

Barcelona, 28 de noviembre de 2012

HECHO RELEVANTE

Linaclotida aprobada en Europa

Almirall, S.A. (ALM.MC), en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 82 de la Ley del Mercado de Valores, hace público que la *European Medicines Agency* (EMA) ha aprobado Constella[®] (linaclotida 290mcg) para el tratamiento sintomático del síndrome de intestino irritable con estreñimiento (SII-E) en adultos.

Esta aprobación sigue a la recomendación positiva recibida del Comité Europeo de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en septiembre.

Almirall espera comenzar a lanzar Constella[®] en Europa en la primera mitad de 2013.

Almirall posee los derechos comerciales exclusivos de linaclotida en Europa y México.

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

Atentamente,

Jordi Molina
Jefe de Relaciones con Inversores
y Comunicación Corporativa
inversores@almirall.com

Constella[®] (linaclotida) aprobada en Europa para el Síndrome del Intestino Irritable con Estreñimiento (SII-E) en adultos

- **Constella[®] (linaclotida) es el primer y único medicamento aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento sintomático del SII-E moderado a severo en pacientes adultos que mejora el dolor y las molestias abdominales, hinchazón y el estreñimiento**
- **Los primeros lanzamientos en Europa se esperan en la primera mitad de 2013**
- **El SII-E es un trastorno gastrointestinal funcional que afecta a aproximadamente 15 millones de adultos en la Unión Europeaⁱ**

Barcelona y Cambridge, Mass, 28 de noviembre 2012 – Almirall, S.A. (ALM:MC) e Ironwood Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ:IRWD) han anunciado hoy la autorización de comercialización a Constella[®] (linaclotida 290 microgramos) para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento (SII-E) de moderado a severo en pacientes adultos por parte de Comisión Europeaⁱⁱ. Esta aprobación sigue a la opinión positiva emitida por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en septiembre.

Constella[®] es un medicamento de administración oral una vez al día. Linaclotida, el principio activo de Constella[®], es un agonista de la guanilato ciclasa-C (GCCA) con acción analgésica visceral y secretora, como se especifica en la ficha técnica emitida por la Unión Europea. En ensayos no clínicos, linaclotida ha demostrado reducir el dolor visceral al disminuir disminuyendo la actividad de la fibra dolorística y acelerar el tránsito gastrointestinal aumentando la secreción de fluido intestinal. Linaclotida actúa localmente en el intestino con una exposición sistémica mínima.

“Aun afectando a más del 10% de la población de la UE, existen pocas opciones efectivas de tratamiento para el SII. Aproximadamente un tercio de los pacientes con SII padecen la forma SII-E y la aprobación de Constella[®] proporciona a los médicos un medicamento innovador para mejorar la calidad de vida de los pacientes, que se encuentra deteriorada, señaló el Profesor Jan Tack, Director del Departamento de Gastroenterología y Catedrático de Medicina Interna en el Hospital Universitario Gasthuisberg de la Universidad de Lovaina, Bélgica.

El SII es un trastorno gastrointestinal funcional que afecta a más del 10% de la población europea y se estima que un tercio de los pacientes con SII padece SII-E¹, lo que implica que en la Unión Europea podrían estar afectados aproximadamente 15 millones de adultos. Los síntomas asociados al SII-E incluyen dolor y molestias abdominales, hinchazón y estreñimiento impactando de forma importante a los individuos afectados. En la Unión Europea existen pocas opciones de tratamiento de prescripción para este trastorno. Constella[®] es el primer y único medicamento de prescripción aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento sintomático del síndrome del intestino irritable con estreñimiento de moderado a severo en pacientes adultos.

“En Almirall estamos satisfechos con la aprobación de Constella[®], el primer medicamento de prescripción aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento del SII-E en adultos. Este nuevo medicamento es capaz de mejorar algunos de los síntomas característicos de los pacientes con SII-E que hasta ahora disponían de pocas opciones de tratamiento. Además la aprobación de Constella[®] es una oportunidad de crecimiento importante para Almirall que nos permite reforzar nuestra franquicia gastrointestinal”, señaló Eduardo Sanchiz, Consejero delegado de Almirall.

