

Barcelona, 7 de julio de 2008

OTRAS COMUNICACIONES

ALMIRALL FINALIZA LOS ESTUDIOS DE FASE III DE BROMURO DE ACLIDINIO, CUYOS RESULTADOS PRELIMINARES *TOP LINE* SERÁN PUBLICADOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE 2008

Por la presente comunicamos a Vds. para su difusión pública, que Almirall anuncia la finalización de los estudios ACCLAIM/COPD I&II, que evalúan la eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio, medicamento indicado para el tratamiento de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).

Los resultados preliminares *top line* de dichos estudios de fase III serán publicados durante el tercer trimestre de 2008.

El aclidinio se administrará vía un novedoso dispositivo inhalador, *Genuair®*, que se caracteriza por su comodidad y seguridad para los pacientes que sufren enfermedades respiratorias.

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



COMUNICACIÓN PARA INVERSORES Y ANALISTAS

ALMIRALL FINALIZA LOS ESTUDIOS DE FASE III DE BROMURO DE ACLIDINIO, CUYOS RESULTADOS PRELIMINARES *TOP LINE* SERÁN PUBLICADOS DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DE 2008

Barcelona, 7 de julio de 2008

- Almirall comunica la finalización de los estudios ACCLAIM/COPD I&II, que evalúan la eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio, medicamento indicado para el tratamiento de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).
- Los resultados preliminares *top line* de dichos estudios de fase III serán publicados durante el tercer trimestre de 2008.
- El aclidinio se administrará vía un novedoso dispositivo inhalador, *Genuair*[®], que se caracteriza por su comodidad y seguridad para los pacientes que sufren enfermedades respiratorias.

Laboratorios Almirall, S.A. y Forest Laboratories, Inc. han anunciado la conclusión de los estudios ACCLAIM/COPD I&II (**AC**lidinium **CL**inical **T**rial **A**ssessing **E**fficacy and **S**afety **I**n **M**oderate to **S**evere **C**OPD **P**atients), con la finalización del tratamiento de los últimos pacientes en cada uno de estos estudios de Fase III.

ACCLAIM/COPD es el programa de desarrollo clínico de mayor envergadura que ha desarrollado Almirall. Fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio, medicamento indicado para el tratamiento de la EPOC.

En estos estudios ha participado un total de 23 países y 1.647 personas. Las visitas finales de los pacientes se llevaron a cabo en mayo, en el caso del estudio ACCLAIM I, y en junio en el ACCLAIM II. Se espera que los resultados preliminares *top line* de cada uno de ellos estén disponibles durante el tercer trimestre de 2008.

Sobre los estudios ACCLAIM/COPD

Se trata de dos estudios de Fase III, doble ciego, multicéntricos, con grupos paralelos, controlados con placebo, uno en Europa y el otro principalmente en Norte América, para evaluar la eficacia y la seguridad del bromuro de aclidinio. Los pacientes en estos ensayos han sido diagnosticados de EPOC moderada a severa, tienen al menos 40 años y un historial de fumador de 10 paquete-año como mínimo. Los pacientes fueron elegidos con métodos randomizados para recibir bromuro de aclidinio o placebo durante el periodo de un año. La variable primaria analizada en los dos ensayos es VEMS (volumen respiratorio máximo en el primer segundo) versus placebo. VEMS es una medida de la función pulmonar que está disminuida en pacientes con EPOC moderada a severa.

“Estamos muy satisfechos de que los estudios ACCLAIM/COPD hayan concluido según el calendario previsto y esperamos tener los resultados durante este año. La EPOC es una enfermedad grave y confiamos que el bromuro de aclidinio sea una opción de tratamiento valiosa para los pacientes que sufren de esta enfermedad” afirma el Dr. Jorge Gallardo, Presidente-Consejero Delegado de Almirall. “Además confiamos en el éxito del nuevo inhalador multidosis de polvo seco (MDPI), Genuair®⁹ de uso sencillo e intuitivo, ofreciendo importantes ventajas frente a los demás dispositivos de inhalación actualmente disponibles”.

El programa de desarrollo clínico de aclidinio

Además de los estudios ACCLAIM/COPD, se han realizado otros estudios de Fase I-III diseñados para caracterizar el perfil del producto en un programa clínico exhaustivo. Estos estudios investigan la tolerancia al ejercicio y la hiperventilación pulmonar, la seguridad y farmacocinética de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada, el índice de flujo máximo de inspiración con Genuair®⁹ MDPI, así como la dosis de mañana/tarde.

