

Barcelona, 21 de septiembre de 2012

HECHO RELEVANTE

Linaclotida : recomendación positiva en Europa para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E)

Por la presente comunicamos a Vds. para su difusión pública, que el Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha emitido una opinión favorable para la aprobación de Constella[®] (linaclotida) en todos los estados miembros de la Unión Europea como tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E).

La Comisión Europea generalmente sigue las recomendaciones del CHMP y comunica su decisión final en un periodo de 3 meses tras la recomendación del CHMP. La decisión será aplicable a los 27 estados miembros de la UE además de Islandia y Noruega.

Almirall posee los derechos comerciales exclusivos de linaclotida en Europa.

Adjuntamos copia de la nota de prensa publicada hoy para más información.

Atentamente,
Jordi Molina
Relación con Inversores y Comunicación Corporativa
inversores@almirall.com

Linaclotida recibe la opinión positiva del CHMP para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E)

- **Linaclotida es una opción terapéutica primera de su clase para el tratamiento del síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E) de moderado a severo en pacientes adultos**
- **En dos estudios pivotaes de fase III, que evaluaron su eficacia y su seguridad en el SII-E en adultos, mostraron que linaclotida mejoraba el dolor y las molestias abdominales y aliviaba, de forma significativa, los demás síntomas de SII-E ^{i,ii}**
- **Almirall posee los derechos comerciales exclusivos de linaclotida en Europa**

Barcelona, España, y Cambridge, Massachusetts, EE.UU., 21 de septiembre de 2012 – Almirall, S.A. (ALM:MC) e Ironwood Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: IRWD) han anunciado que el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) ha emitido una opinión positiva en la que recomienda la aprobación de la comercialización de Constella[®] (linaclotida 290 microgramos) para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) de moderado a severo en adultos.

La opinión positiva del CHMP es una recomendación a la Comisión Europea (CE) y uno de los últimos pasos en la revisión de una solicitud de autorización de comercialización. La Comisión Europea sigue por lo general las recomendaciones del CHMP. Una vez aprobado, se comercializará bajo la marca Constella[®].

“Los pacientes con SII-E sufren diversos síntomas gastrointestinales muy incómodos, para los que a día de hoy hay muy pocos tratamientos disponibles” comenta Bertil Lindmark, Director Científico Ejecutivo de Almirall. “Con linaclotida, los médicos tendrán uno de los primeros tratamientos diseñados específicamente para esta enfermedad, con probada eficacia y tolerabilidad a lo largo del tiempo. En Almirall, estamos muy satisfechos con este primer tratamiento para el SII-E cuya aprobación recomienda el CHMP y confiamos en los beneficios que linaclotida podrá aportar”.

Esta recomendación positiva se basa en la eficacia y seguridad de linaclotida, evaluada en dos estudios clínicos de fase III, doble ciego y controlados con placebo. En estos ensayos clínicos han participado aproximadamente 1.600 pacientes adultos, de los que más de 800 han sido tratados con linaclotida 290 mcg. En ambos ensayos, el tratamiento con linaclotida dio lugar a una mejora de los síntomas estadísticamente significativa tanto en el dolor y las molestias abdominales y el grado de alivio de los síntomas de SII (criterios de valoración co-principales), como en la frecuencia de las deposiciones espontáneas, en la consistencia de las heces y en la gravedad de los esfuerzos de defecación e hinchazón (criterios de valoración secundarios). Estas mejoras se mantuvieron durante todo el período del tratamiento (12 y 26 semanas). La incidencia de acontecimientos adversos fue similar en ambos estudios, siendo la diarrea el acontecimiento adverso más frecuente en los pacientes tratados con linaclotida.^{1,2}

“Esta opinión positiva es un paso significativo para ayudar a pacientes adultos con alta sintomatología, muchos de los cuales están buscando nuevas opciones de tratamiento” ha afirmado el Dr. Mark Currie, Vicepresidente Senior y Director Científico Ejecutivo de Ironwood. “El descubrimiento de linaclotida por parte de los científicos de Ironwood y el trabajo que hemos

realizado para llegar a los pacientes de Europa con nuestro socio Almirall han sido el fruto de un esfuerzo conjunto con el objetivo de ayudar a esta población de pacientes con necesidades por atender”.

Almirall posee los derechos comerciales exclusivos de linaclotida en Europa.

