

## **Sylentis inicia un estudio de fase III para el tratamiento del ojo seco**

- HELIX es un ensayo clínico de Fase III puesto en marcha por Sylentis con la molécula en investigación SYL1001 a partir de la tecnología del RNA de interferencia (RNAi).
- El diseño de este estudio ha sido acordado con la *US Food and Drug Administration (FDA)* y formará parte de la solicitud de autorización de comercialización de este medicamento. Sylentis ha recibido las minutas finales de la reunión de final de fase II mantenida con la FDA.
- Sylentis es una empresa líder en investigación a partir del RNAi para el síndrome de ojo seco y es una de las pocas en Europa que aplica esta tecnología en el campo de la oftalmología
- Síndrome de ojo seco se produce cuando el ojo no produce lágrimas de manera correcta o cuando las lágrimas no presentan la consistencia necesaria y se evaporan muy rápido<sup>1</sup>. Afecta tanto a la lágrima como a la superficie ocular y que lo padecen entre el 10% y el 20% de la población, especialmente mayores de 40 años<sup>2,3</sup> y mujeres, y casi el 100% de las personas de edad avanzada<sup>1</sup>.

**Madrid, 30 de mayo de 2017.** La compañía farmacéutica Sylentis (participada por PharmaMar al 100%) ha anunciado el inicio del primer estudio de Fase III, HELIX, con su medicamento en investigación SYL1001 para la indicación del síndrome de ojo seco. El diseño del estudio ha sido acordado con la *US Food and Drug Administration (FDA)* y formará parte de la solicitud de autorización de comercialización. SYL1001 supone un avance en el desarrollo de fármacos innovadores en diferentes áreas terapéuticas a través de una tecnología novedosa de silenciamiento génico basada en el RNA de interferencia (RNAi). En el estudio HELIX participarán más de 30 hospitales de 5 países europeos, entre los que se encuentra España, con el objetivo de evaluar el efecto de la solución oftálmica SYL1001 en los signos y síntomas de 300 pacientes con esta patología para la que apenas hay opciones terapéuticas. SYL1001 es un fármaco basado en RNAi administrado en forma de gotas oftálmicas que bloquea la síntesis de un receptor implicado en la patología del síndrome de ojo seco.

Se calcula que en España 1 de cada 5 personas que visita al oftalmólogo lo hace por esta causa. El paciente presenta una pérdida crónica de lubricación e



hidratación en la superficie del ojo. Más de 5 millones de personas en nuestro país padece esta condición -entre el 10% y el 20% de la población<sup>1,2</sup>-, mujeres en su mayoría, y casi el 100% de las personas de edad avanzada. Además, a partir de los 40 años, el riesgo de desarrollar este trastorno aumenta un 35% cada década<sup>2</sup>. En el mundo, la cifra de personas afectadas por ojo seco asciende a 344 millones.

El síndrome de ojo seco es característico de personas que viven en países desarrollados a causa de la contaminación, el aire acondicionado, el uso de lentillas, las operaciones de cirugía refractiva o el uso continuado de ordenadores. Las manifestaciones más comunes de esta patología son el ardor, el picor incesante, la fatiga ocular, la sequedad, la visión borrosa, la sensación de cuerpo extraño o el dolor<sup>4</sup>, entre otros síntomas.

Tal y como ha explicado la Dra. **Ana Isabel Jiménez, COO y directora de I+D de Sylentis**, *"el RNA de interferencia en el que trabajamos podría mejorar a los pacientes que sufren esta patología ya que este producto podría reducir los parámetros inflamatorios de la superficie ocular, podría mejorar la calidad de la lágrima y podría reducir el dolor ocular asociado al síndrome de ojo seco. Consideramos que nuestro fármaco SYL1001 podría ser una alternativa terapéutica muy eficaz e importante para estos pacientes"*.

La compañía trabaja en la investigación de nuevos tratamientos para enfermedades oftalmológicas e inflamatorias. *"A día de hoy, la línea de trabajo en la que hemos avanzado más rápido es la de oftalmología para el tratamiento de enfermedades como el síndrome de ojo seco, alergias oculares y enfermedades de la retina"*, ha añadido la Dra. Jiménez

### **¿Qué es el RNA de interferencia?**

El RNA de interferencia es una tecnología innovadora que busca reducir la producción anómala de proteínas silenciando el RNA mensajero. El RNAi representa un avance por ser un nuevo mecanismo de acción para hacer frente a numerosas patologías<sup>5</sup>. Actualmente hay dos productos basados en la tecnología del silenciamiento génico en el mercado para otras y numerosos productos en diferentes etapas de desarrollo clínico para diferentes indicaciones.

Algunas patologías, como el síndrome de ojo seco, se producen por una alteración de determinadas proteínas. Mediante esta tecnología se puede actuar disminuyendo o controlando de una manera muy específica la producción de las proteínas implicadas en cada patología<sup>6</sup>.



