

Barcelona, 13 de septiembre de 2010

HECHO RELEVANTE

ALMIRALL ANUNCIA RESULTADOS POSITIVOS DE UN ESTUDIO DE FASE III CON LA LINACLOTIDA, UN NOVEDOSO COMPUESTO GASTROINTESTINAL

Por la presente comunicamos a Vds. para su difusión pública, que Almirall, S.A., anuncia resultados preliminares positivos de un estudio clínico de fase III en el que se evalúa la eficacia y seguridad de la administración una vez al día de linaclotida en pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E).

En este estudio se alcanzaron las variables principales requeridas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), siendo estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en los pacientes tratados con linaclotida durante un periodo de tres meses. También se alcanzaron las variables secundarias principales y los resultados de seguridad fueron consistentes con los observados en los estudios clínicos previos.

El síndrome del intestino irritable es una enfermedad que afecta gravemente a la calidad de vida de los pacientes y la linaclotida es un tratamiento específico desarrollado para el alivio de los síntomas de esta afección.

En 2009, Almirall adquirió de Ironwood Pharmaceuticals, Inc. los derechos comerciales de la linaclotida en todos los países de la Unión Europea, más Rusia, países de la CEI (comunidad de estados independientes – ex repúblicas soviéticas), Suiza, Noruega y Turquía, así como otros países de la antigua Yugoslavia.

Este estudio forma parte del programa de fase III que investiga el efecto del tratamiento con la linaclotida en pacientes con SII-E. Se espera que los resultados preliminares del segundo estudio de fase III estén disponibles en el 4º trimestre de 2010.

Adjuntamos, la Nota de Prensa que contiene el detalle de lo anteriormente descrito.

Atentamente,

Jordi Molina
Departamento de Relación con Inversores
inversores@almirall.com

Almirall y Ironwood anuncian resultados positivos de un ensayo clínico de fase 3 con la linaclotida en pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento

- Los resultados preliminares del estudio de fase 3 con linaclotida muestran que se han alcanzado las variables de eficacia primarias y secundarias principales
- El síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) es una enfermedad incapacitante que afecta a la calidad de vida de los pacientes

Barcelona y Cambridge (Massachussets) 13 de septiembre de 2010 - Almirall, S.A. (ALM:MC) y Ironwood Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: IRWD) han anunciado hoy resultados preliminares positivos de un ensayo clínico de fase 3 en el que se evalúa la eficacia y seguridad de la administración una vez al día de linaclotida 266 mcg en pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento.

En este estudio se alcanzaron las variables principales requeridas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), siendo estadísticamente significativa y clínicamente relevante la respuesta de las variables de dolor / molestias abdominales y el grado de alivio del SII en los pacientes tratados con linaclotida respecto a placebo, durante el periodo de tres meses de duración del estudio. También se alcanzaron las variables secundarias principales (frecuencia de deposiciones, consistencia de las heces, esfuerzo defecatorio y distensión abdominal). Los resultados de seguridad fueron consistentes con los observados en los ensayos clínicos previos con linaclotida, siendo la diarrea el efecto secundario más común.

«El síndrome del intestino irritable es una enfermedad que afecta gravemente a la calidad de vida de los pacientes. La linaclotida es un tratamiento específico desarrollado para el alivio de los síntomas de esta afección», comenta Per Olof Andersson, Director Ejecutivo de I + D de Almirall. «Estos resultados son muy prometedores y creemos que la linaclotida será un tratamiento valioso en un área en la que todavía hay muchas necesidades no cubiertas. En el último trimestre de 2010, esperamos los resultados del segundo estudio de fase 3 que está llevando a cabo nuestro socio Ironwood».

«Los resultados positivos de este ensayo de fase 3, junto con los resultados positivos reportados en anteriores estudios con linaclotida, confirman nuestro convencimiento en el potencial de este fármaco para aliviar el dolor abdominal y los síntomas intestinales, ofreciendo un tratamiento prometedor para las personas que sufren estos trastornos gastrointestinales crónicos», dice Peter Hecht, Consejero Delegado de Ironwood.

