



En el marco del congreso ARVO 2019,

Sylentis (Grupo PharmaMar) presenta nuevos resultados del tivanisirán para el tratamiento del síndrome de ojo seco

- En pacientes con Síndrome de Sjögren, en los que la enfermedad cursa con un componente inflamatorio más exacerbado, se observa una mejoría estadísticamente significativa tanto en signos como en síntomas ($p < 0,05$).
- Los pacientes con enfermedad de ojo seco tratados con tivanisirán mostraron una reducción estadísticamente significativa de los daños corneales centrales ($p < 0,05$).
- Sylentis se reúne en ARVO con reconocidos expertos en superficie ocular para consensuar los siguientes pasos en su desarrollo clínico.

Madrid, 6 de mayo 2019. Sylentis, empresa farmacéutica del Grupo PharmaMar (MSE:PHM), presenta nuevos resultados de su ensayo clínico HELIX con tivanisirán para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco en el marco del Congreso Anual de la Asociación para la Investigación en Visión y Oftalmología (ARVO, por sus siglas en inglés), que se celebra del 28 de abril al 2 de mayo en Vancouver (Canadá).

Durante la sesión que lleva por título: "Cornea, tratamientos clínicos del ojo seco" Sylentis presenta los nuevos resultados: "*Clinical results of tivanisirán, a siRNA for the treatment of dry eye disease* (Panel: 6738 - B0262)". Tivanisirán muestra resultados estadísticamente significativos en:

- Mejoría estadísticamente significativa tanto en signos como en síntomas del síndrome de ojo seco en pacientes con Síndrome de Sjögren ($p < 0,05$).
- Reducción de los daños corneales centrales de los pacientes con enfermedad de ojo seco ($p < 0,05$).

En los nuevos datos obtenidos en el ensayo clínico HELIX se ha identificado que en pacientes con Síndrome de Sjögren, que manifestaban una patología más exacerbada en la que el componente inflamatorio juega un papel mayoritario, se observa una mejoría estadísticamente significativa tanto en signos como en síntomas.

El Síndrome de Sjögren es un trastorno autoinmune en el cual se destruyen las glándulas que producen las lágrimas y la saliva, lo que causa sequedad en la boca y en los ojos.

Además, los pacientes tratados con tivanisirán mostraron una reducción de los daños corneales centrales con respecto al comparador. Este hecho es de gran relevancia clínica ya que la zona central de la córnea está densamente inervada y participa en el rendimiento visual¹.



En el ensayo clínico HELIX² la seguridad y la eficacia del colirio en solución de tivanisirán fueron evaluadas en una población de 289 pacientes que presentaban de forma persistente signos y síntomas de ojo seco de moderado a grave.

El perfil de seguridad observado en los estudios realizados en modelos animales correlaciona con el del ensayo HELIX, en el que se puso de manifiesto la buena tolerancia local y sistémica del tivanisirán.

Según asegura **Ana Isabel Jiménez, COO y directora de I+D de Sylentis**, *"Estos resultados avalan el potencial del tivanisirán en el tratamiento de los signos y síntomas del ojo seco. Confiamos en nuestra tecnología y esperamos que este medicamento en investigación pueda convertirse pronto en una alternativa real para tratar a los millones de personas que padecen ojo seco en el mundo"*.

El congreso ARVO, que reúne anualmente a más de 11.000 expertos de 75 países, supone un escenario único en el que dar a conocer las investigaciones y los avances tecnológicos más innovadores en campo del cuidado de la visión. A este congreso asisten tanto investigadores básicos y oftalmólogos, como miembros de la industria farmacéutica y de agencias gubernamentales con el objetivo de compartir conocimientos y abordar nuevos retos y necesidades médicas aún no cubiertas en el tratamiento y la prevención de las enfermedades oculares.

Durante el congreso, Sylentis ha aprovechado esta oportunidad para organizar una reunión con expertos y reconocidos oftalmólogos americanos especializados en el tratamiento de la enfermedad de ojo seco para evaluar en detalle los resultados de su ensayo clínico con tivanisirán y consensuar los pasos a seguir en el desarrollo clínico.

Sylentis es una empresa líder en investigación en la tecnología de silenciamiento génico mediante el RNA de interferencia (RNAi) y es pionera en aplicar esta tecnología para desarrollar nuevos fármacos en el campo de la oftalmología. Cabe destacar que la enfermedad de ojo seco 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^{3,4}.

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

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 Sylentis

Sylentis es una empresa farmacéutica del grupo Pharmamar centrada en el descubrimiento y el desarrollo de terapias innovadoras a partir de tecnologías de silenciamiento génico o RNAi. Esta tecnología permite el diseño dirigido de fármacos cuyo mecanismo de acción se centra en la inhibición selectiva de la síntesis de proteínas anómalas o cuya sobreproducción está ligada a la aparición de una enfermedad.

Sylentis cuenta con un sólido programa de desarrollo de fármacos en el campo de la oftalmología siendo el tivanisirán, para el tratamiento del ojo seco^{5 6}; y el bamosirán, para el tratamiento del glaucoma, los dos candidatos en fases clínicas más avanzadas. La cartera de productos de Sylentis también engloba



candidatos en fase de desarrollo no-clínico para el tratamiento y la prevención de las alergias oculares, así como de varias enfermedades de retina. Para obtener más información visite www.sylentis.com.

