

Barcelona, 24 de octubre de 2011

## **HECHO RELEVANTE**

### **ALMIRALL PRESENTA DATOS COMPLETOS DE FASE III DE LINACLOTIDA EN LA SEMANA EUROPEA DE LA GASTROENTEROLOGÍA (UEGW)**

Por la presente comunicamos a Vds. para su difusión pública que, Almirall, S.A. (ALM.MC) ha anunciado hoy que los resultados completos de dos ensayos clínicos pivotaes de fase III, en los que se evalúa la eficacia y la seguridad de la linaclotida 290 mcg una vez al día en pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E), se presentan en la 19ª Semana Europea de Gastroenterología (UEGW).

Linaclotida es un agonista del receptor de guanilato ciclasa (GC-C), indicada para el tratamiento del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) y los resultados demuestran que mejora significativamente el dolor y las molestias abdominales, alivia los síntomas del SII-E, muestra un perfil de seguridad favorable y se asocia con pocas reacciones adversas y una baja propensión a interacciones con otros medicamentos.

Almirall ha presentado a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la solicitud de autorización de comercialización de la linaclotida para el tratamiento del SII-E en septiembre de 2011. Este compuesto se comercializaría en Europa bajo la marca Constella®.

Almirall adquirió de Ironwood los derechos de desarrollo y comercialización de linaclotida en Europa.

Para su información, adjuntamos copia de la nota de prensa emitida hoy.

Atentamente,

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

## **Linaclotida proporciona alivio a largo plazo de los síntomas del síndrome de intestino irritable con estreñimiento<sup>i</sup>**

- **Los resultados completos de dos ensayos de fase III de linaclotida, en los que participaron más de 1.600 pacientes con síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E), se presentan en la Semana Europea de Gastroenterología (UEGW) que se celebra en Estocolmo**
- **La linaclotida demostró una mejora significativa en dolor/molestias abdominales y en el grado de alivio así como en la calidad de vida<sup>ii,iii</sup>**
- **La prevalencia estimada del SII es del 10-15% en la población europea lo que la sitúa en línea con enfermedades como la migraña (12%) y el asma (11%)<sup>iv</sup>**

**Estocolmo, Suecia, 24 de octubre de 2011** — Almirall, S.A. (ALM.MC) ha anunciado hoy que los resultados completos de dos ensayos clínicos pivotaes de fase III en los que se evalúa la eficacia y seguridad de la linaclotida 290 mcg una vez al día en pacientes con SII-E se presentan en la 19ª Semana Europea de Gastroenterología (UEGW). Los resultados demuestran que la linaclotida mejora significativamente el dolor y las molestias abdominales y alivia los síntomas del SII-E.

El impacto de la linaclotida en la calidad de vida de los pacientes se midió desde el período basal antes del tratamiento hasta 12 semanas después de iniciado el mismo, utilizando el cuestionario de Calidad de Vida en el Síndrome de Intestino Irritable – (IBS-QoL en sus siglas en inglés). Los datos agrupados de los dos ensayos de fase III muestran que la linaclotida proporciona una mejoría estadísticamente significativa de la puntuación IBS-QoL global y de siete de los ocho parámetros importantes de QoL (disforia, imagen corporal, preocupación por la salud, relaciones sexuales, evitar alimentos y reacción social) en comparación con placebo en adultos con SII-E ( $p < 0,001$ ). Los datos también demuestran que la proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de respuesta de entre  $\geq 10$  puntos o  $\geq 14$  puntos desde el período basal fue estadísticamente superior para los pacientes tratados con linaclotida comparado con los tratados con placebo en la semana 12, en la puntuación global de IBS-QoL y en las ocho subescalas ( $p < 0,05$ ).

*“Los resultados del programa de fase III demuestran que la linaclotida alivia los síntomas del intestino irritable con estreñimiento hasta 26 semanas. También es importante destacar que en estos estudios la linaclotida ha mostrado un perfil de seguridad favorable.”* señaló Anthony Lembo, Profesor adjunto de Medicina, división de gastroenterología, Centro Médico Beth Israel Deaconess, Boston, EE.UU.

