóstico (Genómica)	12,00	9,00	6,00	3,00	12,00	9,00	6,00	3,00	14,00	12,00	8,00	4,00	15,50	10,48	5,60	1,90
RNAi (Sylentis)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Virología	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Royalties	150,20	112,65	75,10	37,55	150,20	112,65	75,10	37,55	142,29	104,74	67,19	31,14	32,49	7,40	1,50	0,00
Licencias	64,00	48,00	32,00	16,00	64,00	48,00	32,00	16,00	64,00	48,00	32,00	16,00	146,40	130,40	115,00	73,90
Gastos (**)	160,00	120,00	80,00	40,00	160,00	120,00	80,00	40,00	140,00	110,00	75,00	40,00	125,00	90,68	55,30	28,20
Beneficio neto	209,44	157,08	104,72	52,36	209,44	157,08	104,72	52,36	221,95	160,59	102,23	45,67	176,39	131,00	112,30	70,70
Precio Máximo Periodo (aprox.)													140,00	135,00	75,00	57,00
Precio Mínimo Periodo (aprox.)													65,00	75,00	40,00	27,00
PER máximo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,57	18,92	12,26	14,80
PER mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,76	10,51	6,54	7,01
PER (media sector farmacéutico español)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Beneficio Recurrente (sin Covid) (*)	149,44	112,08	74,72	37,36	143,44	106,08	70,72	36,36	151,95	106,59	66,23	27,67	26,89	-3,00	-4,20	-2,30
BPA (beneficio total)	11,41	11,41	11,41	11,41	11,41	11,41	11,41	11,41	12,09	11,67	11,14	9,95	9,61	7,14	6,12	3,85
BPA (beneficio total - ingresos recurrentes)	8,14	8,14	8,14	8,14	7,81	7,71	7,71	7,92	8,28	7,74	7,22	6,03	1,46	-0,16	-0,23	-0,13
Valoración Presente (beneficio total)	228,21 €	228,21 €	228,21 €	228,21 €	228,21 €	228,21 €	228,21 €	228,21 €	241,84 €	233,31 €	222,78 €	199,06 €	192,20 €	142,74 €	122,37 €	77,04 €
Valoración Presente (beneficio recurrente)	162,84 €	162,84 €	162,84 €	162,84 €	156,30 €	154,12 €	154,12 €	158,48 €	165,57 €	154,86 €	144,33 €	120,60 €	29,30 €	-3,27 €	-4,58 €	-2,51 €

#### CONCLUSION

En la tabla anterior, podemos ver que teniendo en cuenta beneficios recurrentes y no extraordinarios, el valor real de Pharmamar fluctuaría aproximadamente desde los 120€ en el 1T de 2021 hasta 160€ que tendría a partir del año 2022 en adelante.

#### NOTAS

- La estimación de la valoración de la acción se realiza por (i) beneficios completos de la empresa (incluyendo ingresos recurrentes y extraordinarios) y por (ii) beneficios recurrentes (quitando extraordinarios como Covid-19 y pagos de licencias).
- Hasta el 3T de 2020, los datos son reales, obtenidos a partir de los informes trimestrales publicados por Pharmamar en CNMV.
- Datos 4T2020:
  - Los ingresos por oncología, diagnóstico y royalties se proyectan según los 3 primeros trimestres de 2020.
  - En base a las últimas cuentas trimestrales de la empresa, y según la normativa NIIF 15, se va a proceder a una imputación trimestral constante de ingresos por licencia en torno a 16M€ (supuesto S4.3).
  - Para el cálculo del beneficio recurrente, mantenemos 6M€ en test de Genómica (restamos la parte relativa a test Covid-19) y otros 5M€ en licencias (restamos todos los pagos de Jazz por licenciamiento Zepzelca en USA).
  - Hemos tomado el supuesto de gasto anual total de 125M€, probablemente sea menor, pero preferimos ser conservadores.
- Datos 2021, 2022 y 2023:
  - Los ingresos por oncología, diagnóstico y royalties se proyectan según año 2020, teniendo en cuenta ingresos por uso compasivo de Zepzelca en Europa e ingreso de Zepzelca en USA exclusivamente, en función del análisis estimado de número de pacientes, precios de tratamiento.
  - Suponemos constantes ingresos anuales Yondelis en 80M€ (supuesto S3.1).
  - Vamos a estabilizar el uso compasivo de Zepzelca en Europa a 30M€ anuales (supuesto S3.2).
  - Se ha estimado que el ingreso por ventas de materia prima (Zepzelca) por socios de Pharmamar en las distintas geografías constituye un 4% de las ventas generadas por el propio tratamiento a los hospitales (supuesto S3.3).

- Ingresos por licencias: el nuevo pago de Jazz de 150M\$ (122M€), por aprobación final de Zepzelca en USA, se imputa en torno a un 40% en primera imputación - 3T2021 -, según se ha realizado en anteriores cobros, y el resto de acuerdo a normativa NIIF en torno a 16M€ (supuesto S4.3).
- Supuesto gasto (incluyendo I+D de ensayos realizados): 140M€ estimados para 2021 y 160M€ para años posteriores (40M€ trimestrales).

#### 4.11.3. Valoración de mercado en ESCENARIO 2: aprobaciones estimadas con Fase III en EMA

En este apartado realizaremos una valoración de lurbinectedina en monoterapia para segunda línea de tratamiento de cáncer de pulmón de célula pequeña con el método del PER, teniendo en cuenta expectativas futuras de la empresa, basadas en:

- Aprobaciones reales a día de hoy (USA y uso compasivo en EMA).
- EMA solicita Fase III para la aprobación en Europa; esto nos lleva a finales de 2024 para la aprobación en esta zona geográfica.
- El resto de zonas geográficas, fuera de EMA, no se ven afectadas por el retraso ocasionado por la necesidad de una Fase III en EMA.