Los resultados de los ensayos clínicos de Fase II demostraron que el bromuro de aclidinio consiguió una importante broncodilatación sostenida durante 24 horas y fue bien tolerado.^{i,ii} Los resultados de los estudios de Fase I han demostrado que el bromuro de aclidinio es superior a placebo, al mejorar el tránsito específico de las vías respiratorias, con un mayor efecto obtenido con dosis más altas.ⁱⁱⁱ

Además, estudios de Fase I han demostrado que el bromuro de aclidinio es bien tolerado a través de un rango de dosis (600-6000µg)^{iv} y con dosis repetidas (200, 400 y 800µg).^v Es poco probable que sea necesario el ajuste de dosis con aclidinio en pacientes con insuficiencia renal, dado que la eliminación renal tiene un rol menor en la eliminación global del fármaco. También ha concluido recientemente un estudio cruzado exploratorio de siete días que evaluaba la administración de bromuro de aclidinio por la mañana o por la tarde comparado con placebo. A los 7 días de tratamiento se observó una diferencia estadística significativa de aclidinio versus placebo en el área normalizada bajo la curva de VEMS (AUC 0-24/24h), pero no en la predosis VEMS en ambos grupos de dosis. No se encontraron diferencias en VEMS (AUC 0-24h/24h) ni en el valor predosis del VEMS entre las administraciones del aclidinio de mañana o tarde.

El bromuro de aclidinio

El bromuro de aclidinio es un broncodilatador anticolinérgico inhalado para el tratamiento diario de la EPOC. Almirall ha licenciado sus derechos de comercialización en EEUU a Forest Laboratories, conservando los derechos para el resto del mundo. Ambas compañías desarrollan el compuesto conjuntamente.

El bromuro de aclidinio se administra a los pacientes a través del novedoso inhalador multidosis de polvo seco (MDPI) Genuair®⁹ de Almirall, un dispositivo de fácil utilización que funciona con un concepto ‘presionar una vez e inhalar’. Genuair®⁹ ha sido diseñado con un sistema novedoso e intuitivo de *feedback*, que a través de una ‘ventana coloreada’ indica una correcta utilización. El inhalador Genuair®⁹ contiene 30 dosis con un indicador visible del nivel de dosis restantes y también incorpora características importantes para la seguridad como un mecanismo para evitar duplicar la dosis y un sistema de bloqueo al final de la última dosis, para evitar el uso del inhalador vacío.

La EPOC

La EPOC es una enfermedad pulmonar, que se puede prevenir y tratar, caracterizada por una limitación crónica de las vías respiratorias que afecta la respiración normal y no es del todo reversible^{vi}.

La limitación de las vías respiratorias normalmente es progresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos. La bronquitis crónica y el enfisema son dos de las enfermedades pulmonares más comunes incluidas bajo el diagnóstico de la EPOC.^{vii}

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada y potencialmente letal.^{viii} Alrededor de 80 millones de personas padecen EPOC moderada o severa^{vii} en todo el mundo. Más de tres millones de personas fallecieron a causa de esta enfermedad en 2005; es decir, un 5% del total de muertes a nivel mundial.^{viii} Hay importantes necesidades no satisfechas en el tratamiento de la EPOC, incluyendo opciones terapéuticas limitadas para mejorar la función pulmonar y controlar exacerbaciones. Las respuestas individuales de pacientes pueden variar y, por lo tanto, se necesitan opciones de tratamiento adicionales.

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), psoriasis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

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

CONTACTO PARA ANALISTAS E INVERSORES

Relación con Inversores
Jordi Molina
Phone 34 93 291 30 87
inversores@almirall.es

-
- i Joos GF, Schelfhout VJ, Kannies F et al. Bronchodilator effects of aclidinium bromide, a novel long-acting anticholinergic, in COPD patients: a Phase II study. *Eur Respir J* 2007; 30 (Suppl 51): 210S.
 - ii Chanez P, Burge S, Dahl R et al. Once-daily administration of aclidinium bromide, a novel, long-acting anticholinergic: a Phase II, dose-finding study. American Thoracic Society Conference, May 2008.
 - iii Schelfhout VJ, Joos GF, Garcia Gil E, et al. Bronchodilator/bronchoprotective effects of aclidinium bromide, a novel long-acting anticholinergic: a Phase I study. *Eur Respir J* 2007; 30 (Suppl 51): 356S
 - iv Ferrer P, Jansat JM, Garcia Gill E. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled anticholinergic, in healthy subjects. American Thoracic Society Conference, May 2008.
 - v de Miquel G, Schrodter A, Miletzki B etc al. Low systemic exposure to aclidinium bromide, a novel long-acting anticholinergic, after multiple doses. American Thoracic Society Conference, May 2008.
 - vi Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, prevention of COPD (www.goldcopd.com) accessed 3 September 2007
 - vii World Health Organisation (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Website page. Accessed August 2007. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
 - viii World Health Organisation (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Factsheet number 315; November 2006.
 - 9 Genuair® is a registered trademark of Laboratorios Almirall, S.A. Genuair® is the proposed registered trademark for the MDPI and is pending regulatory approval.

