

Barcelona, 3 de septiembre de 2008

## **HECHO RELEVANTE**

### **RESULTADOS ESTUDIOS DE FASE III CON BROMURO DE ACLIDINIO**

Por la presente comunicamos a Vds. para su difusión pública, que Laboratorios Almirall, S.A. y Forest Laboratories, Inc. (NYSE: FRX) anuncian hoy los resultados de dos estudios globales de fase III con bromuro de aclidinio, un novedoso tratamiento anticolinérgico inhalado de larga duración para pacientes con EPOC. En ambos estudios ACCLAIM/COPD I y II (AClidinium CLinical Trial Assessing Efficacy and Safety In Moderate to Severe COPD Patients), se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la variable principal (VEMS pre-dosis) tras la administración de bromuro de aclidinio una vez al día. VEMS (volumen espiratorio máximo en un segundo) es una medida de la función pulmonar que está disminuida en los pacientes con EPOC.

Durante el día de hoy, tendrá lugar una conferencia con analistas e inversores institucionales. La grabación completa de esta conferencia estará disponible pocas horas después en la página web corporativa durante un plazo mínimo de un mes.

Asimismo adjuntamos, para su conocimiento, el Comunicado a Analistas e Inversores así como la Nota de Prensa.

Atentamente,

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



**RESULTADOS ESTUDIOS DE FASE III CON BROMURO DE ACLIDINIO****Barcelona, 3 de septiembre de 2008**

- El bromuro de aclidinio administrado una vez al día ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo en la variable principal, que evalúa la función pulmonar en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica - EPOC-).

Laboratorios Almirall, S.A. y Forest Laboratories, Inc. (NYSE: FRX) anuncian hoy los resultados de dos estudios globales de fase III con bromuro de aclidinio, un novedoso tratamiento anticolinérgico inhalado de larga duración para pacientes con EPOC. En ambos estudios ACCLAIM/COPD I y II (**AC**lidinium **CL**inical Trial **Assessing Efficacy and Safety In Moderate to Severe COPD Patients**), se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la variable principal (VEMS pre-dosis) tras la administración de bromuro de aclidinio una vez al día. VEMS (volumen espiratorio máximo en un segundo) es una medida de la función pulmonar que está disminuida en los pacientes con EPOC.

En ambos estudios, el aclidinio demostró una diferencia significativa en comparación con placebo en la variable principal (VEMS) a las 12 semanas (valor-p <0,001) y a las 28 semanas (valor-p <0,001). El efecto del aclidinio comparado con placebo en el VEMS pre-dosis se mantuvo durante un año (valor-p <0,001). La mejora en dicho valor VEMS pre-dosis, con aclidinio comparado con placebo, a la semana 12 y a la 28 ha resultado en el rango de 60 a 70 ml en ambos ensayos clínicos. El cambio observado en el valor máximo del VEMS respecto al basal después de la toma del aclidinio, a las 12 y 28 semanas comparado con placebo, fue de 153 a 177 ml (valor-p <0,0001), siendo la mediana de tiempo de dos horas hasta alcanzar dicho valor máximo.

*“Los estudios confirman el efecto broncodilatador del aclidinio a la dosis evaluada, si bien dicho efecto ha sido menor de lo observado en estudios previos. Estamos trabajando activamente con Forest y con los miembros de la Comisión de Expertos de los estudios ACCLAIM/COPD para interpretar estos resultados en su totalidad y así determinar los próximos pasos, entre los que se podría incluir la administración de dosis alternativas”,* comentó Per-Olof Andersson, Director General Ejecutivo I+D de Almirall.

El aclidinio comparado con placebo mejoró significativamente el porcentaje de pacientes que mostraron una mejora clínicamente relevante (mayor o igual a 4 puntos) en la calidad de vida relacionada con la salud en el estudio ACCLAIM/COPD I (semana 52; valor-p=0,025) medida por el *St George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). En el estudio ACCLAIM/COPD II no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la semana 52 (valor-p=0,074). Sin embargo, el estudio mostró una mejora estadísticamente significativa respecto a visitas anteriores (valor-p <0,001). El análisis conjunto de ambos estudios mostró un porcentaje más elevado de pacientes que mejoraron en cuatro puntos en el SGRQ en la semana 52 (valor-p=0,04).