RESULTADOS (M€)	4T 2023	3T 2023	2T 2023	1T 2023	4T 2022	3T 2022	2T 2022	1T 2022	4T 2021	3T 2021	2T 2021	1T 2021	4T 2020	3T 2020	2T 2020	1T 2020
Caja														218,00	249,10	173,60
Deuda														56,90	60,70	60,50
Ingresos	622,98	465,58	308,27	153,41	625,06	474,37	278,60	135,27	414,79	275,32	177,50	85,67	301,39	221,68	167,60	98,90
Ingresos recurrentes	564,98	420,58	278,27	138,41	559,06	423,37	244,60	119,27	324,79	221,32	141,50	67,67	151,89	87,68	51,10	25,90
Oncología (Pharmamar)	185,50	138,85	92,21	45,99	177,84	132,31	87,27	42,96	146,80	106,64	70,08	34,53	107,00	73,40	45,50	23,10
Yondelis	80,00	60,00	40,00	20,00	80,00	60,00	40,00	20,00	80,00	60,00	40,00	20,00	76,00	54,20	37,00	20,70
Venta	3,20	2,40	1,60	0,80	3,20	2,40	1,60	0,80	3,20	2,40	1,60	0,80	3,50	3,10	2,60	2,40
Venta materia prima a socios	30,00	22,50	15,00	7,50	30,00	22,50	15,00	7,50	30,00	22,50	15,00	7,50	21,00	13,50	9,90	0,00
Zepzelca	72,30	53,95	35,61	17,69	64,64	47,41	30,67	14,66	33,60	21,74	13,48	6,23	6,50	2,60	0,00	0,00
Venta materia prima a socios	12,00	9,00	6,00	3,00	12,00	9,00	6,00	3,00	14,00	12,00	8,00	4,00	15,50	10,48	5,60	1,90
Diagnóstico (Genómica)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
RNAi (Sylentis)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Virología	361,48	269,74	178,06	88,43	323,22	237,05	153,33	73,31	167,99	108,68	67,42	31,14	32,49	7,40	1,50	0,00
Royalties	64,00	48,00	32,00	16,00	112,00	96,00	64,00	32,00	86,00	68,00	45,00	23,00	16,00	130,40	115,00	73,90
Licencias	160,00	120,00	80,00	40,00	160,00	120,00	80,00	40,00	140,00	110,00	75,00	40,00	125,00	90,68	55,30	28,20
Gastos (**)	462,98	345,58	228,27	113,41	465,06	354,37	198,60	95,27	274,79	165,32	102,50	45,67	176,39	131,00	112,30	70,70
Beneficio neto																
Precio Máximo Periodo (aprox.)													140,00	135,00	75,00	57,00
Precio Mínimo Periodo (aprox.)													65,00	75,00	40,00	27,00
PER máximo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,57	18,92	12,26	14,80
PER mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,76	10,51	6,54	7,01
PER (media sector farmacéutico español)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Beneficio Recurrente (sin Covid) (*)	404,98	300,58	198,27	98,41	399,06	303,37	164,60	79,27	184,79	111,32	66,50	27,67	26,89	-3,00	-4,20	-2,30
BPA (beneficio total)	25,22	25,10	24,87	24,72	25,34	25,74	21,64	20,76	14,97	12,01	11,17	9,95	9,61	7,14	6,12	3,85
BPA (beneficio total - ingresos recurrentes)	22,06	21,84	21,60	21,45	21,74	22,04	17,93	17,28	10,07	8,09	7,25	6,03	1,46	-0,16	-0,23	-0,13
Valoración Presente (beneficio total)	504,47 €	502,08 €	497,45 €	494,32 €	506,75 €	514,84 €	432,79 €	415,26 €	299,42 €	240,18 €	223,38 €	199,06 €	192,20 €	142,74 €	122,37 €	77,04 €
Valoración Presente (beneficio recurrente)	441,28 €	436,70 €	432,07 €	428,94 €	434,83 €	440,74 €	358,70 €	345,52 €	201,35 €	161,72 €	144,93 €	120,60 €	29,30 €	-3,27 €	-4,58 €	-2,51 €

## CONCLUSION

En la tabla anterior, podemos ver que teniendo en cuenta beneficios recurrentes y no extraordinarios, el valor real de Pharmamar se iría incrementando con los años, desde aproximadamente los 120-200€ en 2021 hasta los 350-450€ a partir de 2022.

## NOTAS

- Se va a realizar la estimación del valor de la acción por (i) beneficios totales de la empresa y por (ii) beneficios recurrentes (quitando extraordinarios como Covid-19 y pagos de licencias).
- Hasta el 3T de 2020, los datos son reales, obtenidos a partir de los informes trimestrales publicados por Pharmamar en CNMV.
- Datos 4T2020:
  - Los ingresos por oncología, diagnóstico y royalties se proyectan según los 3 primeros trimestres de 2020.
  - En base a las últimas cuentas trimestrales de la empresa, y según la normativa NIIF 15, se va a proceder a una imputación trimestral constante de ingresos por licencia en torno a 16M€ (supuesto S4.3).



- Para el cálculo del beneficio recurrente, mantenemos 6M€ en test de Genómica (restamos la parte relativa a test Covid-19) y otros 5M€ en licencias (restamos todos los pagos de Jazz por licenciamiento Zepzelca en USA).
- Hemos tomado el supuesto de gasto anual total de 125M€, probablemente sea menor, pero preferimos ser conservadores.
- Datos 2021, 2022 y 2023:
  - Los ingresos por oncología, diagnóstico y royalties se proyectan según año 2020, teniendo en cuenta ingresos por uso compasivo de Zepzelca en Europa e ingreso de Zepzelca según el análisis estimado de número de pacientes, precios de tratamiento y fechas de aprobaciones en otras geografías (analizado en secciones anteriores del presente informe).
  - Suponemos constantes ingresos anuales Yondelis en 80M€ (supuesto S3.1).
  - Vamos a estabilizar el uso compasivo de Zepzelca en Europa a 30M€ anuales (supuesto S3.2). La aprobación de Zepzelca en Europa se estima en torno a finales de 2024, por lo que los ingresos de esta zona caen fuera de los ejercicios analizados (2021, 2022 y 2023).
  - Se ha estimado que el ingreso por ventas de materia prima (Zepzelca) por socios de Pharmamar en las distintas geografías constituye un 4% de las ventas generadas por el propio tratamiento a los hospitales (supuesto S3.3).
  - Ingresos por licencias: el nuevo pago de Jazz de 150M\$ (122M€), por aprobación final de Zepzelca en USA, se imputa en torno a un 40% en primera imputación - 3T2021 -, según se ha realizado en anteriores cobros, y el resto de acuerdo a normativa NIIF en torno a 16M€ (supuesto S4.3).
  - Supuesto gasto (incluyendo I+D de ensayos realizados): 140M€ estimados para 2021 y 160M€ para años posteriores (40M€ trimestrales).

#### 4.11.4. Valoración de mercado en ESCENARIO 3: aprobaciones estimadas sin Fase III en EMA

En este apartado realizaremos una valoración de lurbinectedina en monoterapia para segunda línea de tratamiento de cáncer de pulmón de célula pequeña con el método del PER, teniendo en cuenta expectativas futuras de la empresa, basadas tanto en aprobaciones reales a día de hoy (USA) como en estimaciones de aprobación de lurbinectedina en nuevas zonas geográficas (Europa, Asia, África, Oceanía, ...).