ALMIRALL FINALIZA LOS ESTUDIOS DE FASE III DEL BROMURO DE ACLIDINIO

- **Almirall comunica la finalización de los estudios ACCLAIM/COPD I&II, que evalúan la eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio, medicamento indicado para el tratamiento de la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica).**
- **Los resultados preliminares *top line* de dichos estudios de fase III serán publicados durante el tercer trimestre de 2008.**
- **El aclidinio se administrará vía un novedoso dispositivo inhalador, *Genuair*[®], que se caracteriza por su comodidad y seguridad para los pacientes que sufren enfermedades respiratorias.**

Barcelona 7 julio de 2008.- Laboratorios Almirall, S.A. y Forest Laboratories, Inc. han anunciado la conclusión de los estudios ACCLAIM/COPD I&II (*AC*lidinium *CL*inical *T*rial *A*ssessing *E*fficacy and *S*afety *I*n *M*oderate to *S*evere *C*OPD *P*atients), con la finalización del tratamiento de los últimos pacientes en cada uno de estos estudios de Fase III.

ACCLAIM/COPD es el programa de desarrollo clínico de mayor envergadura que ha desarrollado Almirall. Fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del bromuro de aclidinio, medicamento indicado para el tratamiento de la EPOC.

En estos estudios ha participado un total de 23 países y 1.647 personas. Las visitas finales de los pacientes se llevaron a cabo en mayo, en el caso del estudio ACCLAIM I, y en junio en el ACCLAIM II. Se espera que los resultados preliminares *top line* de cada uno de ellos estén disponibles durante el tercer trimestre de 2008.

Sobre los estudios ACCLAIM/COPD

Se trata de dos estudios de Fase III, doble ciego, multicéntricos, con grupos paralelos, controlados con placebo, uno en Europa y el otro principalmente en Norte América, para evaluar la eficacia y la seguridad del bromuro de aclidinio. Los pacientes en estos ensayos han sido diagnosticados de EPOC moderada a severa, tienen al menos 40 años y un historial de fumador de 10 paquete-año como mínimo. Los pacientes fueron elegidos con métodos randomizados para recibir bromuro de aclidinio o placebo durante el periodo de un año. La variable primaria analizada en los dos ensayos es VEMS (volumen respiratorio máximo en el primer segundo) versus placebo. VEMS es una medida de la función pulmonar que está disminuida en pacientes con EPOC moderada a severa.

“Estamos muy satisfechos de que los estudios ACCLAIM/COPD hayan concluido según el calendario previsto y esperamos tener los resultados durante este año. La EPOC es una enfermedad grave y confiamos que el bromuro de aclidinio sea una opción de tratamiento valiosa para los pacientes que sufren de esta enfermedad” afirma el Dr. Jorge Gallardo, Presidente-Consejero Delegado de Almirall. *“Además confiamos en el éxito del nuevo inhalador multidosis de polvo seco (MDPI), *Genuair*[®] de uso sencillo e intuitivo, ofreciendo importantes ventajas frente a los demás dispositivos de inhalación actualmente disponibles”.*

El programa de desarrollo clínico de aclidinio

Además de los estudios ACCLAIM/COPD, se han realizado otros estudios de Fase I-III diseñados para caracterizar el perfil del producto en un programa clínico exhaustivo. Estos estudios investigan la tolerancia al ejercicio y la hiperventilación pulmonar, la seguridad y farmacocinética de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal y pacientes de edad avanzada, el índice de flujo máximo de inspiración con Genuair®⁹ MDPI, así como la dosis de mañana/tarde.