Bertil Lindmark, Director Científico Ejecutivo de Almirall, comentó: *“El SII-E es un área no cubierta en la medicina gastrointestinal y la linaclotida demuestra ser prometedora como terapia de primera línea. Estamos muy satisfechos con la oportunidad que se nos brinda de ayudar a los pacientes que sufren de esta enfermedad.”*

Asimismo, durante el congreso se presentan un total de 8 abstracts (3 pósters, 5 presentaciones orales). A continuación se detallan los títulos y los horarios de la presentación:

Fecha de la sesión: 24/10/11 – Sala de la reunión: Área de pósteres

**Abstract nº: P0497**

ASSESSING GLOBAL CHANGE AND SYMPTOM SEVERITY IN SUBJECTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME: QUALITATIVE ITEM TESTING - **J Johnston**, S Fehnel, CB Kurtz, A Mangel

**Abstract nº: P0501**

RAT INTESTINAL METABOLISM OF LINACLOTIDE, A THERAPEUTIC AGENT IN CLINICAL DEVELOPMENT FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH CONSTIPATION - **MM Kessler**, RW Busby, JD Wakefield, WP Bartolini, AP Bryant, JV Tobin, EA Cordero, A Fretzen, CB Kurtz, MG Currie

**Abstract nº: P0503**

TWO RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 TRIALS OF LINACLOTIDE IN ADULTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME: EFFECTS ON QUALITY OF LIFE - **RT Carson**, S Tourkodimitris, BE Lewis, JM Johnston

Fecha de la sesión: 24/10/11 - Hora de la presentación: 16.21:16.33 - Sala de la reunión: K2

**Abstract nº: OP120**

EXTRACELLULAR CGMP HAS CONTRASTING EFFECTS ON INTESTINOIC AFFERENT MECHANOSENSITIVITY IN CONTROL AND TNBS-TREATED MICE - J Castro, PA Hughes, CM Martin, A Silos-Santiago, C Kurtz, **LA Blackshaw**, SM Brierley

Fecha de la sesión: 25/10/11 - Hora de la presentación: 09.30-09.42 - Sala de la reunión: K21

**Abstract nº: OP173**

LINACLOTIDE SIGNIFICANTLY IMPROVES POST-OPERATIVE ILEUS AND OPIATE-INDUCED CONSTIPATION IN RATS - **AP Bryant**, EA Cordero, JV Tobin, S Rivers, CB Kurtz, MG Currie

Fecha de la sesión: 25/10/11 - Hora de la presentación: 09.42-09.54 - Sala de la reunión: K21

**Abstract nº: OP174**

26-WEEK EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORAL LINACLOTIDE IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH CONSTIPATION: A EUROPEAN PERSPECTIVE - AJ Lembo, J Fortea, C Diaz, M Falques, JZ Shao, BJ Lavins, HA Schneier, JM Johnston

Fecha de la sesión: 26/10/11 - Hora de la presentación: 09.14-09.26 - Sala de la reunión: A8/A9

**Abstract nº: OP350**

LINACLOTIDE, A NOVEL PEPTIDE IN CLINICAL DEVELOPMENT FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME WITH CONSTIPATION (IBS-C), IS DIGESTED IN THE MOUSE AND HUMAN SMALL INTESTINE TO SMALL PEPTIDES - MM Kessler, RW Busby, JD Wakefield, WP Bartolini, P Germano, AP Bryant, CB Kurtz, MG Currie

Fecha de la sesión: 26/10/11 - Hora de la presentación: 09.26-09.38 - Sala de la reunión: A8/A9

**Abstract nº: OP351**

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 - EM

Quigley, AJ Lembo, C Diaz, J Fortea, M Falques, S Shiff, KShi, HA Schneier, JM Johnston

Almirall ha presentado a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la solicitud de autorización de comercialización de la linaclotida para el tratamiento del SII-E en septiembre de 2011. Una vez aprobada, la linaclotida se comercializará en Europa con la marca Constella®.

#### **Datos de contacto:**

##### **Ketchum Pleon**

Carolina Rodríguez-Solano/Ana González

[ana.gonzalez@ketchumpleon.com](mailto:ana.gonzalez@ketchumpleon.com)

[carolina.rodriguez@ketchumpleon.com](mailto:carolina.rodriguez@ketchumpleon.com)