"Esta tecnología es muy prometedora como tratamiento para enfermedades oculares porque permite el abordaje de la enfermedad desde un nuevo mecanismo de acción y frente a dianas terapéuticas nuevas. Además, en todos los estudios clínicos en los que hemos participado se ha demostrado la eficacia del SYL1001 en los pacientes además de una alta tolerancia y seguridad por la superficie ocular", explica el **Dr. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez**, catedrático de oftalmología y Jefe de sección de la Unidad de Superficie e Inflamación ocular del Hospital Clínico San Carlos en Madrid.

Los compuestos basados en la tecnología del RNAi suelen tener un efecto más prolongado que los fármacos tradicionales. "Esta propiedad es particularmente interesante en las enfermedades crónicas y en enfermedades en las que el cumplimiento de la pauta de tratamiento es un reto, ya que se incrementa la duración del efecto y la eficacia a largo plazo", ha revelado el Dr. Benítez Del Castillo.

### **España lidera el estudio HELIX**

Con el fin de progresar en esta área, Sylentis ha iniciado el estudio de Fase III, HELIX, multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego, en más de 30 hospitales de España, Alemania, Estonia, Portugal e Italia. El ensayo, en el que participarán 300 pacientes y que arranca con un paciente español, evaluará la eficacia del producto patentado por Sylentis, SYL1001, en el tratamiento de los signos y síntomas del síndrome de ojo seco<sup>7</sup>.

"Este progreso supone que, con el conocimiento generado, tenemos una oportunidad extraordinaria para el desarrollo de terapias basadas en el RNAi", ha concluido el Dr. Benítez del Castillo. El reto ahora es transformar esta poderosa tecnología en productos comercializables.

Más información sobre el ensayo clínico:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108664?term=SYL1001&rank=2>

### **Vídeos explicativos:**

¿Qué es el RNA de interferencia?: [https://youtu.be/T21N\\_dPM0\\_k](https://youtu.be/T21N_dPM0_k)

Síndrome de Ojo Seco: [https://youtu.be/R-h\\_4\\_Yyq2g](https://youtu.be/R-h_4_Yyq2g)

### **Sobre SYL1001**

SYL1001 es un fármaco basado en RNAi que se administra en forma de gotas oftálmicas sin conservantes que inhibe selectivamente la producción del receptor de potencial transitorio tipo 1 (TRPV1, por sus siglas en inglés). Estos receptores son canales iónicos mediadores de



la transmisión del dolor e inflamación a nivel ocular. SYL1001 es un oligonucleótido sintético de RNA de doble cadena de pequeño tamaño (siRNA) que actúa mediante un mecanismo de acción novedoso y altamente selectivo. Los estudios no clínicos realizados por Sylentis con SYL1001 han demostrado alta capacidad para inhibir esta diana específicamente y bloquear la percepción del dolor ocular en los animales tratados<sup>3</sup>.

SYL1001 es un producto en desarrollo para tratar los signos y los síntomas del síndrome de ojo seco, y con potencial para desarrollarse para otras patologías que cursen con dolor ocular (herida en la córnea, cirugía refractiva, etc.)<sup>6,8,9,10</sup>

### **Sobre RNA de interferencia (RNAi)**

RNA de interferencia (RNAi) es un proceso celular que ocurre de manera natural y que normaliza la expresión de ciertos genes regulando el desarrollo y la defensa innata en animales y plantas. Este proceso se utiliza en biotecnología para silenciar RNA mensajeros que codifican la proteína causante de la enfermedad. La aplicación terapéutica del RNAi está en auge dada la especificidad de silenciamiento de genes para una proteína particular en un determinado tejido y la ausencia de efectos secundarios. Este nuevo enfoque para el descubrimiento y desarrollo de fármacos es una tecnología prometedora que avanza rápidamente en el campo de la investigación traslacional<sup>11,12</sup>

### **Sobre Síndrome de ojo seco**

El Síndrome de ojo seco es una enfermedad multifactorial de la película lagrimal y de la superficie ocular que cursa con síntomas de molestias oculares, trastornos visuales e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial en la superficie ocular. Los síntomas que acompañan al Síndrome de ojo seco incluyen dolor ocular, picor, quemazón (escozor) e irritación de los tejidos oculares. Es característico de países desarrollados, asociado a la contaminación, al aire acondicionado, al uso de lentillas, a las operaciones de cirugía refractiva o el uso continuado de ordenadores. La cantidad y calidad de las lágrimas además disminuye con la edad. La prevalencia es del 5 al 30% en la población de 50 años o más y es más frecuente en mujeres<sup>1,2</sup>.

Para el ojo seco existen algunos tratamientos, como la ciclosporina en gotas, o el suero autólogo, pero actualmente no existe ningún producto específico para el tratamiento crónico del dolor ocular asociado a esta patología y se usan, de manera general, analgésicos por vía oral o anestésicos. El principal tratamiento, sin embargo, consiste en la utilización de lágrimas artificiales, ya sea en forma de gotas, gel o pomadas. En general se observa mejor respuesta a largo plazo con gotas de lágrimas sin conservantes.

