

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

Colmenar Viejo (Madrid), a 14 de marzo de 2016

De conformidad con lo previsto en el artículo 228 del Texto Refundido de la Ley de Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

“Sylentis, S.A.U., filial de Pharma Mar, S.A., presenta los resultados de dos estudios clínicos (SYL1001\_II y SYL1001\_III) con el medicamento en investigación SYL1001 para la búsqueda de dosis y evaluación de la eficacia para el tratamiento del dolor ocular asociado al Síndrome de Ojo Seco. Estos ensayos en fase 2, multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, controlados con placebo y doble enmascarados, se llevaron a cabo en 8 centros ubicados en 2 países europeos, España y Estonia. Los estudios incluyeron 127 pacientes con dolor ocular asociado al Síndrome de ojo seco y evaluaron la eficacia y seguridad de cuatro dosis de SYL1001 (0,375%, 0,75%, 1,125% y 2,25%) frente a placebo, tras 10 días de administración en forma de gotas oftálmicas aplicadas una vez al día. Los resultados obtenidos indicaron que la dosis de 1,125% alcanzó mayor grado de cumplimiento de los objetivos primarios y secundarios, disminuyendo no solo el dolor ocular, sino también la hiperemia conjuntival asociada al Síndrome de ojo seco tras diez días de tratamiento. Además, estos dos estudios también evaluaron la seguridad y tolerancia de SYL1001, confirmándose el buen perfil de seguridad y tolerancia obtenido en Fase 1, no habiendo diferencias en el porcentaje de acontecimientos adversos entre las dosis evaluadas del SYL1001 y el grupo placebo.

Los resultados y análisis adicionales de estos ensayos clínicos serán presentados en el congreso ARVO, Mayo 2016. Se adjunta nota de prensa que se distribuirá los medios de comunicación en la mañana de hoy.”



## **Sylentis obtiene resultados positivos en Fase 2 con SYL1001 para tratar el dolor ocular / Síndrome de ojo seco**

- *Los estudios de fase 2 de búsqueda de dosis y eficacia (SYL1001\_II y SYL1001\_III), cumplieron los parámetros primarios de dolor ocular (escala EVA) ( $p < 0.016$ ) y la disminución de la hiperemia para la dosis de 1,125% ( $p < 0.0134$ ).*
- *SYL1001 fue bien tolerado en todas las dosis evaluadas y el porcentaje de acontecimientos adversos fue similar al grupo placebo.*
- *Resultados y análisis adicionales se presentarán en el congreso ARVO 2016 (The Association for Research in Vision and Ophthalmology).*

**Madrid, 14 de marzo 2016:** Sylentis, empresa farmacéutica del Grupo PharmaMar (MSE:PHM), pionera en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos basados en la tecnología del silenciamiento génico mediante ARN de interferencia (RNAi), presenta los resultados de dos estudios clínicos (SYL1001\_II y SYL1001\_III) con el medicamento en investigación SYL1001 para la búsqueda de dosis y evaluación de la eficacia para el tratamiento del dolor ocular asociado al Síndrome de Ojo Seco.

Estos ensayos en fase 2, multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, controlados con placebo y doble enmascarados, se llevaron a cabo en 8 centros ubicados en 2 países europeos, España y Estonia. Los estudios incluyeron 127 pacientes con dolor ocular asociado al Síndrome de ojo seco y evaluaron la eficacia y seguridad de cuatro dosis de SYL1001 (0,375%, 0,75%, 1,125% y 2,25%) frente a placebo, tras 10 días de administración en forma de gotas oftálmicas aplicadas una vez al día.

Los resultados obtenidos indicaron que la dosis de 1,125% alcanzó mayor grado de cumplimiento de los objetivos primarios y secundarios, disminuyendo no solo el dolor ocular, sino también la hiperemia conjuntival asociada al Síndrome de ojo seco tras diez días de tratamiento.