Este estudio -LIN-MD-31-, llevado a cabo en Norteamérica por Ironwood Pharmaceuticals, Inc. junto con su socio Forest Laboratories Inc. de EEUU, fue diseñado para apoyar el registro de este medicamento tanto en Europa como en EEUU. Por su parte, en otro comunicado de prensa, Ironwood y Forest anuncian resultados preliminares positivos de las variables principales de acuerdo con los requerimientos de las autoridades estadounidenses.

Este estudio forma parte del programa de fase 3 que investiga el efecto del tratamiento con linaclotida en pacientes con SII-E. Las compañías esperan que los resultados preliminares del segundo estudio de fase 3 estén disponibles en el 4º trimestre de 2010, tras lo cual se determinarán las fechas de presentación del registro en Europa.

Ironwood concedió a Almirall la licencia para el desarrollo y la comercialización de la linaclotida en Europa, en mayo de 2009. Las compañías esperan presentar los resultados detallados de los estudios en próximos congresos científicos.

Ensayo de fase 3 LIN-MD-31

Resultados de las variables principales de eficacia

El LIN-MD-31 es un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo que se llevó a cabo en 803 pacientes que cumplían los criterios Roma II modificados para el SII-E. El ensayo incluía un periodo basal de dos semanas previo al tratamiento y un periodo de 12 semanas de tratamiento en el que los pacientes recibían una dosis de 266 mcg de linaclotida o placebo, seguido de un periodo aleatorio de retirada de cuatro semanas. Durante el periodo basal, la puntuación de dolor media fue de 5,6 (en una escala de 0–10 en la que 0 es sin dolor abdominal y 10 es dolor abdominal muy severo) con un 88 por ciento de pacientes que sufría dolor abdominal diariamente. Los resultados de los criterios de valoración principales se detallan a continuación:

1. Pacientes que respondieron en dolor / molestias abdominales a las 12 semanas

Una mayor proporción de pacientes tratados con linaclotida respondió al tratamiento versus los que recibieron placebo (55 por ciento respecto al 42 por ciento, respectivamente, $p=0,0002$). Dichos pacientes debían obtener una mejora del 30% o más respecto a la media de dolor o de molestias abdominales durante, al menos, 6 de las 12 semanas de tratamiento, sin que ninguna de estas variables empeorase respecto a los valores basales en esa misma semana.

2. Pacientes que respondieron en el grado de alivio del SII a las 12 semanas

Una mayor proporción de pacientes tratados con linaclotida respondió al grado de alivio de los síntomas de SII comparados con los que recibieron placebo (37 por ciento respecto al 18 por ciento, respectivamente, $p<0,0001$). Dichos pacientes contestaron a las preguntas sobre estos síntomas “*considerablemente aliviados*” o “*completamente aliviados*” durante, al menos, 6 de las 12 semanas de tratamiento.

Todas las variables secundarias principales en el estudio LIN MD 31 (frecuencia de las deposiciones, consistencia de las heces, esfuerzo defecatorio y distensión abdominal) fueron estadísticamente significativas ($p<0,0001$) para la linaclotida frente al placebo. No hubo evidencias de empeoramiento en los síntomas abdominales o intestinales durante el período aleatorio de retirada del fármaco.

Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con linaclotida comparados con los pacientes que recibieron placebo fueron diarrea (19 por ciento vs 4 por ciento), flatulencia (5 por ciento vs 2 por ciento), dolor abdominal (5 por ciento vs 3 por ciento) y cefaleas (5 por ciento vs 4 por ciento). Los ratios generales de discontinuación debido a eventos adversos fueron del 8 por ciento en el grupo tratado con linaclotida respecto al 3 por ciento en el grupo de placebo.

Acerca de Almirall

Almirall es una compañía farmacéutica internacional basada en la innovación y comprometida con la salud. Con sede central en Barcelona (España), investiga, desarrolla, fabrica y comercializa fármacos de I+D propia y de licencia con el propósito de mejorar la salud y el bienestar de las personas. Las áreas terapéuticas en las que concentra sus recursos de investigación están relacionadas con el tratamiento de la esclerosis múltiple, asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis reumatoide, psoriasis y dermatología en general. Actualmente, los fármacos de Almirall están presentes en más de 70 países, con presencia directa en Europa y América Latina a través de 12 filiales. Más información en www.almirall.com

Acerca de Ironwood Pharmaceuticals

Ironwood Pharmaceuticals (NASDAQ: IRWD) es una compañía farmacéutica emprendedora que se dedica a la ciencia y al arte de la elaboración de medicamentos. La linaclotida, el agonista GC-C de Ironwood, está siendo evaluada en un amplio programa de confirmación de fase 3 para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) y estreñimiento crónico. Ironwood también cuenta con una creciente cartera de otros fármacos candidatos en las etapas iniciales de desarrollo. La sede de Ironwood se encuentra en Cambridge, Mass. Si desea saber más acerca de Ironwood Pharmaceuticals, visite su página web www.ironwoodpharma.com.