Los resultados de la variable secundaria demostraron que el aclidinio retrasó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o severa en pacientes con EPOC en el ACCLAIM/COPD II (valor-p=0,01), si bien los resultados no fueron

significativos en el ACCLAIM/COPD I. En el análisis conjunto de ambos estudios se ha observado una tendencia positiva en el retraso del tiempo hasta la primera exacerbación moderada o severa (valor-p =0,054).

*“Almirall mantiene su compromiso para ofrecer opciones de tratamiento con el bromuro de aclidinio para los pacientes con EPOC”, comentó Jorge Gallardo, Presidente-Consejero Delegado de Almirall.*

### **Sobre los estudios ACCLAIM/COPD**

Se trata de dos estudios de fase III, a doble ciego, multicéntricos, con grupos paralelos, controlados con placebo, uno en Europa (ACCLAIM/COPD I) y el otro principalmente en Norte América (ACCLAIM/COPD II), para evaluar la eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio administrado una vez al día. En estos estudios han participado un total de 1.647 pacientes en 23 países. Los pacientes tenían un diagnóstico de EPOC moderada o severa, al menos 40 años de edad y un historial de fumador de un paquete al día durante, al menos, 10 años (10 paquete-años). Los valores basales promedio del VEMS fueron 1,406 y 1,199L en ACCLAIM/COPD I y ACCLAIM /COPD II, respectivamente. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria entre los grupos de tratamiento para recibir bromuro de aclidinio (200 µg una vez al día) o placebo durante un periodo de tratamiento de un año.

Las variables principales de los estudios ACCLAIM/COPD I y II fueron la broncodilatación al final del intervalo de dosificación, evaluada como VEMS pre-dosis (medido a las 23-24 horas después de la administración). Para ambos ensayos, la variable principal se midió en la semana 12 y en la 28 para cumplir los requisitos de la FDA y las autoridades europeas, respectivamente.

El bromuro de aclidinio y el placebo fueron administrados a los pacientes utilizando Genuair®, un inhalador multidosis de polvo seco que funciona con la técnica de “presionar una vez e inhalar”.

En general, la seguridad y la tolerabilidad fueron comparables entre el aclidinio y placebo en términos de porcentaje de pacientes con efectos adversos graves (aclidinio: 9,1%, placebo: 10,7%), efectos adversos fatales (aclidinio: 1,1%, placebo: 1,7%) o con efectos adversos con que llevaron a la interrupción del tratamiento (aclidinio: 4,0%, placebo: 5,7%). Los efectos adversos más frecuentes en ambos estudios fueron nasofaringitis (aclidinio: 14,5%, placebo: 12,9%) y cefalea (aclidinio: 12,7%, placebo: 12,6%). Los potenciales efectos adversos anticolinérgicos se observaron en un bajo porcentaje de pacientes (por ejemplo, sequedad bucal: aclidinio: 0,7%, placebo: 1,2%).

*“La compañía Forest está complacida con los resultados de estos estudios y continua comprometida con Almirall en el desarrollo del bromuro de aclidinio para el tratamiento de la EPOC”, ha indicado Howard Solomon, Presidente y CEO de Forest Laboratories.*

### **La EPOC**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito la EPOC como una epidemia a escala mundial; se calcula que alrededor de 210 millones de personas padecen EPOC en todo el mundo y que más de 3 millones de personas fallecieron a causa de esta enfermedad en 2005, lo que representa un 5% del total de muertes en ese año. Se prevé que el número total de fallecimientos a causa de la EPOC aumentará en más del 30% en los próximos 10 años si no se toman medidas para reducir los riesgos, especialmente la exposición al humo del tabaco.