RESULTADOS (M€)	4T 2023	3T 2023	2T 2023	1T 2023	4T 2022	3T 2022	2T 2022	1T 2022	4T 2021	3T 2021	2T 2021	1T 2021	4T 2020	3T 2020	2T 2020	1T 2020
Caja														218,00	249,10	173,60
Deuda														56,90	60,70	60,50
Ingresos	1.033,08	769,37	505,73	245,65	714,87	492,64	279,44	135,86	418,00	277,42	177,70	85,67	301,39	221,68	167,60	98,90
Ingresos recurrentes	975,08	724,37	475,73	230,65	648,87	441,64	245,44	119,86	328,00	223,42	141,70	67,67	151,89	87,68	51,10	25,90
Oncología (Pharmamar)	595,60	442,63	289,67	138,23	266,95	149,89	87,41	43,06	147,33	106,99	70,12	34,53	107,00	73,40	45,50	23,10
Yondelis	80,00	60,00	40,00	20,00	80,00	60,00	40,00	20,00	80,00	60,00	40,00	20,00	76,00	54,20	37,00	20,70
Zepzelca	3,20	2,40	1,60	0,80	3,20	2,40	1,60	0,80	3,20	2,40	1,60	0,80	3,50	3,10	2,60	2,40
Europa (uso compasivo hasta aprobación)	440,11	326,28	212,46	99,74	118,96	39,94	15,00	7,50	30,00	22,50	15,00	7,50	21,00	13,50	5,90	0,00
Venta materia prima a socios	72,30	53,95	35,61	17,69	64,78	47,55	30,81	14,76	34,13	22,09	13,52	6,23	6,50	2,60	0,00	0,00
Diagnóstico (Genómica)	12,00	9,00	6,00	3,00	12,00	9,00	6,00	3,00	14,00	12,00	8,00	4,00	15,50	10,48	5,60	1,90
RNAi (Sylentis)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Virología	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Royalties	361,48	269,74	178,06	88,43	323,92	237,75	154,03	73,80	170,67	110,43	67,58	31,14	32,49	7,40	1,50	0,00
Licencias	64,00	48,00	32,00	16,00	112,00	96,00	32,00	16,00	86,00	48,00	32,00	16,00	146,40	130,40	115,00	73,90
Gastos (**)	160,00	120,00	80,00	40,00	160,00	120,00	80,00	40,00	140,00	110,00	75,00	40,00	125,00	90,68	55,30	28,20
Beneficio neto	873,08	649,37	425,73	205,65	554,87	372,64	199,44	95,86	278,00	167,42	102,70	45,67	176,39	131,00	112,30	70,70
Precio Máximo Periodo (aprox.)													140,00	135,00	75,00	57,00
Precio Mínimo Periodo (aprox.)													65,00	75,00	40,00	27,00
PER máximo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	14,57	18,92	12,26	14,80
PER mínimo	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,76	10,51	6,54	7,01
PER (media sector farmacéutico español)	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Beneficio Recurrente (sin Covid) (*)	815,08	604,37	395,73	190,65	488,87	321,64	165,44	79,86	188,00	113,42	66,70	27,67	26,89	-3,00	-4,20	-2,30
BPA (beneficio total)	47,57	47,17	46,39	44,82	30,23	27,07	21,73	20,89	15,15	12,16	11,19	9,95	9,61	7,14	6,12	3,85
BPA (beneficio total - ingresos recurrentes)	44,41	43,90	43,12	41,55	26,63	23,36	18,03	17,40	10,24	8,24	7,27	6,03	1,46	-0,16	-0,23	-0,13
Valoración Presente (beneficio total)	951,34 €	943,42 €	927,77 €	896,35 €	604,60 €	541,39 €	434,62 €	417,78 €	302,92 €	243,23 €	223,80 €	199,06 €	192,20 €	142,74 €	122,37 €	77,04 €
Valoración Presente (beneficio recurrente)	888,14 €	878,05 €	862,39 €	830,97 €	532,68 €	467,30 €	360,53 €	348,05 €	204,85 €	164,78 €	145,35 €	120,60 €	29,30 €	-3,27 €	-4,58 €	-2,51 €

## CONCLUSION

En la tabla anterior, podemos ver que teniendo en cuenta beneficios recurrentes y no extraordinarios, el valor real de Pharmamar se iría incrementando con los años, desde aproximadamente los 120-200€ en 2021, los 350-500€ en 2022 hasta los 800€ en el año 2022.

## NOTAS

- Se va a realizar la estimación del valor de la acción por (i) beneficios totales de la empresa y por (ii) beneficios recurrentes (quitando extraordinarios como Covid-19 y pagos de licencias).
- Hasta el 3T de 2020, los datos son reales, obtenidos a partir de los informes trimestrales publicados por Pharmamar en CNMV.
- Datos 4T2020:
  - Los ingresos por oncología, diagnóstico y royalties se proyectan según los 3 primeros trimestres de 2020.
  - En base a las últimas cuentas trimestrales de la empresa, y según la normativa NIIF 15, se va a proceder a una imputación trimestral constante de ingresos por licencia en torno a 16M€ (supuesto S4.3).
  - Para el cálculo del beneficio recurrente, mantenemos 6M€ en test de Genómica (restamos la parte relativa a test Covid-19) y otros 5M€ en licencias (restamos todos los pagos de Jazz por licenciamiento Zepzelca en USA).
  - Hemos tomado el supuesto de gasto anual total de 125M€, probablemente sea menor, pero preferimos ser conservadores.
- Datos 2021, 2022 y 2023:
  - Los ingresos por oncología, diagnóstico y royalties se proyectan según año 2020, teniendo en cuenta ingresos por uso compasivo de Zepzelca en Europa e ingreso de Zepzelca según el análisis estimado de número de pacientes, precios de tratamiento y fechas de aprobaciones en distintas geografías (analizado en secciones anteriores del presente informe).
  - Suponemos constantes ingresos anuales Yondelis en 80M€ (supuesto S3.1).
  - Vamos a estabilizar el uso compasivo de Zepzelca en Europa a 30M€ anuales (supuesto S3.2). La aprobación de Zepzelca en Europa se estima en torno al verano de 2022, a partir de dicho momento los ingresos vienen determinados por el análisis estimado de número de pacientes y precio de tratamiento.
  - Se ha estimado que el ingreso por ventas de materia prima (Zepzelca) por socios de Pharmamar en las distintas geografías constituye un 4% de las ventas generadas por el propio tratamiento a los hospitales (supuesto S3.3).
  - Ingresos por licencias: el nuevo pago de Jazz de 150M\$ (122M€), por aprobación final de Zepzelca en USA, se imputa en torno a un 40% en primera imputación - 3T2021 -, según se ha realizado en anteriores cobros, y el resto de acuerdo a normativa NIIF en torno a 16M€ (supuesto S4.3).
  - Supuesto gasto (incluyendo I+D de ensayos realizados): 140M€ estimados para 2021 y 160M€ para años posteriores (40M€ trimestrales).

### 4.11.5. Resumen de valoraciones

En este apartado vamos a resumir las distintas valoraciones realizadas, tanto por distintas metodologías como por distintos escenarios que se han tenido en cuenta, y que lleva detrás todo el trabajo del informe:

VALORACIÓN	ESCENARIO	4T 2023	3T 2023	2T 2023	1T 2023	4T 2022	3T 2022	2T 2022	1T 2022	4T 2021	3T 2021	2T 2021	1T 2021
ACTUAL	21/01/2021	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €	86,50 €
PATRIMONIAL (ESTÁTICA)	Pesimista	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €	51,30 €
	Optimista	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €	61,30 €
PER (DINÁMICA)	Escenario 1	162,84 €	162,84 €	162,84 €	162,84 €	156,30 €	154,12 €	154,12 €	158,48 €	165,57 €	154,86 €	144,33 €	120,60 €
	Escenario 2	441,28 €	436,70 €	432,07 €	428,94 €	434,83 €	440,74 €	358,70 €	345,52 €	201,35 €	161,72 €	144,93 €	120,60 €
	Escenario 3	888,14 €	878,05 €	862,39 €	830,97 €	531,77 €	466,08 €	358,70 €	345,52 €	201,35 €	161,72 €	144,93 €	120,60 €

La valoración patrimonial tiene en cuenta únicamente el valor del compuesto Lurbinectedina para tratamiento de segunda línea de SCLC:

- Escenario Pesimista de valoración patrimonial: basada en estimación más pesimista de pacientes objetivo para ser tratados en segunda línea de SCLC
- Escenario Optimista de valoración patrimonial: basada en estimación más optimista de pacientes objetivo para ser tratados en segunda línea de SCLC

La valoración mediante PER tiene en cuenta todos los compuestos aprobados de Pharmamar y el potencial de Lurbinectedina para tratamiento de segunda línea de SCLC:

- Escenario 1 de valoración PER: únicamente aprobaciones actuales (en USA y uso compasivo en Europa); sin tener en cuenta ninguna aprobación en otra zona geográfica
- Escenario 2 de valoración PER: EMA solicita ensayo de Fase III y aprobación a finales de 2024; y resto de zonas geográficas según estimaciones del informe
- Escenario 3 de valoración PER: aprobación EMA en abril de 2022, y resto de zonas geográficas según estimaciones del informe

## 5. APLIDIN

### Fase 2

6. YONDELIS

Fase 3

## 7. OTROS COMPUESTOS ANTITUMORALES

### Fase 4



## 8. OFTALMOLOGÍA (Sylentis)

### Fase 5

## 9. COMPUESTOS CONJUGADOS

### Fase 6

## 10. VIROLOGÍA

### Fase 7

## 11. SECCIÓN DIAGNÓSTICA (Genómica)

### Fase 8

## 12. OTRAS ACTIVIDADES DE LA EMPRESA

### Fase 9



### 13. BIBLIOGRAFÍA

#### A) Memorias anuales

Año 2019:

- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/06/1.-INFORME-ANUAL-2019.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/06/2.-CUENTAS-ANUALES-INDIVIDUALES-2019.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/06/4.-ESTADO-DE-INFORMACI%C3%93N-NO-FINANCIERA-CONSOLIDADA-2019.pdf>

Año 2018:

- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2018/05/1.-INFORME-ANUAL-2018.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2018/05/2.-CUENTAS-ANUALES-INDIVIDUALES-2018.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2018/06/4.-ESTADO-DE-INFORMACI%C3%93N-NO-FINANCIERA-CONSOLIDADA-2018.pdf>

Año 2017:

- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/02/INFORME-ANUAL-CONSOLIDADO-ESPA%C3%91OL-2017-WEB.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/02/INFORME-CUENTAS-INDIVIDUALES-2017-ESPA%C3%91OL-WEB.pdf>

Año 2016:

- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2017/04/INFORME-ANUAL-2016.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2017/04/CUENTAS-ANUALES-INDIVIDUALES-2016.pdf>

Año 2015:

- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/02/INFORME-ANUAL-2015.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/02/CUENTAS-ANUALES-INDIVIDUALES-2015.pdf>

#### B) Documentación intermedia

Año 2020:

- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/04/INFORME-MARZO-2020.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/07/INFORME-JUNIO-2020.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2020/11/INFORME-SEPTIEMBRE-2020.pdf>

Año 2019:

- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/04/INFORME-MARZO-2019.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/07/INFORME-JUNIO-2019.pdf>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/10/INFORME-SEPTIEMBRE-2019.pdf>

Año 2018:

- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2018/12/INFORME-MARZO-2018.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2018/12/INFORME-JUNIO-2018.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2018/12/INFORME-SEPTIEMBRE-2018.pdf>

Año 2017:

- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2017/04/INFORME-MARZO-2017.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2017/07/INFORME-JUNIO-2017.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2017/10/INFORME-SEPTIEMBRE-2017.pdf>

Año 2016:

- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2016/04/INFORME-MARZO-2016.pdf>
- [https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2016/07/ES\\_1H2016.pdf](https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2016/07/ES_1H2016.pdf)
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2016/10/INFORME-SEPTIEMBRE-2016.pdf>

Año 2015:

- [https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2015/10/ES\\_1Q2015.pdf](https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2015/10/ES_1Q2015.pdf)
- [https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2015/10/ES\\_1H2015.pdf](https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2015/10/ES_1H2015.pdf)
- [https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2015/10/ES\\_9M2015.pdf](https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2015/10/ES_9M2015.pdf)

## C) Notas de prensa

Ensayos:

- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-jazz-anuncian-resultados-del-estudio-de-fase-iii-atlantis-con-lurbinectedina/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-luye-pharma-inician-un-ensayo-clinico-con-lurbinectedina-en-china/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-lurbinectedina-ha-recibido-la-aceptacion-de-su-solicitud-de-ensayo-clinico-en-china/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-el-inicio-de-un-estudio-de-lurbinectedina-en-combinacion-con-inmunoterapia/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-su-estudio-de-fase-i-en-pacientes-japoneses-con-lurbinectedina-en-monoterapia-ha-alcanzado-su-objetivo/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-announces-its-new-immunotherapy-research-program-2/>
- <https://pharmamar.com/phase-ii-trial-of-lurbinectedin-in-progressive-mesothelioma-finalizes-its-patient-recruitment/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-ha-completado-el-reclutamiento-de-pacientes-en-el-estudio-de-fase-ii-de-lurbinectedina-como-agente-unico-en-cancer-de-pulmon-microcitico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-zepsyre-lurbinectedina-muestra-actividad-clinica-significativa-en-cancer-de-mama-metastatico-con-mutaciones-en-brca-12/>

