



Comisión Nacional del Mercado de Valores
Att. Director del Área de Mercados
C/ Edison nº4
28006 Madrid

Madrid, a 2 de octubre de 2015

De conformidad con lo previsto en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, por la presente se procede a comunicar el siguiente **HECHO RELEVANTE**:

Sylentis, S.A., Sociedad Unipersonal –filial de Zelita, S.A.- informa de los resultados obtenidos en el ensayo de fase IIb de búsqueda de dosis con bamosirán en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Todas las dosis de bamosirán disminuyeron la presión intraocular (PIO) de forma similar. El objetivo secundario del estudio de no inferioridad frente al timolol no se alcanzó para ninguna de las dosis de bamosirán en la población total del estudio. Sin embargo, la dosis de 1,125% (450 microgramos) mostró mayor eficacia en los pacientes con PIO basal igual o superior a 25 mm Hg, y fue no inferior al comparador, timolol, en este grupo de pacientes. Bamosirán mostró una muy buena tolerancia (hiperemia menor de un 8%)

Se adjunta nota de prensa que será distribuida a los medios de comunicación en la mañana de hoy.

ZELTIA, S.A.

Sylentis presenta los resultados de su ensayo de Fase II SYLTAG de búsqueda de dosis de bamosirán (SYL040012) para el tratamiento del glaucoma

- *Todas las dosis de bamosirán disminuyeron la presión intraocular (PIO) de forma similar. En aquellos pacientes con PIO basal igual o superior a 25 mm Hg, la dosis de 1,125% mostró mayor eficacia*
- *El objetivo secundario del estudio de no inferioridad frente a timolol no se alcanzó en la población total del estudio; sin embargo, bamosirán 1,125% (450 microgramos) fue no inferior al comparador en aquellos pacientes con una PIO basal igual o superior a 25 mmHg*
- *Bamosirán demostró muy buena tolerancia, mientras que los efectos adversos se registraron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con timolol*

Madrid, 2 de octubre 2015: Sylentis, empresa farmacéutica del Grupo Zeltia (MC: ZEL), pionera en la investigación y desarrollo de nuevos fármacos basados en la tecnología del silenciamiento génico mediante ARN de interferencia (RNAi), presenta los resultados del ensayo de fase IIb de búsqueda de dosis con bamosirán en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. El ensayo SYLTAG, que incluye 184 pacientes con una PIO basal igual o superior a 23 mm Hg, evaluaba la eficacia y tolerancia de cuatro dosis 0,375% (150 microgramos); 0,75% (300 microgramos); 1,125% (450 microgramos) y 1,5% (600 microgramos) administradas una vez al día durante 28 días. El grupo comparador se trató con timolol (0,5%) administrado dos veces al día.

A los 28 días de tratamiento, se observó en los cuatro grupos tratados con bamosirán una disminución similar de la PIO. El objetivo secundario del estudio de no inferioridad frente al timolol no se alcanzó para ninguna de las dosis en la población total del estudio. Sin embargo, la dosis de 1,125% (450 microgramos) mostró mayor eficacia en los pacientes con PIO basal igual o superior a 25 mm Hg, y fue no inferior al comparador, timolol, en este grupo de pacientes. La tolerancia a bamosirán fue excelente en todos los grupos tratados con una hiperemia muy baja (menos de un 8%).

“Bamosiran ha mostrado una reducción de PIO similar en todas las dosis ensayadas en este estudio, no permitiendo identificar una dosis en la población total de este ensayo. Ésta es una característica que se observa en los estudios de dosis-respuesta de los productos basados en la tecnología del RNA de interferencia donde no es fácil encontrar la mejor dosis efectiva. Sí que hemos observado que en aquellos pacientes con PIO igual o mayor a 25 mmHg, la dosis de 1,125% proporcionó mayor eficacia que el resto de las dosis ensayadas de bamosirán y además esa misma dosis cumplió en este grupo de pacientes el objetivo secundario de no inferioridad frente al comparador”, explicó la doctora Ana Isabel Jiménez, Directora de Operaciones Ejecutivas, Sylentis, quien añadió que “estos resultados

junto con la buena tolerancia ocular que presenta bamosirán, administrado una vez al día libre de conservantes, nos ofrece la posibilidad de seguir trabajando en esta línea con el fin de obtener un producto novedoso y eficaz para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular”.

Sobre el estudio SYLTAG (NCT02250612):

- SYLTAG es un estudio de dosis-respuesta, multicéntrico, internacional, de fase II, doble enmascarado, aleatorizado, y controlado que evaluaba la eficacia y seguridad de bamosirán (SYL040012) midiendo la PIO a los 28 días de tratamiento (una gota al día en cada ojo) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, en comparación con timolol administrado dos veces al día.
- El estudio reclutó a 184 pacientes procedentes de 21 centros europeos y estadounidenses, los cuales se dividieron en cinco grupos de aproximadamente 36 pacientes cada uno para recibir cuatro dosis diferentes de bamosirán (0,375%; 0,75%, 1,125% and 1,5%) o timolol (0,5%), respectivamente.
- El objetivo del estudio ha sido determinar la dosis más efectiva para reducir la PIO, a los 14 y 28 días de tratamiento, así como la comparación de eficacia frente a timolol y la calidad de vida (a través del cuestionario *Glaucoma Quality of Life*, GQL-15).
- El ensayo también ha analizado el perfil de seguridad y tolerabilidad de los tratamientos por medio de la medición de molestias oculares, valores oftalmológicos clínicos, tolerabilidad sistémica y efectos adversos.
- Este ensayo clínico ha sido cofinanciado por el Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTI) y el Programa Operativo FEDER de Madrid 2007-2013 (IDI-20130006)