Los síntomas más comunes de la EPOC son la dificultad respiratoria (o "falta de aire"), esputo anormal (mezcla de saliva y moco en el tracto respiratorio) y tos crónica. Actividades diarias como subir un tramo de escaleras o llevar una maleta pueden llegar a ser muy difíciles al ir empeorando progresivamente la enfermedad<sup>i</sup>. Existen importantes necesidades no satisfechas en el tratamiento de la EPOC, incluyendo el escaso número de opciones terapéuticas para mejorar la función pulmonar y controlar las exacerbaciones.

### **El bromuro de aclidinio y Genuair®<sup>ii</sup>**

El bromuro de aclidinio es un novedoso broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada con un largo tiempo de residencia en los receptores M3 y menor en los receptores M2. El aclidinium se hidroliza rápidamente en plasma en dos metabolitos principales inactivos.

Almirall ha licenciado sus derechos de comercialización en EEUU a Forest Laboratories, a la vez que mantiene sus derechos en el resto de países. Las compañías participan conjuntamente en el desarrollo del compuesto.

El bromuro de aclidinio se administra a través del novedoso inhalador multidosis de polvo seco (MDPI), Genuair®, diseñado con un sistema novedoso e intuitivo que a través de una 'ventana coloreada', un sonido audible y un sabor ligeramente dulce indica que el paciente ha realizado la inhalación correctamente. El inhalador Genuair® contiene 30 dosis con un indicador visible del nivel de dosis restantes e incorpora también características importantes de seguridad como un mecanismo para evitar una doble dosificación y un sistema de bloqueo al final de la última dosis, para evitar el uso del inhalador vacío.

### **Almirall**

Almirall, una compañía farmacéutica internacional basada en la innovación y comprometida con la salud, cuya sede central está ubicada en Barcelona (España), 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 del asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, 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 11 filiales.

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

## **CONTACTO PARA ANALISTAS E INVERSORES**

Relación con Inversores  
Jordi Molina  
Phone 34 93 291 30 87  
[inversores@almirall.com](mailto:inversores@almirall.com)

<sup>i</sup> Ficha técnica 315 de la OMS. Mayo 2008. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

<sup>ii</sup> Genuair® es una marca registrada de Laboratorios Almirall, S.A. Es la marca registrada propuesta para el inhalador multidosis de polvo seco (MDPI) y está a la espera de la correspondiente aprobación por las autoridades sanitarias.

## **ESTUDIOS DE FASE III MUESTRAN UNA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA ENTRE EL BROMURO DE ACLIDINIO Y PLACEBO EN PACIENTES CON EPOC**

- **El bromuro de aclidinio administrado una vez al día ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa respecto a placebo en la variable principal, que evalúa la función pulmonar en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica -EPOC-**

**Barcelona, 3 de septiembre de 2008.-** Laboratorios Almirall, S.A. y Forest Laboratories, Inc. (NYSE: FRX) han anunciado hoy los resultados de dos estudios globales de fase III con bromuro de aclidinio, un novedoso tratamiento anticolinérgico inhalado de larga duración para pacientes con EPOC. En ambos estudios ACCLAIM/COPD I y II (**AC**lidinium **CL**inical Trial **A**ssessing **E**fficacy and **S**afety **I**n **M**oderate to **S**evere COPD Patients), se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la variable principal (VEMS pre-dosis) tras la administración de bromuro de aclidinio una vez al día. VEMS (volumen espiratorio máximo en un segundo) es una medida de la función pulmonar que está disminuida en los pacientes con EPOC.

En ambos estudios, el aclidinio demostró una diferencia significativa en comparación con placebo en la variable principal (VEMS) a las 12 semanas (valor-p <0,001) y a las 28 semanas (valor-p <0,001). El efecto del aclidinio comparado con placebo en el VEMS pre-dosis se mantuvo durante un año (valor-p <0,001). La mejora en dicho valor VEMS pre-dosis, con aclidinio comparado con placebo, a la semana 12 y a la 28 ha resultado en el rango de 60 a 70 ml en ambos ensayos clínicos. El cambio observado en el valor máximo del VEMS respecto al basal después de la toma del aclidinio, a las 12 y 28 semanas comparado con placebo, fue de 153 a 177 ml (valor-p <0,0001), siendo la mediana de tiempo de dos horas hasta alcanzar dicho valor máximo.