- <https://pharmamar.com/zepsyre-recibe-recomendacion-positiva-del-idmc-para-continuar-el-ensayo-fase-iii-en-cancer-de-pulmon-microcitico-atlantis/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presents-the-overall-survival-data-from-the-phase-iii-study-of-lurbinectedin-in-combination-with-doxorubicin-for-relapsed-small-cell-lung-cancer-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-announces-that-the-atlantis-study-has-reached-the-goal-of-patient-recruitment-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-requests-the-modification-from-primary-endpoint-to-os-for-the-atlantis-trial-2/>
- <https://pharmamar.com/positive-recommendation-of-idmc-to-zepsyre-to-continue-the-phase-iii-trial-with-in-small-cell-lung-cancer-atlantis-2/>
- <https://pharmamar.com/resultados-obtenidos-estudio-clinico-de-fase-iii-corail-de-zepsyre-lurbinectedina-en-pacientes-con-cancer-de-ovario-platino-resistente/>
- <https://pharmamar.com/el-ensayo-de-fase-iii-con-zepsyre-en-cancer-de-pulmon-microcitico-atlantis-continua-de-acuerdo-con-la-recomendacion-positiva-del-idmc/>
- <https://pharmamar.com/new-positive-data-on-pm1183-sees-a-response-rate-of-36-as-single-agent-in-patients-with-advanced-and-relapsed-small-cell-lung-cancer/>
- <https://pharmamar.com/fda-chooses-zepsyre-pm1183-from-pharmamar-to-explore-potential-development-for-pediatric-cancers/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-announces-encouraging-results-in-clinical-trials-of-lurbinectedin-in-endometrial-and-breast-cancers/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-begins-a-phase-i-study-of-pm1183-in-japan-for-the-treatment-of-solid-tumors-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-finaliza-el-reclutamiento-de-pacientes-del-ensayo-de-registro-de-fase-iii-corail-con-pm1183/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-comunica-la-respuesta-del-idmc-sobre-el-ensayo-corail-con-pm1183/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-inicia-el-estudio-de-registro-atlantis-con-pm1183-en-combinacion-con-doxorrubicina-para-el-cancer-de-pulmon-microcitico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-inicia-un-estudio-de-fase-i-con-lurbinectedina-en-combinacion-con-irinotecan-para-el-tratamiento-de-tumores-solidos/>
- <https://pharmamar.com/el-ensayo-de-fase-iii-con-pm1183-en-cancer-de-ovario-corail-continua-de-acuerdo-con-la-recomendacion-positiva-del-idmc/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-inicia-un-estudio-basket-de-fase-ii-con-el-antitumoral-pm1183-en-ciertos-tumores-solidos-avanzados/>
- <https://pharmamar.com/el-compuesto-de-pharmamar-pm1183-en-combinacion-con-doxorrubicina-demuestra-notable-actividad-en-cancer-microcitico-de-pulmon/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-comunica-que-comenzara-un-estudio-de-fase-iii-con-pm1183-en-combinacion-con-doxorrubicina-para-cancer-microcitico-de-pulmon-en-segunda-linea/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-comunica-que-los-pacientes-con-cancer-de-ovario-platino-resistente-tratados-con-pm1183-alcanzan-una-mediana-de-supervivencia-global-de-181-meses-frente-a-85-meses-con-topotecan-en-un-estud/>
- <https://pharmamar.com/pm1183-antitumoral-de-pharmamar-mejora-significativamente-la-supervivencia-global-en-pacientes-con-cancer-de-ovario-resistente-frente-a-la-terapia-estandar/>
- <https://pharmamar.com/la-fda-da-el-visto-bueno-a-la-estrategia-de-produccion-de-pm1183-propuesta-por-pharmamar/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-comunica-los-resultados-del-estudio-en-fase-ii-con-pm01183-frente-a-topotecan-en-pacientes-con-cancer-de-ovario-resistenterefractario-a-platino/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-comienza-el-estudio-de-fase-ib-con-pm01183-en-combinacion-con-capecitabina/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-finaliza-el-estudio-de-fase-ib-con-pm01183-en-combinacion-con-doxorrubicina/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-finaliza-el-reclutamiento-de-pacientes-de-su-estudio-de-fase-iib-en-cancer-de-ovario-resistente-refractario-con-pm01183/>
- <https://pharmamar.com/zeltia-informa-que-su-filial-pharmamar-inicia-un-estudio-de-fase-2-con-el-compuesto-pm01183-en-pacientes-con-cancer-de-mama/>

- <https://pharmamar.com/zeltia-informa-que-tras-la-finalizacion-de-la-fase-i-de-pm01183-su-filial-pharmamar-inicia-un-estudio-en-fase-ii-en-cancer-de-pancreas-metastatico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-el-inicio-ensayos-clinicos-de-fase-i-con-pm01183-un-nuevo-compuesto-antitumoral/>

#### D) Licencias:

- <https://pharmamar.com/pharmamar-firma-un-acuerdo-con-jazz-pharmaceuticals-para-lurbinectedina-en-canada/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-ha-recibido-el-pago-de-100-millones-de-dolares-de-jazz-pharmaceuticals-por-la-aprobacion-de-zepzelcatm-lurbinectedina-en-ee-uu/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-megapharm-firman-un-acuerdo-de-licencia-para-lurbinectedina-en-israel/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-firma-un-acuerdo-con-immedica-pharma-para-comercializacion-de-lurbinectedina-en-europa-de-este-reino-unido-irlanda-paises-nordicos-y-algunos-paises-de-oriente-medio/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-ya-ha-recibido-el-pago-inicial-de-200-millones-de-dolares-del-acuerdo-firmado-con-jazz-para-la-comercializacion-de-lurbinectedina-en-estados-unidos/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-jazz-pharmaceuticals-anuncian-que-su-acuerdo-de-licencia-para-lurbinectedina-entra-en-vigor-tras-finalizar-el-hart-scott-rodino-waiting-period/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-jazz-pharmaceuticals-firman-un-acuerdo-de-licencia-en-exclusiva-para-lurbinectedina-en-ee-uu/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-luye-pharma-firman-un-acuerdo-de-licencia-para-el-desarrollo-y-comercializacion-de-lurbinectedina-en-territorio-chino/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-and-chugai-agree-to-terms-for-early-termination-of-the-license-agreement-for-zepsyre-in-japan-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-and-boryung-pharm-sign-a-licensing-agreement-for-zepsyre-lurbinectedin-in-korea/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-and-specialised-therapeutics-asia-sign-licensing-and-marketing-agreement-for-lurbinectedin-covering-australia-new-zealand-and-several-asian-countries/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-to-host-conference-call-and-webcast-on-wednesday-january-4th-2017-to-discuss-the-license-and-commercialization-agreement-with-chugai-pharmaceuticals-for-lurbinectedin-in-japan/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-chugai-pharmaceutical-firman-un-acuerdo-de-licencia-y-comercializacion-para-pm1183-en-japon/>

#### E) Aprobaciones:

- <https://pharmamar.com/pharmamar-ha-solicitado-a-la-agencia-suiza-de-productos-terapeuticos-la-autorizacion-temporal-de-comercializacion-de-lurbinectedina/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-la-nccn-national-comprehensive-cancer-network-ha-incluido-zepzelca-lurbinectedina-en-las-guias-de-practica-clinica-en-oncologia-en-ee-uu/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-la-fda-aprueba-lurbinectedina-zepzelcatm-en-ee-uu-para-el-tratamiento-del-cancer-de-pulmon-microcitico-metastatico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-que-la-tga-ha-concedido-la-designacion-de-provisional-approval-pathway-para-lurbinectedina-en-cancer-de-pulmon-microcitico-recurrente-en-australia/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedina-recibe-la-designacion-de-medicamento-huerfano-para-cancer-de-pulmon-microcitico-en-australia/>

- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-jazz-pharmaceuticals-anuncian-que-la-fda-acepta-y-concede-la-revision-prioritaria-a-la-solicitud-de-registro-para-lurbinectedina-en-cancer-de-pulmon-microcitico-recurrente/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-y-bionical-emas-lanzan-el-expanded-access-program-con-lurbinectedina-para-cancer-de-pulmon-microcitico-recurrente-en-ee-uu/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-ha-presentado-la-solicitud-de-registro-de-lurbinectedina-a-la-fda-para-el-tratamiento-de-cancer-de-pulmon-microcitico-recurrente/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-recibe-la-designacion-de-medicamento-huerfano-de-lurbinectedina-por-la-agencia-suiza-de-productos-terapeuticos-para-cancer-de-pulmon-microcitico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presentara-en-estados-unidos-bajo-la-regulacion-de-accelerated-approval-solicitud-de-registro-de-lurbinectedina-para-tratamiento-de-cancer-de-pulmon-microcitico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-recibe-opinion-positiva-de-la-ema-comp-para-la-designacion-de-medicamento-huerfano-de-zepsyre-lurbinectedina-para-cancer-de-pulmon-microcitico/>
- <https://pharmamar.com/the-u-s-food-and-drug-administration-fda-has-granted-orphan-drug-designation-to-pharmamars-lurbinectedin-2/>
- <https://pharmamar.com/el-comp-comite-de-medicamentos-huerfanos-de-la-ema-emite-opinion-positiva-al-estatus-de-medicamento-huerfano-para-el-pm01183-de-pharmamar-para-el-tratamiento-del-cancer-de-ovario/>
- <https://pharmamar.com/la-fda-food-and-drug-administration-aprueba-el-estatus-de-medicamento-huerfano-para-el-pm01183-lurbinectedin-medicamento-de-pharmamar-para-el-tratamiento-del-cancer-de-ovario/>