Además, estos dos estudios también evaluaron la seguridad y tolerancia de SYL1001, confirmándose el buen perfil de seguridad y tolerancia obtenido en Fase 1, no habiendo diferencias en el porcentaje de acontecimientos adversos entre las dosis evaluadas del SYL1001 y el grupo placebo.

"Estos resultados positivos apoyan la continuidad del desarrollo clínico del SYL1001. Actualmente, Sylentis está diseñando el programa de fase 3 que validará con las autoridades competentes" explicó la doctora Ana Isabel Jiménez, Directora de Operaciones Ejecutivas de Sylentis.

Los resultados y análisis adicionales de estos ensayos clínicos serán presentados en el congreso ARVO, Mayo 2016.

### **Sobre los estudios SYL1001\_II (NCT01776658) y SYL1001\_III (NCT02455999)**

SYL1001\_II/III son ensayos clínicos de Fase 2 de búsqueda de dosis, multicéntricos, aleatorizados, de grupos paralelos, controlado con placebo y doble enmascarados, que investigan la eficacia y seguridad del SYL1001 en pacientes con dolor ocular asociado al Síndrome de ojo seco tras diez días de tratamiento (una gota por día por ojo).

SYL1001\_II incluyó 61 pacientes en 5 centros en España, los cuales se distribuyeron en tres grupos de 20 pacientes cada uno que recibieron SYL1001 (1,125% ó 2,25%) o placebo respectivamente. Mientras que SYL1001\_III incluyó 66 pacientes en 5 centros en España y en Estonia, los cuales se distribuyeron en tres grupos de aproximadamente 22 pacientes cada uno que recibieron SYL1001 (0,375% ó 0,75%) o placebo respectivamente.

Como objetivos primarios se evaluaron los síntomas del ojo seco, mediante las escalas OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) y EVA (Escala Visual Analógica) y los signos asociados a esta patología (hiperemia conjuntival y tinción corneal) tras 10 días de tratamiento.

Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de los signos vitales, análisis de sangre, orina y alteraciones de parámetros oculares (PIO, TBUT, test de Schirmer, agudeza visual, evaluación del segmento anterior), junto con la aparición de acontecimientos adversos como medida de la tolerancia.

### **Sobre SYL1001**

SYL1001 es un fármaco basado en ARNi que se administra en forma de gotas oculares sin conservantes que inhibe selectivamente la producción del receptor TRPV1. Estos receptores son canales iónicos mediadores de la transmisión del dolor a nivel ocular. SYL1001 es un oligonucleótido sintético de ARN 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>i</sup>.

SYL1001 es un producto en desarrollo para la indicación del tratamiento o prevención del dolor ocular asociado al 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>ii,iii,iv</sup>.

### **Sobre ARN de interferencia (ARNi)**

ARN de interferencia (ARNi) 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 ARN mensajeros que codifican la proteína causante de la enfermedad. La aplicación terapéutica del ARNi 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>v</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>vi</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 del Grupo PharmaMar (MSE:PHM), que desarrolla terapias innovadoras a partir de tecnologías de silenciamiento génico o ARNi. 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 dos candidatos en estudios clínicos de fase 2: bamosirán, para el tratamiento del glaucoma<sup>vii</sup> y SYL1001<sup>II,III,IV</sup>, para el tratamiento del dolor ocular. 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.

## **Comunicación:**

Paula Fdez. Alarcón – Media Relations Manager (+34 638 79 62 15)

## **Inversores:**

Teléfono: +34 914444500 o visite [www.sylentis.com](http://www.sylentis.com) y [www.pharmamar.com](http://www.pharmamar.com)

---

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

<sup>iv</sup> Martínez T, González MV, Vargas B, Jiménez 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>v</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>vi</sup> Zimmermann, T.S., et al., RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. *Nature*, 2006 441(7089): 111-4.

<sup>vii</sup> Moreno-Montañés J, Sádaba B, Ruz V, Gómez-Guiu A, Zarranz J, González 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.