

Barcelona, 1 de noviembre de 2010

## **HECHO RELEVANTE**

### **ALMIRALL ANUNCIA RESULTADOS POSITIVOS DEL SEGUNDO ESTUDIO DE FASE III CON LINACLOTIDA, UN NOVEDOSO COMPUESTO GASTROINTESTINAL**

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

Los resultados de este segundo estudio de fase III con linaclotida demuestran que se han alcanzado todas las variables principales y secundarias de eficacia requeridas por la Agencia Europea de Medicamentos. Los resultados de seguridad fueron asimismo consistentes con los observados en estudios clínicos previos.

Almirall prevé presentar el dossier de registro de linaclotida en Europa en el segundo semestre de 2011.

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.

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

Atentamente,

Jordi Molina  
Departamento de Relación con Inversores  
[inversores@almirall.com](mailto:inversores@almirall.com)

## **Almirall y Ironwood anuncian resultados positivos del segundo ensayo clínico de Fase III de linaclotida en pacientes con síndrome del intestino irritable y estreñimiento**

- **Los resultados del segundo ensayo clínico de Fase III con linaclotida demuestran que se alcanzaron las dos variables principales y todas las secundarias de eficacia**
- **Almirall prevé presentar el dossier de registro en Europa en el segundo semestre de 2011**

**Barcelona y Cambridge, Mass., 1 de noviembre de 2010.-** Almirall, S.A. (ALM:MC) y Ironwood Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: IRWD) han anunciado resultados positivos un ensayo clínico pivotal de Fase III de 26 semanas de duración, en los que se evaluó la eficacia y seguridad de la linaclotida 266 mcg administrada una vez al día en pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E).

En este estudio, se alcanzaron ambas variables principales requeridas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), siendo estadísticamente significativa la respuesta en los pacientes tratados con linaclotida tanto en el dolor o molestias abdominales ( $p < 0,0001$ ) como en el grado de alivio de los síntomas del síndrome del intestino irritable ( $p < 0,0001$ ) durante las 12 primeras semanas. También se alcanzó una mejora significativa en todas las variables secundarias de eficacia ( $p < 0,0001$ ), incluyendo dolor o molestias abdominales y grado de alivio del síndrome del intestino irritable a las 26 semanas y la frecuencia de las deposiciones, consistencia de las mismas, esfuerzo defecatorio y distensión abdominal a las 12 semanas. La incidencia de efectos adversos fue similar a la observada en el anterior estudio de Fase III de linaclotida en pacientes con SII-E, siendo la diarrea el más frecuente en los pacientes tratados con este medicamento.

*"Estos excelentes resultados representan un hito significativo en nuestro programa de ensayos clínicos pivotaes de Fase III con linaclotida, desarrollado específicamente para proporcionar alivio prolongado de los síntomas del síndrome del intestino irritable con estreñimiento, un área en la que existen todavía muchas necesidades no cubiertas",* señaló Per Olof Andersson, Director Ejecutivo de I+D de Almirall.

*"Linaclotida sigue demostrando una mejora significativa de los síntomas del dolor abdominal y estreñimiento. Los resultados de esta Fase III muestran que los pacientes con SII-E experimentaron una mejora sostenida de sus síntomas a lo largo de 26 semanas",* dijo Mark Currie Ph.D, Director Científico Ejecutivo de Ironwood. *"Esperamos tener la oportunidad de ofrecer este prometedor tratamiento a los millones de pacientes que sufren de SII-E en el mundo".*

El estudio MCP-103-302, que se llevó a cabo en Norteamérica de forma conjunta por Ironwood y su socio estadounidense Forest Laboratories, Inc., se diseñó para apoyar la solicitud de autorización de linaclotida en Europa y en EEUU. En otro comunicado de prensa, Ironwood y Forest han anunciado hoy resultados positivos de este ensayo de acuerdo con los requerimientos de las autoridades estadounidenses. Éste es el segundo de los dos ensayos pivotaes de Fase III para evaluar el efecto del tratamiento con linaclotida en pacientes con síndrome de intestino irritable con estreñimiento. Los resultados del primer ensayo se comunicaron en septiembre de este mismo año.

Ironwood concedió a Almirall la licencia para el desarrollo y comercialización de la linaclotida en Europa. La presentación de la solicitud de registro en Europa tendrá lugar en el segundo semestre del 2011. Ambas compañías esperan presentar los resultados detallados de los dos estudios de Fase III en un próximo congreso científico.

## **Estudio MCP-103-302 de Fase III**

### **Resultados de las variables principales de eficacia**

El MCP-103-302 es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluye 805 pacientes que cumplían los criterios Roma II modificados para el síndrome del intestino irritable con estreñimiento. El ensayo incluía un periodo basal de dos semanas previo al tratamiento y un período de 26 semanas en el que los pacientes recibían una dosis diaria de 266 mcg de linaclotida o placebo. Durante el periodo basal previo al tratamiento, la media de la puntuación de dolor abdominal fue de 5,6% (en un escala de 0-10, en la que 0 indica ausencia de dolor y 10 dolor abdominal intenso) con un 87% de pacientes con dolor abdominal diario. Los resultados de las variables principales de eficacia se detallan a continuación:

#### **1. Dolor o molestias abdominales a las 12 semanas**

Una mayor proporción de pacientes tratados con linaclotida en comparación con los que recibieron placebo (54,1% frente a 38,5%,  $p < 0,0001$ ), presentaron una mejora respecto a los valores basales del 30% o más, en la media de dolor o molestias abdominales, en al menos 6 de las primeras 12 semanas de tratamiento, sin que ninguna de esas puntuaciones empeorara respecto a las basales en dicha semana.