#### F) Congresos:

- <https://pharmamar.com/pharmamar-presenta-nuevos-datos-de-zepzelcatm-lurbinectedina-en-pacientes-sensibles-con-cancer-de-pulmon-microcitico-candidatos-a-re-tratamiento/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presentara-resultados-de-zepzelcatm-lurbinectedina-y-yondelis-trabectedina-en-esmo-2020/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-organiza-un-evento-virtual-de-key-opinion-leader-sobre-lurbinectedina/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-los-abstracts-que-presentara-en-el-congreso-de-asco-2020/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-participara-en-la-19a-annual-needham-virtual-healthcare-conference-el-14-de-abril-a-las-1140-horas-1740-hora-espanola/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-ha-presentado-resultados-de-sus-compuestos-antitumorales-trabectedina-y-plocabulina-en-el-congreso-de-ctos/>
- <https://pharmamar.com/resultados-de-lurbinectedina-en-mesotelioma-pleural-maligno-progresivo-presentados-en-esmo/>
- <https://pharmamar.com/los-resultados-del-estudio-de-fase-ii-de-lurbinectedina-en-mesotelioma-pleural-maligno-progresivo-se-presentaran-en-una-sesion-oral-en-esmo-2019/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presenta-nuevos-datos-de-lurbinectedina-durante-la-conferencia-mundial-de-cancer-de-pulmon/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presenta-en-manapro-y-ecmnp-sus-ultimos-avances-en-el-desarrollo-de-compuestos-de-origen-marino/>
- <https://pharmamar.com/iaslc-publica-los-titulos-de-los-abstracts-de-lurbinectedina-pharmamar-para-cancer-de-pulmon-microcitico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-organiza-una-teleconferencia-con-inversores-tras-los-resultados-de-lurbinectedina-presentados-en-asco/>
- <https://pharmamar.com/se-presentan-en-asco-los-resultados-positivos-de-lurbinectedina-pharmamar-para-el-tratamiento-de-cancer-de-pulmon-microcitico-recidivante/>
- <https://pharmamar.com/asco-publica-el-abstract-con-los-datos-de-lurbinectedina-pharmamar-para-cancer-de-pulmon-microcitico-en-segunda-linea/>
- <https://pharmamar.com/asco-selecciona-el-abstract-de-lurbinectedina-de-cancer-de-pulmon-microcitico-en-segunda-linea-para-el-programa-best-of-asco/>



- <https://pharmamar.com/pharmamar-is-present-with-its-atlantis-study-at-the-iaslc-congress-on-small-cell-lung-cancer-in-new-york-2/>
- <https://pharmamar.com/asco-selecciona-el-ensayo-de-pharmamar-con-lurbinectedina-en-monoterapia-para-su-presentacion-oral/>
- <https://pharmamar.com/pharmamars-zephyre-atlantis-trial-in-small-cell-lung-cancer-will-be-an-oral-presentation-at-the-iaslcs-targeted-therapies-annual-meeting/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-will-present-at-esmo-results-of-the-phase-iii-corail-study-with-lurbinectedin-in-platinum-resistant-ovarian-cancer/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-will-present-the-results-the-phase-iii-study-with-lurbinectedin-in-combination-with-doxorubicin-in-relapsed-small-cell-lung-cancer-during-the-iaslc-world-conference-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-will-present-in-the-iaslc-congress-results-of-lurbinectedin-on-small-cell-lung-cancer-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-will-present-in-the-esmo-congress-results-of-lurbinectedin-on-ovarian-cancer-2/>
- [https://pharmamar.com/httpswww-pharmamar-comwp-contentuploads201807ndp\\_the-lancet-oncology-selecciona-lurbinectedina-pdf/](https://pharmamar.com/httpswww-pharmamar-comwp-contentuploads201807ndp_the-lancet-oncology-selecciona-lurbinectedina-pdf/)
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presents-new-results-with-lurbinectedin-as-a-single-agent-in-patients-with-recurrent-small-cell-lung-cancer-at-asco-2018-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-la-presentacion-de-resultados-con-las-moleculas-yondelis-y-lurbinectedina-en-asco-2018/>
- <https://pharmamar.com/pharmamars-lurbinectedin-atlantis-trial-design-and-data-in-small-cell-lung-cancer-will-be-an-oral-presentation-at-the-iaslcs-annual-meeting-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presents-positive-results-from-a-phase-ii-study-of-lurbinectedin-in-ewings-sarcoma-at-the-ctos-international-congress/>
- <https://pharmamar.com/final-data-on-phase-iii-in-small-cell-lung-cancer-with-zephyre-presented-at-the-iaslc-18th-world-conference-on-lung-cancer-in-japan/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-will-present-final-data-on-pm1183-during-the-18th-world-lung-conference-in-japan/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presentara-en-esmo-nuevos-datos-de-pm1183-para-cancer-de-pulmon-microcitico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-announces-new-data-with-its-compounds-yondelis-and-lurbinectedin-during-asco-2017/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-demonstrates-its-progress-in-rd-in-new-york/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-announces-positive-results-from-its-phase-ii-study-with-lurbinectedin-in-brca-12-associated-metastatic-breast-cancer-at-the-esmo-2016-congress-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presentara-nuevos-resultados-clinicos-de-sus-compuestos-yondelis-y-lurbinectedina-durante-esmo-2016/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-nuevos-avances-con-sus-compuestos-yondelis-aplidin-y-lurbinectedina-durante-asco-2016/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-will-be-present-at-the-2016-annual-aacr-congress-with-the-latest-novelties-in-its-compounds-of-marine-origin-in-solid-and-hematological-tumors-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presenta-nuevos-estudios-sobre-yondelis-y-pm1183-en-cancer-de-ovario-en-el-congreso-europeo-de-cancer-ginecologico/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presenta-nuevos-resultados-sobre-yondelis-y-pm1183-para-sarcoma-de-tejidos-blandos-y-tumores-solidos-en-el-congreso-europeo-de-cancer-2015/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-anuncia-nuevos-avances-con-sus-compuestos-yondelis-y-pm1183-en-cancer-microcitico-de-pulmon-sarcoma-de-tejidos-blandos-y-mesotelioma-en-asco-2015/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presentara-resultados-sobre-sus-compuestos-antitumorales-y-sus-mecanismos-de-accion-en-el-congreso-cientifico-eortc-nciaacr-que-resaltan-su-desarrollo-de-terapias-diana-innovadoras/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-estara-presente-en-el-39-congreso-de-la-sociedad-europea-de-oncologia-medica-esmo-2014-con-ocho-estudios/>
- <https://pharmamar.com/datos-positivos-de-supervivencia-de-un-estudio-de-fase-ii-con-pm1183-en-pacientes-con-cancer-de-ovario-platino-resistente-seran-presentados-en-asco/>