Sobre bamosirán (SYL040012)

El medicamento en investigación bamosirán (SYL040012) es una terapia basada en ARNi que se administra en forma de gotas oculares sin conservantes que selectivamente inhibe la producción del receptor adrenérgico β_2 , que está directamente involucrado en la PIOⁱ regulando la producción y el drenaje del humor acuoso. Bamosirán es un ARN de doble cadena de pequeño tamaño (siRNA) que actúa mediante un mecanismo de acción novedoso y altamente selectivo. Los estudios preclínicos de bamosirán han demostrado ser superior en comparación con otros fármacos como dorzolamide y Xalatan (latanoprost) en la prevención del incremento de la PIO en un modelo animal específicoⁱⁱ.

Sobre ARN de interferencia (ARNi)

ARN de interferencia es un proceso celular que ocurre de manera natural y que normaliza la expresión de ciertos genes que regula el desarrollo y la defensa innata de animales y plantas. Este proceso se utiliza en biotecnologíaⁱⁱⁱ para silenciar ARN mensajeros que codifican la proteína causante de la enfermedad. La aplicación terapéutica del ARNi^{iv} está en auge^v dada la especificidad de silenciamiento de genes para una proteína particular en un determinado tejido y la falta 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.

Sobre el glaucoma de ángulo abierto

El glaucoma es una de las principales causas de ceguera irreversible en el mundo que se caracteriza por una progresiva pérdida de la visión causada por un daño en el nervio óptico, lo que habitualmente se asocia con la PIO elevada^{vi}. En 2020 se estima que más de 80 millones de personas en el mundo padecerán glaucoma y que entre 6 y 8 millones perderán la visión^{vii}. El glaucoma de ángulo abierto primario es el más prevalente, padeciéndolo aproximadamente dos tercios de todos los casos de glaucoma. Aunque entre los factores de riesgo se incluye la historia de la PIO y la edad, muchos pacientes con glaucoma de ángulo abierto primario tienen un componente genético^{viii}. La base del tratamiento del glaucoma consiste en reducir la PIO para prevenir la pérdida progresiva de la visión; sin embargo, es necesario un enfoque más específico y de mayor duración para mejorar el manejo de estos pacientes e incrementar la eficacia terapéutica. Las nuevas terapias ARNi para tratar el glaucoma pueden ayudar a los pacientes a hacer frente a los retos a los que se enfrentan en relación con el cumplimiento del tratamiento.

Sobre Sylentis

Sylentis, una compañía del Grupo Zeltia (Bolsa de Madrid: ZEL), es una empresa farmacéutica que desarrolla terapias innovadoras a partir de tecnologías de silenciamiento génico o ARN de interferencia. La Compañía utiliza para el desarrollo de sus compuestos su propia plataforma de ARNi innovadora llamada SIRFINDER[®]. Esta tecnología permite la búsqueda optimizada de ARN cortos de interferencia (siRNAs) que se dirigen específicamente al gen causante de una enfermedad. Sylentis ha desarrollado un nuevo enfoque que convierte de manera eficaz estos siRNAs en terapias basadas en ARN de interferencia que pueden utilizarse para tratar enfermedades. En la actualidad cuenta con un robusto programa en oftalmología con dos candidatos en estudios clínicos de fase II para glaucoma (bamosirán) y dolor ocular (SYL1001). También hay otros fármacos de ARN de interferencia en investigación en fase de descubrimiento y preclínica para tratar otras enfermedades oculares, enfermedades inflamatorias y alteraciones del sistema nervioso central (SNC). Para obtener más información, por favor 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:

Comunicación:

Carolina Pola – Directora de Comunicación (+34 608 93 36 77)

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

Inversores:

Teléfono: +34 914444500

Para más información, visite nuestra web: www.sylentis.com y www.zeltia.com

ⁱ <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2177563>

ⁱⁱ <http://www.nature.com/mt/journal/v22/n1/full/mt2013216a.html>

ⁱⁱⁱ <http://www.nature.com.ezproxy.med.nyu.edu/nature/journal/v391/n6669/full/391806a0.html>

^{iv} <http://genesdev.cshlp.org.ezproxy.med.nyu.edu/content/15/2/188>

^v <http://www.nature.com.ezproxy.med.nyu.edu/nrg/journal/v12/n5/full/nrg2968.html#B1>

^{vi} [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61423-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61423-7/abstract)

^{vii} <http://www.nature.com/nrd/journal/v11/n7/full/nrd3745.html>

^{viii} <http://www.nature.com/eye/journal/v25/n5/full/eye201197a.html>