Almirall espera comenzar la comercialización de Constella[®] en Europa durante la primera mitad de 2013.

“Linaclotida fue descubierta por científicos de Ironwood y la obtención de la autorización de comercialización para Constella[®] en Europa supone un progreso importante hacia nuestro objetivo de traducir nuestro conocimiento en medicamentos que marquen una diferencia para los pacientes”, señaló Peter Hecht, Consejero Delegado de Ironwood. “Esperamos seguir trabajando estrechamente con nuestro socio Almirall en nuestro empeño por ofrecer Constella[®] a los pacientes con SII-E adultos en Europa y seguiremos colaborando con nuestra red internacional de socios con el objetivo de llevar este medicamento a los pacientes afectados de todo el mundo”.

En abril de 2009, Almirall firmó un acuerdo de licencia con Ironwood, por el cual Almirall posee los derechos exclusivos de comercialización de linaclotida en todos los estados miembros de la Unión Europea, más Rusia, CIS (Comunidad de Estados Independientes de las ex-repúblicas soviéticas), Suiza, Noruega y Turquía, así como en otros países de Europa, incluidos los países de la antigua Yugoslavia. En septiembre de 2012, Almirall firmó también un acuerdo por el que Forest Laboratories ha sublicenciado los derechos de comercialización para linaclotida en México a Almirall.

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

Notas para los redactores

Constella[®] (linaclotida)²

Linaclotida es un agonista del receptor del guanilato ciclasa C (GCCA) con acción analgésica visceral y secretora.

Linaclotida es un péptido sintético de 14 aminoácidos relacionado estructuralmente con la familia de los péptidos guanilina endógenos. Tanto linaclotida como su metabolito activo se unen al receptor de la GC-C, en la superficie luminal del epitelio intestinal. Se ha visto que la acción de linaclotida en el receptor de la GC-C reduce el dolor visceral e intensifica el tránsito GI en modelos en animales y aumenta el tránsito colónico en seres humanos. La activación de la GC-C tiene como resultado un aumento de las concentraciones de guanosin monofosfato cíclico (GMPc), tanto extracelularmente como intracelularmente. La disminución del GMPc extracelular reduce la actividad dolor-fibra, conduciendo a una disminución del dolor visceral en modelos en animales. El GMPc intracelular provoca la secreción de cloruros y bicarbonato en el lumen intestinal a través de la activación del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), lo que provoca un aumento del líquido intestinal y una aceleración del tránsito.

Constella[®] es una marca comercial propiedad de Ironwood Pharmaceuticals, Inc.

Eficacia clínica y seguridad²

La eficacia de linaclotida se ha establecido en dos ensayos clínicos en fase 3, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, en pacientes con SII-E. En un ensayo clínico (ensayo 1), 802 pacientes se trataron con Constella 290 microgramos o placebo una vez al día durante 26 semanas. En el segundo ensayo clínico (ensayo 2), 800 pacientes se trataron durante 12 semanas y re-aleatorizados por un período de tratamiento adicional de 4 semanas. Durante el período basal pre-tratamiento de 2 semanas, la media de la puntuación de dolor abdominal era de 5,6 (escala 0-10) con un 2,2% de días sin dolor abdominal, una media de la puntuación de hinchazón de 6,6 (escala 0-10) y un promedio de 1,8 movimientos intestinales espontáneos (MIE)/semana.

Las características de la población de pacientes incluidos en los ensayos clínicos de fase 3 fueron las siguientes: media de la edad 43,9 años [intervalo 18 - 87 años con 5,3% \geq 65 años de edad], 90,1% de mujeres. Todos los pacientes cumplían los criterios de Roma II para SII-E y tenían que referir una media de la puntuación de dolor abdominal de \geq 3 en una escala de puntuación numérica de 0 a 10 puntos (criterios que se correspondían a una población de SII de moderado a severo), $<$ 3 movimientos intestinales espontáneos completos y \leq 5 MIE por semana durante un período basal de 2 semanas.