- <https://pharmamar.com/aplidin-yondelis-pm01183-y-pm060184-protagonistas-del-congreso-anual-de-la-asociacion-americana-para-la-investigacion-del-cancer-aacr/>
- <https://pharmamar.com/seis-nuevos-estudios-han-sido-presentados-por-pharmamar-grupo-zeltia-en-el-congreso-aacr-ncieortc-celebrado-en-boston/>
- <https://pharmamar.com/7-nuevos-estudios-realizados-con-yondelis-en-cancer-de-ovario-seran-presentados-en-el-18o-congreso-internacional-de-la-sociedad-europea-de-ginecologia-oncologica-esgo/>
- <https://pharmamar.com/el-exito-de-manapro-2013-revela-un-importante-incremento-futuro-en-la-comercializacion-de-productos-de-origen-marino/>
- <https://pharmamar.com/los-ultimos-compuestos-marinos-aislados-en-el-laboratorio-protagonizaran-manapro-2013/>
- <https://pharmamar.com/se-presentaran-en-el-congreso-europeo-del-cancer-2013-ecco-esmo-estro-resultados-preliminares-de-doce-estudios-con-compuestos-de-pharmamar/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presents-five-new-trials-with-its-marinebased-drugs-at-the-annual-meeting-of-the-american-association-for-cancer-research-aacr-2/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-organizara-el-14o-simposio-internacional-de-productos-naturales-marinos/>
- <https://pharmamar.com/se-presentan-en-esmo-resultados-preliminares-de-cinco-estudios-con-compuestos-de-pharmamar/>
- <https://pharmamar.com/los-resultados-del-estudio-con-pm01183-en-cancer-de-ovario-resistente-han-sido-elegidos-para-representacion-oral-en-el-proximo-congreso-esmo-de-viena/>
- <https://pharmamar.com/pharmamar-presents-8-posters-on-its-products-at-22nd-annual-eortc-nci-aarc-conference-2/>
- <https://pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/06/EFFICACY-AND-SAFETY-PROFILE-OF-LURBINECTEDIN-IN-SECOND-LINE-SCLC-PATIENTS-2.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/01/Forster-M-ASCO-2015.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/01/Toronto-final-03-09.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/01/%C3%8BSMO.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/01/IASLC-2017.pdf>
- <https://www.pharmamar.com/wp-content/uploads/2019/01/ASCO-2018-Mono.pdf>
- <https://meetinglibrary.asco.org/record/148854/abstract>

#### G) Revistas especializadas

El ensayo NCT00877474 de fase I se publicó en la revista Clinical Cancer research:

- <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/8/2205>
- [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30068-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30068-1/fulltext)
- <https://pharmamar.com/looking-ahead-to-new-therapies-in-small-cell-lung-cancer/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedin-inactivates-the-ewing-sarcoma-oncoprotein-ews-flil-by-redistributing-it-within-the-nucleus-2/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedin-specifically-triggers-the-degradation-of-phosphorylated-rna-polymerase-ii-and-the-formation-of-dna-breaks-in-cancer-cells-2/>
- <https://pharmamar.com/phase-i-clinical-and-pharmacokinetic-study-of-pm01183-a-tetrahydroisoquinoline-lurbinectedin-in-combination-with-gemcitabine-in-patients-with-advanced-solid-tumors/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedin-inactivates-the-ewing-sarcoma-oncoprotein-ews-flil-by-redistributing-it-within-the-nucleus/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedin-specifically-triggers-the-degradation-of-phosphorylated-rna-polymerase-ii-and-the-formation-of-dna-breaks-in-cancer-cells/>
- <https://pharmamar.com/combination-of-cisplatin-and-lurbinectedin-as-palliative-chemotherapy-in-progressive-malignant-pleural-mesothelioma-report-of-two-cases/>
- <https://pharmamar.com/preclinical-investigations-of-pm01183-lurbinectedin-as-a-single-agent-or-in-combination-with-other-anticancer-agents-for-clear-cell-carcinoma-of-the-ovary/>

- <https://pharmamar.com/development-of-a-liquid-chromatographytandem-mass-spectrometry-assay-for-the-quantification-of-pm01183-lurbinectedin-a-novel-antineoplastic-agent-in-mouse-rat-dog-cynomolgus-monkey-and-mini-pi/>
- <https://pharmamar.com/phase-ibii-study-to-evaluate-the-efficacy-and-tolerability-of-pm01183-lurbinectedin-in-combiantion-with-olaparib-in-patients-with-advanced-solid-tumors/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedin-pm01183-plus-paclitaxel-p-recommended-dose-rd-expansion-results-with-or-withut-the-addition-of-bevacizumab-bev-in-patients-pts-with-selected-solid-tumors/>
- <https://pharmamar.com/pm01183-inactivates-the-ewsfli1-transcription-factor-by-redistributing-the-protein-within-the-nucleus/>
- <https://pharmamar.com/corail-trial-randomized-phase-iii-study-of-lurbinectedin-pm01183-versus-pegylated-liposomal-doxorubicin-pld-or-topotecan-t-in-patients-with-platinum-resistant-ovarian-cancer/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedin-reduces-tumor-associated-macrophages-and-the-production-of-inflammatory-cytokines-chemokines-and-angiogenic-factors-in-preclinical-models/>
- <https://pharmamar.com/lurbinectedin-specifically-targets-transcription-in-cancer-cells-triggering-dna-breaks-and-degradation-of-phosphorylated-pol-ii/>
- Ensayo Impower: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809064>
- Ensayo Caspian: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32222-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32222-6/fulltext)
- Aprobación FDA: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-grants-accelerated-approval-lurbinectedin-metastatic-small-cell-lung-cancer>
- <https://mcr.aacrjournals.org/content/17/3/773>
- Ensayo basket: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30068-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30068-1/fulltext)
- [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(17\)30532-9/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(17)30532-9/fulltext)
- Todo lo relativo al compuesto Lurbinectedina: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lurbinectedin>
- <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2019.1656502>
- Los datos de un estudio sobre la repolarización cardíaca: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00280-020-04153-6>
- <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-018-0701-2>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295217305282?via%3Dihub>
- Ensayo cáncer de ovario de fase II: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)32433-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)32433-0/fulltext)
- [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)34653-6/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)34653-6/fulltext)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5452066/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4795692/>
- <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/18/19/5399.long>
- <https://mct.aacrjournals.org/content/10/8/1481.long>
- Ensayo con gemcitabina: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-016-0410-3>
- Sarcoma de Ewing: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/76/22/6657.long>
- Estudio un vitro cáncer páncreas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5200894/>
- <https://mct.aacrjournals.org/content/15/10/2399.long>
- Estudio sobre Sarcomas: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(19\)30784-1/fulltext?mobileUi=0](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(19)30784-1/fulltext?mobileUi=0)
- Ensayo sobre mesotelioma pleural maligno: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)35926-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)35926-3/fulltext)
- [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(16\)30410-X/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(16)30410-X/fulltext)
- Ensayo presentado en ESMO sobre los pacientes sensibles candidatos a repetir con platino: [https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(20\)30640-1/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(20)30640-1/fulltext)
- Ensayo Atlantis: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon-2018-0597>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7761941/>

