

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

Colmenar Viejo (Madrid), a 31 de enero de 2019

De conformidad con lo previsto en el artículo 17 del Reglamento (UE) n°596/2014, de 16 de abril de 2014, sobre el abuso de mercado, y en el artículo 226 del Texto refundido de la Ley del Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

“Sylentis, compañía del Grupo PharmaMar, anuncia los resultados del ensayo clínico exploratorio HELIX; un estudio en fase III de eficacia y seguridad con tivanisirán controlado frente a lágrimas artificiales para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. Tivanisirán ha demostrado una mejora ( $p=0,035$ ), frente al comparador, en la reducción de los daños corneales centrales de los pacientes con enfermedad de ojo seco con un nivel de gravedad de moderado a grave, tras un mes de tratamiento con tivanisirán. Este objetivo estaba establecido como secundario en el protocolo del ensayo clínico. Además, se ha demostrado una mejora en los síntomas de dolor ocular y en el signo de daño corneal de los pacientes, respecto al inicio del tratamiento ( $p<0,0001$ ). También se ha demostrado una mejora clínicamente relevante del objetivo primario de daño corneal de la superficie ocular completa. A pesar de todo, no se han cumplido los objetivos primarios, de dolor ocular y de daño corneal en la superficie ocular completa, porque no se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa en la población total frente al comparador. En el ensayo Helix también se evaluaron varios biomarcadores de la enfermedad. Los resultados indican una superioridad del tivanisirán frente al comparador con un incremento del 125% de la mucina que se relaciona con una mejora de la película lacrimal y una disminución del 13% del marcador de inflamación (HLA-DR). En cuanto al perfil de seguridad de tivanisirán, no se han observado efectos adversos graves asociados al uso de tivanisirán. Tras 28 días de tratamiento, no se han apreciado diferencias entre los efectos adversos para el tivanisirán y las lágrimas artificiales.

Los resultados completos del ensayo HELIX se presentarán en el Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO, por sus siglas en inglés), que se celebrará en Vancouver en abril de 2019. Además, estos datos se presentarán a la FDA y otras autoridades regulatorias durante el segundo trimestre de 2019 para definir la estrategia regulatoria.

Adjunta se remite nota de prensa que se remitirá a los medios de comunicación en el día de hoy”.

## Sylentis anuncia resultados de su ensayo HELIX de fase III con tivanisirán para el tratamiento de la Enfermedad de Ojo Seco

- El ensayo HELIX ha demostrado mejora ( $p=0,035$ ) en la reducción de los daños corneales centrales
- Los datos se presentarán a la FDA y otras autoridades regulatorias durante el segundo trimestre de 2019 para definir la estrategia regulatoria
- Los resultados del ensayo HELIX se presentarán en el próximo congreso internacional de oftalmología ARVO 2019

**Madrid, 31 de enero de 2019.-** Sylentis, compañía del Grupo PharmaMar (MSE:PHM), ha anunciado hoy los resultados del ensayo clínico exploratorio HELIX<sup>i</sup>; un estudio en fase III de eficacia y seguridad con tivanisirán controlado frente a lágrimas artificiales para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco<sup>ii</sup>.

El tivanisirán ha demostrado una mejora ( $p=0,035$ ), frente al comparador, en la reducción de los daños corneales centrales de los pacientes con enfermedad de ojo seco con un nivel de gravedad de moderado a grave, tras un mes de tratamiento con tivanisirán. Este objetivo estaba establecido como secundario en el protocolo del ensayo clínico.

Además, se ha demostrado una mejora en los síntomas de dolor ocular y en el signo de daño corneal de los pacientes, respecto al inicio del tratamiento ( $p<0,0001$ ).

También se ha demostrado una mejora clínicamente relevante del objetivo primario de daño corneal de la superficie ocular completa. A pesar de todo, no se han cumplido los objetivos primarios, de dolor ocular y de daño corneal en la superficie ocular completa, porque no se ha demostrado diferencia estadísticamente significativa en la población total frente al comparador.

En el ensayo Helix también se evaluaron varios biomarcadores de la enfermedad. Los resultados indican una superioridad del tivanisirán frente al comparador con un incremento del 125% de la mucina que se relaciona con una mejora de la película lacrimonal y una disminución del 13% del marcador de inflamación (HLA-DR).

Según el **Dr. Jesús Merayo**, del Instituto Universitario Fernández-Vega de la Universidad de Oviedo: *“la importancia de encontrar un tratamiento para un área concreta del ojo, dañada de una forma grave, es muy relevante en el cuidado de estos pacientes, ya que sufren más agresivamente los síntomas de la enfermedad que aquellos que tienen daños de menor gravedad, pero más repartidos en la superficie ocular”*.