#### **2. Grado de alivio del SII a las 12 semanas**

Una mayor proporción de pacientes tratados con linaclotida en comparación con los que recibieron placebo (39,4% frente a 16,6%,  $p < 0,0001$ ) respondió a la pregunta sobre estos síntomas “considerablemente aliviado” o “completamente aliviado”, durante al menos 6 de las 12 primeras semanas de tratamiento.

### **Principales variables secundarias de eficacia**

Todas las variables secundarias de eficacia evaluadas en el estudio MCP-103-302 fueron estadísticamente significativas para los pacientes tratados con linaclotida frente a placebo: dolor y molestias abdominales a las 26 semanas (53,6% frente a 36,0%), grado de alivio del SII a las 26 semanas (37,2% frente a 16,9%), frecuencia de las deposiciones, consistencia de las mismas, esfuerzo defecatorio y distensión abdominal a las doce semanas (todas ellas  $p < 0,0001$ ).

### **Efectos secundarios**

Los efectos secundarios más frecuentes en pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento tratados con linaclotida en comparación con los pacientes que recibieron placebo fueron diarrea (19,7% frente a 2,5%), dolor abdominal (4,5% frente a 4,0%), flatulencia (3,7% frente a 2,2%), gastroenteritis viral (3,7% frente a 2,2%) y cefaleas (3,2% frente a 2,7%). La tasa global de discontinuación del tratamiento debido a efectos secundarios fue del 10,2% para el grupo tratado con linaclotida y del 2,5% para placebo, siendo la diarrea la causa más frecuente en los pacientes tratados con linaclotida (4,5% frente a 0,2%).

### **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.

Para más información, por favor visite la página web en: [www.almirall.com](http://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 III 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](http://www.ironwoodpharma.com).

*Fuente: Almirall, S.A. y Ironwood Pharmaceuticals, Inc.*

#### **Contacto en Ironwood :**

Susan Brady  
Corporate Communications  
617.621.8304  
[sbrady@ironwoodpharma.com](mailto:sbrady@ironwoodpharma.com)

#### **Contacto en Almirall (periodistas):**

Ketchum/SEIS  
Ana González  
[ana.gonzalez@ketchum.com](mailto:ana.gonzalez@ketchum.com)  
Tel.: + 34 91 788 32 00

#### **Relación con inversores y analistas**

Jordi Molina  
+34 93 291 3087  
[jordi.molina@almirall.com](mailto:jordi.molina@almirall.com)

#### **Linaclotida**

La linaclotida, un medicamento *first-in-class*, 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 de los nervios locales 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 se administra una vez al día. La linaclotida está en fase de desarrollo clínico para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) y el estreñimiento crónico. Una patente publicada de composición de materia para la linaclotida ofrece protección hasta el año 2025.

Ironwood y Forest están desarrollando y promocionando la linaclotida conjuntamente en los Estados Unidos. Asimismo, Ironwood ha otorgado la licencia de la linaclotida a Almirall 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.

#### **Síndrome del intestino irritable (SII)**

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por un complejo de síntomas de dolor abdominal asociados a hábitos intestinales alterados. Da lugar a una importante reducción de la calidad de vida acompañada de considerables consecuencias socio-económicas y psicológicas,<sup>1-4</sup> y representa una proporción importante de los casos de trastornos gastrointestinales que se atienden en atención primaria y secundaria<sup>5</sup>. En base a un estudio realizado a gran escala, la prevalencia global estimada del SII en Europa es del 11,5%, y el 16% de estos pacientes padece principalmente la forma de estreñimiento, predominante en este trastorno<sup>6</sup>.

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

### **Estudios de fase III anteriores**

Los resultados comunicados en esta nota son coherentes con los de un estudio anterior de Fase III en el que se evaluó la seguridad y eficacia de la linaclotida. En septiembre de 2010 se comunicaron los resultados preliminares de dicho ensayo clínico, en el que participaron 803 pacientes y que evaluó la eficacia y seguridad de la administración de una dosis de 266 mcg una vez al día en pacientes con SII-E<sup>i</sup>.

### **Referencias:**

- <sup>1</sup>. Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, et al. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1732–41.
  - <sup>2</sup>. Longstreth GF. Irritable Bowel Syndrome — a multibillion dollar problem. *Gastroenterology* 1995; 109: 2029–31.
  - <sup>3</sup>. Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW III, Taub E. Impact of Irritable Bowel Syndrome on quality of life. *Digestive Dis Sci* 1996; 41: 2248–53.
  - <sup>4</sup>. Jones RH. Clinical economics review — gastrointestinal disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 233–9.
  - <sup>5</sup>. Thompson WG, Heaton KW, Smyth GT, Smyth C. Irritable bowel syndrome in general practice: prevalence, characteristics and referral. *Gut* 2000; 46: 77–8.
  - <sup>6</sup>. 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.
  - <sup>7</sup>. Almirall and Ironwood announce positive results from a phase 3 trial with linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation 14<sup>th</sup> September 2010 - [http://www.almirall.com/webcorp2/cda/comunicacion\\_detalle\\_noticia.jsp?id=1409](http://www.almirall.com/webcorp2/cda/comunicacion_detalle_noticia.jsp?id=1409)
-