Las variables co-principales en ambos ensayos clínicos fueron la tasa de pacientes que refirieron un grado de alivio de los síntomas del SII durante 12 semanas y la tasa de pacientes que refirieron mejora del dolor y de las molestias abdominales durante 12 semanas. Un paciente que refiere un grado de alivio de los síntomas del SII era un paciente que había experimentado un alivio considerable o completo durante al menos el 50% del período de tratamiento; un paciente que refiere mejora del dolor y de las molestias abdominales era un paciente que había experimentado una mejoría del 30% o más durante al menos el 50% del período de tratamiento.

Para los datos de 12 semanas, el ensayo 1 muestra que el 39% de los pacientes tratados con linaclotida comparado con el 17% de pacientes tratados con placebo refirieron un grado de alivio de los síntomas del SII ($p < 0,0001$) y el 54% de los pacientes tratados con linaclotida comparado con el 39% de los pacientes tratados con placebo, refirieron mejora del dolor y las molestias abdominales ($p < 0,0001$). El estudio 2 muestra que el 37% de los pacientes tratados con linaclotida comparado con el 19% de los pacientes tratados con placebo refirieron un grado de alivio de los síntomas del SII ($p < 0,0001$) y el 55% de los pacientes tratados con linaclotida comparado con el 42% de los pacientes tratados con placebo refirieron mejora del dolor y de las molestias abdominales ($p = 0,0002$).

Para los datos de 26 semanas, el ensayo 1 muestra que el 37% y el 54% de los pacientes tratados con linaclotida comparado con el 17% y el 36% de los pacientes tratados con placebo refirieron un grado de alivio de los síntomas del SII ($p < 0,0001$) y mejora del dolor y los síntomas abdominales ($p < 0,0001$) respectivamente.

En ambos estudios, estas mejorías se observaron en la semana 1 y se mantuvieron a lo largo del período de tratamiento. Linaclotida no ha demostrado tener efecto rebote cuando el tratamiento se interrumpía tras de 3 meses de tratamiento continuado.

Otros signos y síntomas del SII-E, como hinchazón, frecuencia de movimientos intestinales espontáneos completos (MIEC), esfuerzos de defecación y consistencia de las deposiciones, también mejoraron en los pacientes tratados con linaclotida frente a placebo ($p < 0,0001$). Estos efectos se alcanzaron tras 1 semana y se mantuvieron durante todo el período de tratamiento.

El tratamiento con linaclotida también tuvo como resultado una mejoría significativa en la medida de calidad de vida (CdV) específica de la enfermedad (IBS-QoL; $p < 0,0001$) y EuroQoL ($p = 0,001$). La respuesta clínicamente significativa en la IBS-QoL general (diferencia $>$ 14 puntos) se alcanzó en el 54% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 39% de los pacientes tratados con placebo.

La reacción adversa asociada con el tratamiento con linaclotida más frecuentemente notificada fue la diarrea, generalmente de intensidad leve a moderada, la cual se produjo en menos del 20% de los pacientes. Otras reacciones adversas frecuentes ($>$ 1%) fueron dolor abdominal, distensión abdominal y flatulencia.

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 la función intestinal, o bien a características de la defecación.ⁱⁱⁱ

El SII-E es uno de los cuatro subtipos de síndrome del intestino irritable distintos clínicamente. Se cree que un tercio de los pacientes con SII tienen SII-E^{iv} 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 IBS³ 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%)¹. 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

Almirall es una compañía farmacéutica comprometida con la innovación a través de medicamentos que aportan valor. 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 hoy así como de las futuras generaciones. Sus medicamentos, que se focalizan en las áreas de respiratorio, dermatología, gastrointestinal y dolor, están presentes en más de 70 países de los cinco continentes. Almirall 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.

Referencias

ⁱ 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.

ⁱⁱ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

ⁱⁱⁱ Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. - Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491

^{iv} 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

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