

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

De conformidad con lo previsto en el artículo 17 del Reglamento (UE) nº596/2014, de 16 de abril de 2014, sobre el abuso de mercado, y en el artículo 228 del Texto refundido de la Ley del Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

"Se remite nota de prensa en la que se anuncia que el ensayo de fase III HELIX que lleva a cabo Sylentis, S.A.U. (filial de Pharma Mar, S.A.) para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de ojo seco, ha alcanzado el reclutamiento de 300 pacientes previstos en el ensayo".

En Madrid, a 19 de octubre de 2018

## Sylentis, Grupo PharmaMar, anuncia el fin del reclutamiento de pacientes para su ensayo HELIX

- Sylentis ha alcanzado el objetivo de reclutamiento de pacientes para su ensayo de fase III "HELIX" para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de ojo seco
- Se estima que se podrán ofrecer los resultados del ensayo en el primer cuatrimestre de 2019.

Madrid, 19 de octubre de 2018.- Sylentis, Grupo PharmaMar (MSE:PHM), ha anunciado que ha alcanzado el objetivo de reclutamiento de 300 pacientes previstos en el ensayo fase III "HELIX" <sup>1</sup>, para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de ojo seco.

Se estima que se podrán ofrecer los resultados del ensayo en el primer cuatrimestre de 2019.

El objetivo primario del estudio es evaluar el efecto del fármaco tivanisirán, administrado en gotas oftálmicas, en los signos y síntomas de pacientes con esta patología, para la cual las opciones terapéuticas en la actualidad son prácticamente inexistentes. En el ensayo HELIX se han reclutado 329 pacientes en 39 centros de 6 países europeos: España, Alemania, Estonia, Portugal, Eslovaquia e Italia.

*"Completar el reclutamiento del ensayo HELIX constituye un hito importante en el desarrollo de tivanisirán para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco. Confiamos en nuestra tecnología, novedosa en su campo, y esperamos que tivanisirán pueda convertirse en una alternativa para tratar a los millones de personas que padecen ojo seco en el mundo", asegura Ana Isabel Jiménez, COO de Sylentis.*

Sylentis presentó resultados del ensayo de fase II de tivanisirán durante el Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO, por sus siglas en inglés), que se celebró del pasado 29 de abril al 3 de mayo en Honolulu, Hawái (EE.UU.). El póster presentado, *"Tivanisiran, a new treatment for Dry Eye Disease, that improved signs and symptoms in clinical trials"*, 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 seco.

El mecanismo de acción de tivanisirán está basado en la tecnología del RNA de interferencia (RNAi), de esta forma actúa bloqueando la síntesis del receptor de potencial transitorio tipo 1 (TRPV1, por sus siglas en inglés) implicado en la enfermedad de ojo seco.

Tivanisiran, administrado en forma de gotas oftálmicas, está dirigido al tratamiento de signos y síntomas de esta patología y su novedoso mecanismo de acción lo posiciona como un potencial candidato para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco.

### **Sobre la Enfermedad de ojo seco**

Esta enfermedad se presenta cuando el ojo no produce lágrimas de manera correcta o cuando las lágrimas no presentan la consistencia necesaria y se evaporan muy rápido<sup>2</sup>. Afecta especialmente a las poblaciones de países desarrollados, donde factores como la contaminación, el aire acondicionado, el uso de lentillas, las operaciones de cirugía refractiva o el uso continuado de ordenadores son los principales causantes. Los síntomas más notorios de la patología son el ardor, el picor incesante, la fatiga ocular, la sequedad, la visión borrosa, la sensación de cuerpo extraño o el dolor<sup>3</sup>, entre otros.

En nuestro país, 1 de cada 5 de las visitas al oftalmólogo están motivadas por este problema. De hecho, más de 5 millones de personas en España padecen esta condición, lo que supone entre el 10% y el 20% de la población<sup>4</sup>. El perfil más común son mujeres en su mayoría mayores de 40 años<sup>4</sup> y prácticamente el 100% de las personas de edad avanzada. A nivel mundial, la cifra de personas afectadas por ojo seco asciende a 344 millones.

### **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)

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

### **Aviso**

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

### **Sobre PharmaMar**

PharmaMar es una compañía biofarmacéutica con sede en Madrid, centrada en oncología y comprometida con la investigación y desarrollo que se inspira en el mar para el descubrimiento de moléculas con actividad antitumoral. Es una compañía que busca productos innovadores para dotar de nuevas herramientas a los

profesionales sanitarios para tratar el cáncer. Su compromiso con los pacientes y con la investigación ha hecho que PharmaMar sea uno de los líderes mundiales en descubrimiento de antitumorales de origen marino. PharmaMar tiene una importante cartera preclínica de compuestos y un potente programa de I+D. La compañía desarrolla y comercializa YONDELIS® en Europa y dispone de otros tres compuestos en desarrollo clínico para tumores sólidos: lurbinectedina (PM1183), PM184 y PM14. PharmaMar es una compañía biofarmacéutica global con presencia en Alemania, Italia, Francia, Suiza, Bélgica y EE.UU. PharmaMar también tiene la participación mayoritaria de otras compañías: GENOMICA, primera empresa española en el campo del diagnóstico molecular; Sylentis, dedicada a la investigación de las aplicaciones terapéuticas del silenciamiento génico (RNAi), y una empresa del sector químico, Zelnova Zeltia. Para más información, visite nuestra web: [www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)

### **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 seco<sup>1</sup>; y otro en Fase II: bamosirán, para el tratamiento del glaucoma<sup>5</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).

### **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 tratados<sup>6</sup>.

Tivanisirán es un producto en desarrollo para tratar los signos y los síntomas de la enfermedad de ojo seco, y con potencial para desarrollarse para otras patologías que cursen con dolor ocular (herida en la córnea, cirugía refractiva, etc.)<sup>7,8,9,10</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>.

**Para más información:**

Alfonso Ortín – Communications Director [aortin@pharmamar.com](mailto:aortin@pharmamar.com) Móvil : + 34609493127  
Miguel Martínez-Cava– Digital Communication Manager [mmartinez-cava@pharmamar.com](mailto:mmartinez-cava@pharmamar.com) Móvil: +34  
606597464  
Teléfono: +34 918466000



#### Relación con Inversores:

Teléfono: +34 914444500 / +34 902 10 19 00

Email: [investorrelations@pharmamar.com](mailto:investorrelations@pharmamar.com)

Para más información, visite nuestra web: [www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)

---

<sup>1</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108664?term=helix&rank=5> (Abril, 2018)

<sup>2</sup> <https://nei.nih.gov/health/dryeye/dryeye>

<sup>3</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>4</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>5</sup> Moreno-Montañés J, Sádaba B, Ruz V, Gémez-Guiu A, Zarranz J, González MV et al. 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

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> 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

<sup>9</sup> 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

<sup>10</sup> Benítez-Del-Castillo JM, Moreno-Montañés J, Jiménez-Alfaro I, Muñoz-Negrete FJ, Turman K, Palumaa 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 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

<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 et al. Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs. *Nature*. 2004 Nov 11;432(7014):173-8