*“Los estudios confirman el efecto broncodilatador del aclidinio a la dosis evaluada, si bien dicho efecto ha sido menor de lo observado en estudios previos. Estamos trabajando activamente con Forest y con los miembros de la Comisión de Expertos de los estudios ACCLAIM/COPD para interpretar estos resultados en su totalidad y así determinar los próximos pasos, entre los que se podría incluir la administración de dosis alternativas”,* comentó Per-Olof Andersson, Director General Ejecutivo I+D de Almirall.

El aclidinio comparado con placebo mejoró significativamente el porcentaje de pacientes que mostraron una mejora clínicamente relevante (mayor o igual a 4 puntos) en la calidad de vida relacionada con la salud en el estudio ACCLAIM/COPD I (semana 52; valor-p=0,025) medida por el *St George Respiratory Questionnaire* (SGRQ). En el estudio ACCLAIM/COPD II no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la semana 52 (valor-p=0,074). Sin embargo, el estudio mostró una mejora estadísticamente significativa respecto a visitas anteriores (valor-p <0,001). El análisis conjunto de ambos estudios mostró un porcentaje más elevado de pacientes que mejoraron en cuatro puntos en el SGRQ en la semana 52 (valor-p=0,04).

Los resultados de la variable secundaria demostraron que el aclidinio retrasó significativamente el tiempo hasta la primera exacerbación moderada o severa en pacientes con EPOC en el ACCLAIM/COPD II (valor-p=0,01), si bien los resultados no fueron significativos en el ACCLAIM/COPD I. En el análisis conjunto de ambos estudios se ha observado una tendencia positiva en el retraso del tiempo hasta la primera exacerbación moderada o severa (valor-p =0,054).

*“Almirall mantiene su compromiso para ofrecer opciones de tratamiento con el bromuro de aclidinio para los pacientes con EPOC”,* comentó Jorge Gallardo, Presidente-Consejero Delegado de Almirall.

## **Sobre los estudios ACCLAIM/COPD**

Se trata de dos estudios de fase III, a doble ciego, multicéntricos, con grupos paralelos, controlados con placebo, uno en Europa (ACCLAIM/COPD I) y el otro principalmente en Norte América (ACCLAIM/COPD II), para evaluar la eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio administrado una vez al día. En estos estudios han participado un total de 1.647 pacientes en 23 países. Los pacientes tenían un diagnóstico de EPOC moderada o severa, al menos 40 años de edad y un historial de fumador de un paquete al día durante, al menos, 10 años (10 paquete-años). Los valores basales promedio del VEMS fueron 1,406 y 1,199L en ACCLAIM/COPD I y ACCLAIM /COPD II, respectivamente. Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria entre los grupos de tratamiento para recibir bromuro de aclidinio (200 µg una vez al día) o placebo durante un periodo de tratamiento de un año.

Las variables principales de los estudios ACCLAIM/COPD I y II fueron la broncodilatación al final del intervalo de dosificación, evaluada como VEMS pre-dosis (medido a las 23-24 horas después de la administración). Para ambos ensayos, la variable principal se midió en la semana 12 y en la 28 para cumplir los requisitos de la FDA y las autoridades europeas, respectivamente.

El bromuro de aclidinio y el placebo fueron administrados a los pacientes utilizando Genuair®, un inhalador multidosis de polvo seco que funciona con la técnica de "presionar una vez e inhalar".

En general, la seguridad y la tolerabilidad fueron comparables entre el aclidinio y placebo en términos de porcentaje de pacientes con efectos adversos graves (aclidinio: 9,1%, placebo: 10,7%), efectos adversos fatales (aclidinio; 1,1%, placebo: 1,7%) o con efectos adversos con que llevaron a la interrupción del tratamiento (aclidinio: 4,0%, placebo: 5,7%). Los efectos adversos más frecuentes en ambos estudios fueron nasofaringitis (aclidinio: 14,5%, placebo: 12,9%) y cefalea (aclidinio: 12,7%, placebo: 12,6%). Los potenciales efectos adversos anticolinérgicos se observaron en un bajo porcentaje de pacientes (por ejemplo, sequedad bucal: aclidinio: 0,7%, placebo: 1,2%).