Contactos:

Almirall

Ketchum Pleon

Carolina Rodríguez-Solano - +34 917883200

Carolina.Rodriguez@ketchumpleon.com

Acerca de linaclotida

La linaclotida, medicamento en fase de desarrollo, es un agonista del receptor de la guanilato ciclasa tipo C (GC-C) que se encuentra en la superficie luminal del intestino. En modelos preclínicos, la linaclotida ha demostrado reducir el dolor visceral, aumentar la secreción de fluidos y acelerar el tránsito intestinal. Los efectos sobre la secreción y el tránsito están mediados a través del guanosín monofosfato cíclico (cGMP), que también se cree que modula la actividad sensitiva local para reducir el dolor. La linaclotida es un péptido que se administra por vía oral y que actúa localmente en el intestino sin exposición sistémica medible a dosis terapéuticas y que está pensado para su administración una vez al día. La linaclotida está en desarrollo clínico de fase 3 para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) y el estreñimiento crónico. Una patente publicada de composición de materia para linaclotida ofrece protección hasta el año 2025.

Ironwood y Forest están desarrollando y co-promocionarán la linaclotida conjuntamente en los Estados Unidos. Asimismo, Ironwood ha otorgado la licencia de linaclotida a Almirall, S.A. para su desarrollo y comercialización en Europa y a Astellas Pharma Inc. para su desarrollo y comercialización en Japón, Indonesia, Corea, Filipinas, Taiwan y Tailandia.

Acerca del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E)

El síndrome del intestino irritable (SII), es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por un complejo de síntomas de dolor abdominal asociado a hábitos intestinales alterados. Da lugar a una importante reducción de la calidad de vida acompañada de considerables consecuencias socioeconómicas y psicológicas,³⁻⁶ y representa una proporción importante de los casos de trastornos gastrointestinales que se atienden tanto en atención primaria como en atención secundaria⁷. La prevalencia global es del 11,5% (6,2–12%); con un 9,6% de casos que presentan síntomas habituales y un 4,8% que ha sido diagnosticado formalmente⁸.

En la actualidad hay pocos tratamientos comercializados para hacer frente a este trastorno y existe una elevada tasa de insatisfacción con los tratamientos disponibles. Los pacientes que padecen de síndrome del intestino irritable con estreñimiento pueden verse afectados tanto física como psicológica, social y económicamente.

Acerca de los ensayos de fase IIb anteriores

Los resultados comunicados en esta nota de prensa son consistentes con los de un estudio de fase 2b en el que se evaluó la seguridad y eficacia de linaclotida en 420 pacientes con

síndrome del intestino irritable con estreñimiento. El análisis de los datos indicó que la administración oral una vez al día de linaclotida, en un amplio rango de dosis, reduce significativamente el dolor abdominal y mejora significativamente los síntomas de estreñimiento en pacientes con SII-E a lo largo del periodo de estudio de 12 semanas. Estos resultados se presentaron en la 16ª Semana Europea de Gastroenterología en octubre de 2008.

Si desea más información, consulte la nota de prensa de Ironwood del 4 de marzo de 2008.

- ¹. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, et al. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1732–41.
- ². Longstreth GF. Irritable Bowel Syndrome — a multibillion dollar problem. *Gastroenterology* 1995; 109: 2029–31.
- ³. Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW 3, Taub E. Impact of Irritable Bowel Syndrome on quality of life. *Digestive Dis Sci* 1996; 41: 2248–53.
- ⁴. Jones RH. Clinical economics review — gastrointestinal disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 233–9.
- ⁵. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics and referral. *Gut* 2000; 46: 77–8.
- ⁶. P. S. Hungin et al - The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40 000 subjects - *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 643–650