Contacto Medios

Ketchum Pleon
Carolina Rodríguez-Solano – 917883200
Carolina.Rodriguez@ketchumpleon.com

Contacto Relación con Inversores

Almirall
Jordi Molina – 93 2913087
jordi.molina@almirall.com

Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Contacto Medios: Lisa Buffington, 617.374.5103, lbuffington@ironwoodpharma.com

Relación con Inversores: Meredith Kaya, 617.374.5082, mkaya@ironwoodpharma.com

Linaclotida (Constella®)

Linaclotida es un agonista de la guanilato ciclasa C (AGCC) que se presenta en forma de cápsulas orales para la administración una vez al día en el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento.

Se une a la guanilato ciclasa C en la zona del intestino, sin alcanzar unas concentraciones en plasma apreciables, lo que da lugar a un aumento en las concentraciones intracelulares y extracelulares de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Se cree que los aumentos en el GMPc intracelular estimulan la secreción de fluido intestinal y aceleran el tránsito intestinal, lo que da lugar a una mayor frecuencia de las deposiciones. Se cree que los aumentos en el GMPc extracelular reducen la actividad de los nervios sensibles al dolor, lo que se piensa que causa una reducción en el dolor intestinal, de acuerdo con modelos no clínicos.

Constella® es una marca perteneciente a Ironwood Pharmaceuticals, Inc. y su uso en Europa está pendiente de aprobación por parte de la Comisión Europea.

Síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E)

El SII-E se define como un trastorno funcional del intestino en el que el dolor o molestias abdominales se asocian a la defecación o a un cambio en los hábitos intestinales, o bien a características de la defecación³. El SII-E es uno de los cuatro subtipos clínicamente distintos de síndrome del intestino irritable. Se cree que un tercio de los pacientes con SII tienen SII-Eⁱⁱⁱ y padecen de forma crónica tanto dolor abdominal como estreñimiento.

Los Criterios Diagnósticos de Roma III para los Trastornos Funcionales Gastrointestinales incluyen el criterio del diagnóstico del SII³ como:

- Dolor o molestias abdominales recurrentes al menos tres días al mes, en los últimos tres meses, con la aparición de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico, asociados a dos o más de los siguientes:
 - ✓ mejora con la defecación
 - ✓ aparición asociada a un cambio en la frecuencia de las deposiciones
 - ✓ aparición asociada a un cambio en la forma (o en el aspecto) de las deposiciones

La prevalencia estimada del SII en un 10-15% de la población europea lo equipara a otras patologías como la migraña (12%) y el asma (11%).^{iv} El SII puede tener un impacto negativo en la vida cotidiana, con consecuencias socio-económicas y psicológicas considerables, y representa un porcentaje importante del trabajo en el área gastrointestinal tanto en atención primaria como en atención especializada. Debido a la naturaleza compleja y diversa de esta patología, no existe una cura para el SII y las opciones terapéuticas son mínimas.^v

Almirall es una compañía farmacéutica internacional basada en la innovación y comprometida con la salud. Con sede central en Barcelona (España). Almirall investiga, desarrolla, produce 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 son respiratorio, gastrointestinal, dermatología y dolor. Los fármacos de Almirall están presentes en más de 70 países de los cinco continentes. Cuenta con presencia directa en Europa, México y Canadá a través de 13 filiales.

Para más información, visite el web: www.almirall.com

Ironwood Pharmaceuticals

Ironwood Pharmaceuticals (NASDAQ: IRWD) es una compañía farmacéutica emprendedora, dedicada a la ciencia y el arte de producir fármacos a gran escala. Ironwood está situada en Cambridge, Massachusetts, EE.UU. Para saber más, visite la página web: www.ironwoodpharma.com.

Bibliografía

ⁱ E.M. Quigley, A.J. Lembo, C. Diaz, et al. Significant improvements in abdominal pain and bowel symptoms in a phase 3 trial of linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation (IBS-c): A european perspective. *Gut* 2011; 60 (Suppl 3) A80.

ⁱⁱ A.J. Lembo, J. Fortea, C. Diaz, et al. 26-Week Efficacy and safety of once-daily oral linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: a european perspective. *Gut* 2011; 60 (Suppl 3) A41.

ⁱⁱⁱ American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 Suppl 1:S1-35

^{iv} 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.

^v Camilleri M, Chang L. - Challenges to the therapeutic pipeline for irritable bowel syndrome: end points and regulatory hurdles. *Gastroenterology* 2008;135:1877–1891