*"La compañía Forest está complacida con los resultados de estos estudios y continua comprometida con Almirall en el desarrollo del bromuro de aclidinio para el tratamiento de la EPOC",* ha indicado Howard Solomon, Presidente y CEO de Forest Laboratories.

## **La EPOC**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito la EPOC como una epidemia a escala mundial; se calcula que alrededor de 210 millones de personas padecen EPOC en todo el mundo y que más de 3 millones de personas fallecieron a causa de esta enfermedad en 2005, lo que representa un 5% del total de muertes en ese año. Se prevé que el número total de fallecimientos a causa de la EPOC aumentará en más del 30% en los próximos 10 años si no se toman medidas para reducir los riesgos, especialmente la exposición al humo del tabaco.

Los síntomas más comunes de la EPOC son la dificultad respiratoria (o "falta de aire"), esputo anormal (mezcla de saliva y moco en el tracto respiratorio) y tos crónica. Actividades diarias como subir un tramo de escaleras o llevar una maleta pueden llegar a ser muy difíciles al ir empeorando progresivamente la enfermedad<sup>1</sup>. Existen importantes necesidades no satisfechas en el tratamiento de la EPOC, incluyendo el escaso número de opciones terapéuticas para mejorar la función pulmonar y controlar las exacerbaciones.

## **El bromuro de aclidinio y Genuair®<sup>2</sup>**

El bromuro de aclidinio es un novedoso broncodilatador anticolinérgico de acción prolongada con un largo tiempo de residencia en los receptores M3 y menor en los receptores M2. El aclidinium se hidroliza rápidamente en plasma en dos metabolitos principales inactivos.

Almirall ha licenciado sus derechos de comercialización en EEUU a Forest Laboratories, a la vez que mantiene sus derechos en el resto de países. Las compañías participan conjuntamente en el desarrollo del compuesto.

El bromuro de aclidinio se administra a través del novedoso inhalador multidosis de polvo seco (MDPI), Genuair®, diseñado con un sistema novedoso e intuitivo que a través de una 'ventana coloreada', un sonido audible y un sabor ligeramente dulce indica que el paciente ha realizado la inhalación correctamente. El inhalador Genuair® contiene 30 dosis con un indicador visible del nivel de dosis restantes e incorpora también características importantes de seguridad como un mecanismo para evitar una doble dosificación y un sistema de bloqueo al final de la última dosis, para evitar el uso del inhalador vacío.

## **Almirall**

Almirall, una compañía farmacéutica internacional basada en la innovación y comprometida con la salud, cuya sede central está ubicada en Barcelona (España), 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 del asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), artritis reumatoide, esclerosis múltiple, 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 11 filiales. Para más información, visite el web: [www.almirall.com](http://www.almirall.com)

## **Forest Laboratories**

Forest Laboratories (NYSE: FRX) es una empresa farmacéutica de los Estados Unidos con una larga trayectoria en la consecución de asociaciones y en el desarrollo y perfeccionamiento de productos que marcan una diferencia positiva en la vida de las personas. Además de sus franquicias plenamente establecidas en las áreas terapéuticas del sistema nervioso central y el sistema cardiovascular, la actual cartera de productos de Forest incluye productos candidatos en todas las fases de desarrollo y en una amplia variedad de áreas terapéuticas. La sede central de la compañía está en Nueva York, NY. Para saber más acerca de Forest Laboratories, visite [www.FRX.com](http://www.FRX.com).

---

<sup>1</sup> Ficha técnica 315 de la OMS. Mayo 2008. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

<sup>2</sup> Genuair® es una marca registrada de Laboratorios Almirall, S.A. Es la marca registrada propuesta para el inhalador multidosis de polvo seco (MDPI) y está a la espera de la correspondiente aprobación por las autoridades sanitarias.

Para más información:

Ketchum SEIS:

Patricia Mansilla/Sonia San Segundo/Gonzalo Linares

[sonia.sansegundo@ketchum.com](mailto:sonia.sansegundo@ketchum.com)

91 788 32 00