Te.: 91 788 32 00

#### **Los estudios de fase III**

Los dos criterios principales de valoración requeridos por la EMA se alcanzaron en ambos estudios de fase III, demostrando una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes tratados con linaclotida, tanto en dolor y molestias abdominales ( $p < 0,001$ ) como en el grado de alivio del SII ( $p < 0,001$ ) en las primeras 12 semanas. También se alcanzó una mejoría significativa en todos los criterios secundarios de eficacia ( $p < 0,0001$ ) incluyendo a los pacientes que presentaban respuesta en dolor / molestias abdominales en la semana 26, los que presentaban respuesta en el grado de alivio del SII en la semana 26, y el cambio desde el período basal en la frecuencia de deposiciones, la consistencia de las heces, los esfuerzos de defecación y la distensión abdominal a las 12 semanas. La diarrea es el evento adverso reportado con mayor frecuencia por los pacientes tratados con linaclotida y su severidad fue generalmente leve o moderada. La linaclotida mejoró la frecuencia de las deposiciones espontáneas completas, la consistencia de las heces, los esfuerzos de defecación, el dolor abdominal, la distensión abdominal y las molestias abdominales desde la primera semana y el efecto se mantuvo durante un periodo de tratamiento de 26 semanas.

#### **La linaclotida**

La linaclotida, un medicamento de investigación primero en su clase, es un agonista del receptor del guanilato ciclasa tipo C (GC-C) que se ubica en la superficie intestinal luminal. En los modelos preclínicos, la linaclotida redujo la hipersensibilidad visceral, aumentó la secreción de fluidos y aceleró el tránsito intestinal. Los efectos sobre la secreción y el tránsito intestinal que son mediados por el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), se cree que también modulan la actividad de los nervios locales para reducir el dolor. La linaclotida es un péptido que se administra por vía oral, que actúa localmente en el intestino, sin una exposición sistémica apreciable a dosis terapéuticas y que se administra una vez al día.

Ironwood Pharmaceuticals, Inc. y Forest Laboratories, Inc. están desarrollándolo y, tras la aprobación, promocionarán conjuntamente la linaclotida en Estados Unidos. Ironwood ha cedido la licencia de este producto a Almirall para su desarrollo y comercialización en Europa, y a Astellas Pharma Inc. para su desarrollo y comercialización en Japón, Indonesia, Corea, Filipinas, Taiwán y Tailandia.

#### **El síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E)**

El SII 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 y con trastornos en la defecación.<sup>v</sup>

Los criterios diagnósticos Roma III para los trastornos funcionales gastrointestinales incluyen el criterio de diagnóstico del SII<sup>vi</sup> como:

- Dolor o molestias abdominales recurrentes al menos durante tres días al mes, en los últimos tres meses, asociados a dos o más de las siguientes características:
  - ✓ 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 del SII estimada en un 10-15% de la población europea pone esta patología al nivel de otras como la migraña (12%) y el asma (11%).<sup>vii</sup> El SII produce una reducción sustancial en la calidad de vida, acompañada por unas consecuencias socio-económicas y psicológicas considerables<sup>3,4</sup> y representa una proporción importante de la asistencia médica gastrointestinal, tanto en atención primaria como en atención especializada.<sup>10</sup>

Debido a la naturaleza compleja y diversa de esta patología, no existe una cura para el SII y tampoco hay un tratamiento “de referencia”.<sup>viii</sup> El SII-E es uno de los cuatro subtipos clínicamente distintos del SII. Se estima que un tercio de los pacientes con SII sufren SII-E<sup>4,5,ix</sup> y, por lo tanto, viven tanto con estreñimiento como con dolor abdominal.

## Almirall

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 están relacionadas con el tratamiento de asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), alteraciones gastrointestinales, psoriasis y otras sintomatologías dermatológicas.

Actualmente, los fármacos de Almirall están presentes en más de 70 países. Cuenta con presencia directa en Europa y América Latina a través de 12 filiales.

Para más información, visite el web: [www.almirall.com](http://www.almirall.com)

## Referencias

<sup>i</sup> Carson T. et al – Two randomised, double-blind, placebo-controlled Phase 3 trials of linaclotide in adults with irritable bowel syndrome: effects on quality of life. European Gastroenterology Week, 22-16 October 2011, Stockholm abstract#: P0503

<sup>ii</sup> Lembo A. et al – 26-week efficacy and safety of once-daily oral linaclotide in patients with irritable bowel syndrome with constipation: a European perspective. European Gastroenterology Week, 22-16 October 2011, Stockholm abstract#: OP174

<sup>iii</sup> Quigley E. 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. European Gastroenterology Week, 22-16 October 2011, Stockholm abstract#: OP351

<sup>iv</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>v</sup> Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. - Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491

<sup>vi</sup> Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders

<sup>vii</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>viii</sup> Camilleri M, Chang L. - Challenges to the therapeutic pipeline for irritable bowel syndrome: end points and regulatory hurdles. *Gastroenterology* 2008;135:1877–1891

<sup>ix</sup> 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