Los resultados de los ensayos clínicos de Fase II demostraron que el bromuro de aclidinio consiguió una importante broncodilatación sostenida durante 24 horas y fue bien tolerado.^{i,ii} Los resultados de los estudios de Fase I han demostrado que el bromuro de aclidinio es superior a placebo, al mejorar el tránsito específico de las vías respiratorias, con un mayor efecto obtenido con dosis más altas.ⁱⁱⁱ

Además, estudios de Fase I han demostrado que el bromuro de aclidinio es bien tolerado a través de un rango de dosis (600-6000µg)^{iv} y con dosis repetidas (200, 400 y 800µg).^v Es poco probable que sea necesario el ajuste de dosis con aclidinio en pacientes con insuficiencia renal, dado que la eliminación renal tiene un rol menor en la eliminación global del fármaco. También ha concluido recientemente un estudio cruzado exploratorio de siete días que evaluaba la administración de bromuro de aclidinio por la mañana o por la tarde comparado con placebo. A los 7 días de tratamiento se observó una diferencia estadística significativa de aclidinio versus placebo en el área normalizada bajo la curva de VEMS (AUC 0-24/24h), pero no en la predosis VEMS en ambos grupos de dosis. No se encontraron diferencias en VEMS (AUC 0-24h/24h) ni en el valor predosis del VEMS entre las administraciones del aclidinio de mañana o tarde.

El bromuro de aclidinio

El bromuro de aclidinio es un broncodilatador anticolinérgico inhalado para el tratamiento diario de la EPOC. Almirall ha licenciado sus derechos de comercialización en EEUU a Forest Laboratories, conservando los derechos para el resto del mundo. Ambas compañías desarrollan el compuesto conjuntamente.

El bromuro de aclidinio se administra a los pacientes a través del novedoso inhalador multidosis de polvo seco (MDPI) Genuair®⁹ de Almirall, un dispositivo de fácil utilización que funciona con un concepto '*presionar una vez e inhalar*'. Genuair®⁹ ha sido diseñado con un sistema novedoso e intuitivo de *feedback*, que a través de una 'ventana coloreada' indica una correcta utilización. El inhalador Genuair®⁹ contiene 30 dosis con un indicador visible del nivel de dosis restantes y también incorpora características importantes para la seguridad como un mecanismo para evitar duplicar la dosis y un sistema de bloqueo al final de la última dosis, para evitar el uso del inhalador vacío.

La EPOC

La EPOC es una enfermedad pulmonar, que se puede prevenir y tratar, caracterizada por una limitación crónica de las vías respiratorias que afecta la respiración normal y no es del todo reversible^{vi}.

La limitación de las vías respiratorias normalmente es progresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos. La bronquitis

crónica y el enfisema son dos de las enfermedades pulmonares más comunes incluidas bajo el diagnóstico de la EPOC.^{vii}

La EPOC es una enfermedad infradiagnosticada y potencialmente letal.^{viii} Alrededor de 80 millones de personas padecen EPOC moderada o severa^{vii} en todo el mundo. Más de tres millones de personas fallecieron a causa de esta enfermedad en 2005; es decir, un 5% del total de muertes a nivel mundial.^{viii} Hay importantes necesidades no satisfechas en el tratamiento de la EPOC, incluyendo opciones terapéuticas limitadas para mejorar la función pulmonar y controlar exacerbaciones. Las respuestas individuales de pacientes pueden variar y, por lo tanto, se necesitan opciones de tratamiento adicionales.

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), psoriasis, artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

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

-
- i Joos GF, Schellhout VJ, Kannies F et al. Bronchodilator effects of aclidinium bromide, a novel long-acting anticholinergic, in COPD patients: a Phase II study. *Eur Respir J* 2007; 30 (Suppl 51): 210S.
 - ii Chanez P, Burge S, Dahl R et al. Once-daily administration of aclidinium bromide, a novel, long-acting anticholinergic: a Phase II, dose-finding study. American Thoracic Society Conference, May 2008.
 - iii Schellhout VJ, Joos GF, Garcia Gil E, et al. Bronchodilator/bronchoprotective effects of aclidinium bromide, a novel long-acting anticholinergic: a Phase I study. *Eur Respir J* 2007; 30 (Suppl 51): 356S
 - iv Ferrer P, Jansat JM, Garcia Gill E. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled anticholinergic, in healthy subjects. American Thoracic Society Conference, May 2008.
 - v de Miquel G, Schrodter A, Miletzki B etc al. Low systemic exposure to aclidinium bromide, a novel long-acting anticholinergic, after multiple doses. American Thoracic Society Conference, May 2008.
 - vi Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, prevention of COPD (www.goldcopd.com) accessed 3 September 2007
 - vii World Health Organisation (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Website page. Accessed August 2007. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/>.
 - viii World Health Organisation (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Factsheet number 315; November 2006.
 - 9 Genuair® is a registered trademark of Laboratorios Almirall, S.A. Genuair® is the proposed registered trademark for the MDPI and is pending regulatory approval.