En cuanto al perfil de seguridad de tivanisirán, no se han observado efectos adversos graves asociados al uso de tivanisirán. Tras 28 días de tratamiento, no se han apreciado diferencias entre los efectos adversos para el tivanisirán y las lágrimas artificiales.

La **Dra. Elisabeth Messmer**, de la Augenklinik der Universität München, ha comentado sobre este estudio: *“El tratamiento de los pacientes con tivanisirán, en los centros de estudio alemanes, ha mostrado una mejora estadísticamente significativa ( $p=0,043$ ) del dolor ocular y ha demostrado un excelente perfil de seguridad y tolerabilidad.”*

En palabras del **Dr. José Manuel Benítez del Castillo**, Hospital San Carlos de Madrid e investigador principal de este estudio: *“La necesidad para encontrar una solución a esta enfermedad es muy alta, tan solo en nuestro país, 1 de cada 5 de las visitas en las consultas están motivadas por esta patología. Los síntomas que manifiestan los pacientes incluyen dolor, sequedad ocular, escozor, ardor, una sensación de cuerpo extraño y puede incluir episodios de visión borrosa. El tivanisirán podría suponer una alternativa terapéutica para estos pacientes ya que se trata de un fármaco con un nuevo mecanismo de acción”.*

En palabras de **Ana Isabel Jiménez**, COO y directora de I+D de Sylentis: *“HELIX es parte de un programa clínico de fases III, tanto en Europa como en Estados Unidos y presentaremos los datos de este estudio a la FDA y a las otras autoridades regulatorias. La mejora en un área concreta de la córnea ha sido reconocida por las agencias regulatorias para la autorización de otros productos”.*

Para este estudio, se reclutaron 330 pacientes<sup>iii</sup> con ojo seco en 39 centros de 6 países europeos: España, Alemania, Estonia, Portugal, Eslovaquia e Italia. En HELIX se comparó el tratamiento con tivanisirán frente a lágrimas artificiales, tras su administración una vez al día durante 4 semanas en pacientes con ojo seco de moderado a grave.

Según datos de Global Data<sup>iv</sup>, en los 8 principales mercados (EEUU, España, Italia, Francia, Alemania, Gran Bretaña, China y Japón), en 2016 esta enfermedad afectó a más de 267 millones de personas y se estima un incremento hasta más de 286 millones en 2026. El mercado en 2016 del ojo seco en estos países fue de 2.200 millones de dólares. Global Data estima que para 2026 el mercado podría alcanzar los 5.600 millones de dólares. Este incremento se explica por la aparición de nuevos fármacos y el incremento de la prevalencia mundial de la enfermedad.

Los resultados completos del ensayo HELIX se presentarán en el Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO, por sus siglas en inglés), que se celebrará en Vancouver en abril de 2019. Además, estos datos se presentarán a la FDA y otras autoridades regulatorias durante el segundo trimestre de 2019 para definir la estrategia regulatoria.

#### **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 la Enfermedad de Ojo Seco**

La enfermedad del ojo seco es una patología que afecta a más de 344 millones de personas<sup>v</sup> en todo el mundo para la cual las opciones terapéuticas en la actualidad son muy limitadas. 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. 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 sensibilidad a la luz solar, la sensación de cuerpo extraño o el dolor, 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. El perfil más común son mujeres en su mayoría mayores de 40 años y personas de edad avanzada.

#### **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)

#### **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<sup>®</sup> 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; y otro en Fase II: bamosirán, para el tratamiento del glaucoma<sup>vi</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 el tivanisirán (SYL1001)**

El 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. El 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.).

### **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.

### **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>i</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108664?term=helix&rank=5>

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

<sup>iii</sup> [https://www.sylentis.com/index.php/es/noticias/noticias-generales/142-sylentis-grupo-pharmamar-anuncia-el-fin-del-reclutamiento-de-pacientes-para-su-ensayo-helix#\\_edn5](https://www.sylentis.com/index.php/es/noticias/noticias-generales/142-sylentis-grupo-pharmamar-anuncia-el-fin-del-reclutamiento-de-pacientes-para-su-ensayo-helix#_edn5)

<sup>iv</sup> <https://www.globaldata.com/store/report/gdhcer186-18--dry-eye-syndrome-epidemiology-forecast-to-2026/>

<sup>v</sup> <https://www.market-scope.com/pages/reports/61/2018-dry-eye-products-report-a-global-market-analysis-for-2017-to-2023-november-2018>