### **Sobre Sylentis**

Sylentis es una empresa farmacéutica que desarrolla terapias innovadoras a partir de tecnologías de silenciamiento génico o RNAi. Esta tecnología permite el diseño de moléculas capaces de inhibir de manera selectiva la síntesis de proteínas causantes de enfermedad. Sylentis ha desarrollado numerosas terapias basadas en esta tecnología novedosa y en la actualidad cuenta con un sólido programa en oftalmología con un candidato en ensayo clínico de Fase III: SYL1001, para el tratamiento del ojo seco<sup>11</sup>; y otro en Fase II: bamosirán, para el tratamiento del glaucoma<sup>13</sup>. Sylentis también investiga y desarrolla otros productos nuevos para el tratamiento de diferentes enfermedades oculares tales como alergias oculares y enfermedades de retina. Para obtener más información visite [www.sylentis.com](http://www.sylentis.com).

### **Nota importante**

Este documento no constituye ni forma parte de ninguna oferta o invitación a la venta o la solicitud de cualquier cuestión de la compra, la oferta o la suscripción de acciones de la



Sociedad. Asimismo, este documento, ni su distribución, son o puede ser parte de la base para cualquier decisión de inversión o contrato y no constituye ningún tipo de recomendación en relación con las acciones de la Compañía.

**Para más información:**

Alfonso Ortín – Communications Director [aortin@pharmamar.com](mailto:aortin@pharmamar.com) Móvil : + 34609493127  
Paula Fernández – Media Relations Manager [pfalarcon@pharmamar.com](mailto:pfalarcon@pharmamar.com) Móvil: +34 638796215  
Teléfono: +34 918466000

**Relación con Inversores:**

José Luis Moreno – Director Relación con Inversores y Mercado de Capitales.  
[investorrelation@pharmamar.com](mailto:investorrelation@pharmamar.com)

Teléfono: + 34 91 4004500

[www.sylentis.com](http://www.sylentis.com) y [www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)

---

<sup>1</sup> <https://nei.nih.gov/health/dryeye/dryeye>

<sup>2</sup>The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*, 2007. 5(2): p. 93-107.

<sup>3</sup> Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2000 Sep;118(9):1264-8.

<sup>4</sup> The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*, 2007. 5(2): p. 75-92

<sup>5</sup> Martínez T, Jimenez AI, Pañeda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI Journal*, 2015;14:714-46

<sup>6</sup> Pañeda C, González V, Martínez T, Ruz V, Vargas B and Jimenez AI. RNAi based therapies for ocular conditions. In *Proceedings of the 11th ISOPT,2014, 25-30, Medimond, Bologna, Italy*

<sup>7</sup> Benitez-Del Castillo JM, . Protocol No.: SYL1001\_IV. EUDRACT No: 2016-003903-79. A double-masked study of SYL1001 in patients with moderate to severe dry eye disease (DED). HELIX Study (Phase III). Version 1.1: December 14th, 2016. Sylentis SAU-Pharma Mar Group

<sup>8</sup>Martinez-Garcia C, Martinez T, Pañeda C, Gallego P, Jimenez AI, Merayo J. Differential expression and localization of transient receptor potential vanilloid 1 in rabbit and human eyes. *Histol Histopathol*, 2013, 28(11):1507-16

<sup>9</sup> Martinez T, Gonzalez MV, Vargas B, Jimenez AI, Pañeda C. Preclinical Development of RNAi-Inducing Oligonucleotide Therapeutics for Eye Diseases. In *RNA interference*. ISBN: 978-953-51-4614-8. Ed. Intech. 2015

<sup>10</sup> Benitez-Del-Castillo JM, Moreno-Montañes J, Jimenez-Alfaro I, Muñoz-Negrete FJ, Turman K, Palumaa k, Sádaba B, Gonzalez MV, Ruz V, Vargas B, Pañeda C, Martinez T, Bleau AM, Jimenez AI. Safety and Efficacy Clinical Trials for SYL1001, a Novel Short Interfering for the treatment of Drye Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Nov 1;57(14):6447-6454

<sup>11</sup> Elbashir SM1, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001 May 24;411(6836):494-8

<sup>12</sup> Soutschek J1, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M, Elbashir S, Geick A, Hadwiger P, Harborth J, John M, Kesavan V, Lavine G, Pandey RK, Racie T, Rajeev KG, Röhl J, Toudjarska I, Wang G, Wuschko S, Bumcrot D, Koteliansky V, Limmer S, Manoharan M, Vornlocher HP. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. *Nature*. 2004 Nov 11;432(7014):173-8

<sup>13</sup> Moreno-Montañes J, Sádaba B, Ruz V, Gomez-Guiu A, Zarranz J, Gonzalez MV, Pañeda C, Jimenez AI. Phase I Clinical Trial of SYL040012, A Small Interfering RNA Targeting  $\beta$ -Adrenergic Receptor 2, for Lowering Intraocular Pressure. *Mol Ther*. 2014, 22(1):226-32