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656445/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7656348/>
- [https://journals.lww.com/ajnonline/Abstract/2020/11000/New\\_Drugs,\\_New\\_Indications\\_for\\_Various\\_Cancers.17.aspx](https://journals.lww.com/ajnonline/Abstract/2020/11000/New_Drugs,_New_Indications_for_Various_Cancers.17.aspx)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590144/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458590/>
- Ensayo un vitro para cáncer Colón: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7463843/>
- <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-020-01374-0>
- <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/10/6/757.2.long>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072020/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060031/>
- Ensayo de leucemia linfoide crónica <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00262-020-02513-y>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386594/>
- <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12094-020-02295-w>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791417/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6976878/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627313/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6498593/>
- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.201900035>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6398590/>
- Artículo muy importante sobre la actuación en las células madre cancerosas: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-018-0686-6>
- Cáncer de mama: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209089/>
- <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40262-018-0701-2>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708518311762?via%3Dihub>
- [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(18\)30002-9/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(18)30002-9/fulltext)
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5041952/>
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708516300437?via%3Dihub>
- <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/20/8/2205.long>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799600/>
- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.28213>
- <https://jcmtjournal.com/article/view/3819>
- <https://ashpublications.org/blood/article/132/Supplement%201/2722/264258/Safety-and-Tolerability-of-Lurbinectedin-PM01183?searchresult=1>
- <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2018.78.6558>
- <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.00194>
- Noticia importante sobre esta mutación donde Lurbi es muy efectiva: <https://oncologischonderzoek.nl/page.php?al=risico-van-mammacarcinoom-na-leeftijd-zestig-jaar-onder-draagsters-van-brca1-en-brca2-mutaties>
- <https://oncologischonderzoek.nl/page.php?al=fase-2-studie-van-lurbinectedine-voor-brca-gemuteerd-of-niet-geselecteerd-metastatisch-mammacarcinoom-12229>
- <https://www.medscape.com/viewarticle/870388>
- <https://www.medscape.com/viewarticle/871606>
- <https://www.medscape.com/viewarticle/772331>
- <https://www.targetedonc.com/view/lurbinectedin-active-in-endometrial-cancer-as-monotherapy-and-in-combination-regimens>
- <https://jcmtjournal.com/article/view/3819>
- <https://www.medscape.org/viewarticle/942529>

H) Resto de prensa.

- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-doxorubicin-combo-misses-os-end-point-in-phase-3-sclc-trial>
- <https://www.onclive.com/view/navigating-newfound-options-in-sclc-with-immunotherapy-and-lurbinectedin>
- <https://www.onclive.com/view/next-steps-in-small-cell-lung-cancer-feature-closer-eye-on-immunotherapy-lurbinectedin>
- <https://www.onclive.com/view/fda-approval-insights-lurbinectedin-in-metastatic-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/nccn-guidelines-recommend-lurbinectedin-as-second-line-treatment-in-relapsed-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/dr-sands-on-the-fda-approval-of-lurbinectedin-in-small-cell-lung-cancer>
- <https://www.onclive.com/view/fda-approves-lurbinectedin-for-metastatic-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/fda-grants-priority-review-to-lurbinectedin-in-small-cell-lung-cancer>
- <https://www.onclive.com/view/fda-filing-nears-for-lurbinectedin-in-small-cell-lung-cancer>
- <https://www.onclive.com/view/dr-farago-on-effectiveness-of-single-agent-lurbinectedin-in-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/garon-recaps-longterm-pembrolizumab-data-in-nsclc-lurbinectedin-activity-in-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-nda-anticipated-in-small-cell-lung-cancer>
- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-study-shows-singleagent-potential-in-secondline-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-shows-promise-as-singleagent-in-secondline-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-monotherapy-improves-orr-in-relapsed-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-does-not-improve-pfs-in-platinumresistant-ovarian-cancer>
- <https://www.onclive.com/view/dr-forster-on-next-steps-with-lurbinectedin-in-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/dr-forster-on-recent-data-with-lurbinectedin-in-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-combo-induces-clinical-activity-in-chemosensitive-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/fda-grants-lurbinectedin-orphan-drug-status-for-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/dr-tripathy-discusses-lurbinectedin-in-breast-cancer>
- <https://www.onclive.com/view/dr-west-on-lurbinectedin-in-sclc>
- <https://www.onclive.com/view/lurbinectedin-shows-promise-in-endometrial-cancer>
- <https://www.onclive.com/view/marinederived-drug-anchors-chemo-regimen-in-sclc-trial>
- <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2016/Lurbinectedin-PM01183-administered-once-D1-every-3-weeks-q3w-in-combination-with-capecitabine-XEL-in-patients-pts-with-metastatic-breast-MBC-colorectal-CRC-or-pancreatic-PaC-cancer>
- <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-016-0318-6>
- <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0756-z>
- <https://www.practiceupdate.com/content/lurbinectedin-in-brca-mutated-and-unselected-metastatic-advanced-breast-cancer/73751/0/13/1/#commentarea>
- Entrevista importante para comprender el fracaso del ensayo de Lurbi para ovario. Sería cuestión de que la empresa lo analizará, pero si se excluyen los pacientes con mutación ARID1A, podría variar mucho los datos del estudio. <https://www.practiceupdate.com/content/esmo-2018-contextualized-new-data-on-platinum-resistant-ovarian-cancer/75356/62>
- <https://www.practiceupdate.com/content/lurbinectedin-for-second-line-treatment-of-small-cell-lung-cancer/84872/62>



- <https://www.practiceupdate.com/content/lurbinectedin-as-a-single-agent-or-with-conventional-chemotherapy-in-metastatic-and-or-unresectable-sarcomas/94758/62>
- <https://www.practiceupdate.com/content/lurbinectedin-as-second-or-third-line-palliative-therapy-in-malignant-pleural-mesothelioma/95294/62>
- <https://www.practiceupdate.com/content/lurbinectedin-as-second-line-treatment-for-patients-with-small-cell-lung-cancer/98382/62>
- <https://www.practiceupdate.com/content/activity-of-lurbinectedin-in-second-line-small-cell-lung-cancer-patients-who-are-candidates-for-re-challenge-with-first-line-treatment/109488/62>

#### I) Información oficial.

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00877474?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=12>
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02454972?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=9>
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04291937?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=7>
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04638491?term=LURBINECTEDIN&draw=2&rank=5>
- <https://www.ema.europa.eu/>
- <https://www.fda.gov/>

#### J) Otra documentación.

- [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1#collapse-group-0-4](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1#collapse-group-0-4)
- <https://www.redalyc.org/jatsRepo/851/85150088010/html/index.html>
- <https://www.budgetdirect.com.sg/travel-insurance/research/medical-tourism-singapore>
- <https://www.estrategiaynegocios.net/ocio/493245-330/asia-nuevo-destino-del-turismo-medico>
- <https://www.pharmabiz.net/anvisa-se-suma-al-proyecto-orbis/>
- <https://www.budgetdirect.com.sg/travel-insurance/research/medical-tourism-singapore>