



En el marco del congreso ARVO 2018,

Sylentis presenta resultados clínicos de tivanisirán para el tratamiento del síndrome de ojo seco

- Los estudios llevados a cabo con tivanisirán demuestran una mejora en los parámetros oculares inflamatorios, de la calidad de la lágrima, y una reducción del dolor ocular asociado al ojo seco¹.

Madrid, 3 de mayo 2018. Sylentis, empresa farmacéutica del Grupo PharmaMar (MSE:PHM), presenta resultados de ensayos clínicos llevados a cabo con tivanisirán para el tratamiento del síndrome de ojo seco, y que han permitido la puesta en marcha del ensayo clínico de fase III, HELIX. La presentación ha tenido lugar en el marco del Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO, por sus siglas en inglés), que se ha celebrado del 29 de abril al 3 de mayo en Honolulu (Hawái).

Este congreso sirve para compartir los últimos avances en investigación en el ámbito de la visión y contribuye al avance en el conocimiento de la ciencia básica y clínica de vanguardia. En este sentido, Sylentis participa en este evento presentando resultados clínicos y preclínicos de varios fármacos que está desarrollando para el tratamiento de enfermedades oculares. Entre ellos, destaca el abstract *Tivanisirán, a new treatment for Dry Eye Disease, that improved signs and symptoms in clinical trials* (Posterboard number: 925 - B0103) en donde se pone de manifiesto cómo el fármaco mejora los parámetros oculares inflamatorios, de la calidad de las lágrimas, y una reducción del dolor ocular asociado al ojo seco¹.

El novedoso mecanismo de acción de tivanisirán, basado en la tecnología de silenciamiento génico mediante el RNA de interferencia (RNAi), está dirigido al tratamiento de signos y síntomas de esta patología y lo posiciona como un firme candidato para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco.

Según asegura **Ana Isabel Jiménez, directora de I+D de Sylentis**, "*confiamos en nuestra tecnología, novedosa en su campo, y esperamos que tivanisirán pueda convertirse pronto en una alternativa real para tratar a los millones de personas que padecen ojo seco en el mundo*".

A este respecto, **Jiménez** apunta que "*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*".

Sylentis es una empresa líder en investigación a partir del RNAi y es una de las pocas en Europa que aplica esta tecnología en el campo de la oftalmología. Además, continúa trabajando en la investigación de nuevos tratamientos para enfermedades oftalmológicas e inflamatorias.

Cabe destacar que esta patología afecta a más de 5 millones de personas entre el 10% y el 20% de la población, mujeres en su mayoría, y casi el 100% en personas



de edad avanzada^{2,3}. Bajo esta premisa, actualmente se está llevando a cabo un estudio de fase III, denominado HELIX, en más de 30 hospitales de España, Alemania, Estonia, Portugal, Eslovaquia e Italia, en 300 pacientes para evaluar la eficacia de este fármaco en el tratamiento de los signos y síntomas del síndrome de ojo seco⁴.

Vídeos explicativos:

¿Qué es el RNA de interferencia?: https://youtu.be/T21N_dPM0_k

Síndrome de Ojo Seco: https://youtu.be/R-h_4_Yyq2g

Sobre tivanisirán (SYL1001)

Tivanisirán 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. Tivanisirán 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 tivanisirán han demostrado alta capacidad para inhibir esta diana específicamente y bloquear la percepción del dolor ocular en los animales tratados⁵.

Tivanisirán 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.)^{5,6,7,8}.

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^{9,10}.

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 mujeres⁶.

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: tivanisirán, para el tratamiento del ojo seco¹¹; y otro en Fase II: bamosirán,



para el tratamiento del glaucoma¹². 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.

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 Móvil : + 34609493127
Paula Fernández – Media Relations Manager 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

Teléfono: + 34 91 4004500

www.sylentis.com y www.pharmamar.com

Referencias:

¹ <http://www.sylentis.com/index.php/es/noticias/noticias-profesionales/107-sylentis-obtiene-resultados-positivos-en-fase-2-con-syl1001-para-tratar-el-dolor-ocular-sindrome-de-ojo-seco> (abril, 2018)

² <https://nei.nih.gov/health/dryeye/dryeye> (abril, 2018)

³ https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Benitez-Del-Castillo%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27893109 Craig, J.P., et al., *Tear Film & Ocular Surface Society*. International Dry Eye WorkShop DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*, 2017: p. 269-649.

⁴ Benítez-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

⁵ Martínez 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

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

⁷ Martínez-García C, Martínez 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

⁸ Benítez-Del-Castillo JM, Moreno-Montañés J, Jiménez-Alfaro I, Muñoz-Negrete FJ, Turman K, Palumaa et al. Safety and Efficacy Clinical Trials for SYL1001, a Novel Short Interfering for the treatment of Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Nov 1;57(14):6447-6454

⁹ 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

¹⁰ Soutschek J1, Akinc A, Bramlage B, Charisse K, Constien R, Donoghue M et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. *Nature*. 2004 Nov 11;432(7014):173-8

¹¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108664?term=helix&rank=5> (Abril, 2018)



¹² Moreno-Montañés J, Sádaba B, Ruz V, Gómez-Guiu A, Zarranz J, González MV et al. Phase I Clinical Trial of SYL040012, A Small Interfering RNA Targeting β -Adrenergic Receptor 2, for Lowering Intraocular Pressure. *Mol Ther.* 2014, 22(1):226-32