Sobre tivanisirán

El tivanisirán (anteriormente denominado SYL1001) es un ARN interferente de pequeño tamaño (siRNA) en fase de investigación clínica. Este siRNA, mediante un mecanismo de acción basado en el RNA de interferencia, inhibe la síntesis del Receptor de Potencial Transitorio V1, también conocido como TRPV1 por sus siglas en inglés Transient Receptor Potential Vanilloid-1.

El TRPV1 está implicado de forma directa en la fisiopatología de la Enfermedad de Ojo Seco al tener una función dual en la superficie ocular. El TRPV1 está implicado tanto en la detección, transmisión y regulación de la sensación de dolor en el ojo, como en la mediación de la respuesta inflamatoria innata. También se está estudiando el papel de TRPV1 en la calidad de la lágrima. La regulación de estos mecanismos es clave en el tratamiento y la prevención de la enfermedad de Ojo Seco.

El tivanisirán ha sido diseñado mediante la herramienta bioinformática SIRFINDER, propiedad de Sylentis y se formula en forma de colirio en solución sin conservantes (gotas oculares) para su estudio en ensayos clínicos. El tivanisirán es un medicamento en investigación para tratar los signos y los síntomas de la enfermedad de ojo seco. Debido a su mecanismo de acción, este fármaco tiene el potencial para desarrollarse para otras patologías que cursen con dolor ocular (herida en la córnea, cirugía refractiva, etc.)^{7,8,9,10}.

Sobre RNA de interferencia (RNAi)

El RNA de interferencia (RNAi) es un mecanismo celular natural que ocurre en plantas, animales y humanos. Está mediado por pequeños fragmentos de RNA de doble cadena llamados siRNAs que juegan un papel clave en la regulación génica durante el desarrollo y en la respuesta inmune frente a las infecciones virales.

La biotecnología aprovecha este proceso celular que permite el diseño racional de terapias específicas basadas en el RNAi. Los fármacos de tipo RNAi usan la maquinaria celular para silenciar genes, o más precisamente, eliminar productos genéticos llamados ARN mensajeros (RNAm), los precursores moleculares de proteínas.

Algunas enfermedades están causadas por un mal funcionamiento de las proteínas o bien por una producción excesiva de las mismas. El uso de fármacos basados en el RNAi permite disminuir o controlar de una manera muy específica la producción dichas proteínas que están involucradas en una patología.

En 2006 el Premio Nobel de Fisiología o Medicina fue concedido de forma conjunta a Andrew Z. Fire y Craig C. Mello por su descubrimiento del RNAi mediado por siRNAs. Doce años más tarde el primer fármaco basado en esta tecnología ha sido aprobado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina, poniendo de manifiesto el elevado potencial de esta tecnología en el desarrollo de fármacos.^{11,12}.

Sobre Síndrome de ojo seco

El ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular. Se trata de una patología muy heterogénea cuyo diagnóstico se realiza en base a síntomas tales como dolor, malestar ocular, sequedad, picor, sensación de cuerpo extraño o fotofobia, que son reportados por los pacientes durante las consultas médicas. Además, existen una serie de signos como la presencia de hiperemia (enrojecimiento) en la conjuntiva, la tinción corneal o algunos parámetros relacionados con la calidad de la lágrima y que son evaluables de forma objetiva por profesionales de la salud.

La Enfermedad de Ojo Seco es de tipo crónica y tiene asociada con un componente inflamatorio, pudiendo ocasionar daños en la superficie del ojo e incluso defectos en la visión. Además, también tiene un efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes al alterar la realización de actividades de la vida diaria como leer, conducir, trabajar, ver la televisión o pasar tiempo al aire libre en condiciones de luz brillante, frío o viento.

La prevalencia es del 5 al 30% en la población de 50 años o más y es más frecuente en mujeres ¹³.

Para más información:

Alfonso Ortín – Communications Director aortin@pharmamar.com Móvil: + 34609493127

Miguel Martínez-Cava – Digital Communication Manager mmartinez-cava@pharmamar.com Móvil: +34 606597464



Teléfono: +34 918466000



Inversores:

Teléfono: +34 914444500

www.sylentis.com y www.pharmamar.com

Referencias:

- ¹ Gousler, A W., et al., A Correlation Between Central Corneal Staining and Dry Eye Symptomatology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* May 2006, Vol.47, 281.
- ² Benítez-Del Castillo JM, Protocol No.: SYL1001_IV. EUDRACT No: 2016-003903-79. NCT03108664. A double-masked study of SYL1001 in patients with moderate to severe dry eye disease (DED). HELIX Study. Sylentis SAU-Pharma Mar Group. Study design available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108664>
- ³ <https://nei.nih.gov/health/dryeye/dryeye> (July, 2017)
- ⁴ Craig, J.P., et al., TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*, 2017. 15(3): p. 276-283.
- ⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03108664?term=helix&rank=5> (Febrero, 2019)
- ⁶ Bleau, A.-M., et al., Development of tivanisiran, a topical siRNA designed to treat dry eye disease. *Integrative Clinical Medicine*, 2018. 2(2)
- ⁷ Bleau, A.-M., et al., Development of tivanisiran, a topical siRNA designed to treat dry eye disease. *Integrative Clinical Medicine*, 2018. 2(2)
- ⁸ 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
- ⁹ 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
- ¹⁰ 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
- ¹¹ 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
- ¹² 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
- ¹³ Stapleton, F., et al., TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*, 2017. 15(3): p. 334-365