



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Pla de desenvolupament d'una nova combinació de fàrmacs pel tractament de la Síndrome de l'Ovari Poliquístic: del mercat al mercat

Rosa Torres Ferraz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT: RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL
DE MEDICAMENTS

**Pla de desenvolupament d'una nova combinació de fàrmacs pel
tractament de la Síndrome de l'Ovari Poliquístic:
del mercat al mercat**

Rosa Torres Ferraz, 2018

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT: RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL
DE MEDICAMENTS

**Pla de desenvolupament d'una nova combinació de fàrmacs pel
tractament de la Síndrome de l'Ovari Poliquístic:
del mercat al mercat**

Memòria presentada per Rosa Torres Ferraz per optar al títol de doctora per la
Universitat de Barcelona

Directores:

Dra. Clara Campàs Moya

Dra. Lourdes Ibáñez Toda

Tutora:

Dra. M^a Luisa García López

Doctoranda:

Rosa Torres Ferraz

Rosa Torres Ferraz, 2018

*“Lidera la emoción
Domina el viento sin mirar atrás
Extrema tu ambición
Tú sabes que el peligro es dudar”*

*-Incondicional
(Love of Lesbian)*

AGRAÏMENTS

Aquest no és un agraïment qualsevol, és una enorme mostra de reconeixement a totes aquelles persones que han fet possible aquesta tesis doctoral. GRÀCIES per la vostra col·laboració!!

En primer lloc, a les meves directores Clara i Lourdes per tot el que he pogut aprendre d'elles, se'ns dubte dos grans referents per mi d'ara endavant. De nou, mil gràcies. Ho hem aconseguit!

A la meva tutora M^aLuisa per la seva paciència i els consells pel desenvolupament de la tesis.

Al equip del CIM-Sant Pau de l'Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, al equip d'estadística mèdica d'IDIBAPS, i al equip d'Asphalion per les col·laboracions realitzades.

A l'AGAUR i a la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement de la Generalitat de Catalunya per l'ajut concedit en la convocatòria del programa de doctorats industrials (DI2015).

A Kern Pharma per haver confiat en mi i a tots els companys, en especial a la Irma, el Sergi, el Lluís i el Dani per la seva inestimable ajuda i motivació en tot moment.

Al grup de recerca d'endocrinologia metabòlica de la Fundació Sant Joan de Déu pel seu gran suport.

Al Francis, de la Universitat Catòlica de Lovaina, per la seva creativitat, els seus coneixements i dilatada experiència en la investigació de la síndrome.

Als meus amics farmacèutics Alex, Cris per empenyar-me quan més ho he necessitat.

A les meves deu meravelloses amigues pels vinets, cafès i àpats que tant m'han ajudat en els dies més intensos.

Als rellinassencs i en especial a l'Albert per les passejades per les Serres mentre rebia grans consells d'un excel·lent doctor.

A la Pipa, pel suport "silenciós" durant hores al meu costat.

A la meva família, avis/es, tiets/es, cosins/es per la vostra motivació constant.

Als meus pares, Anna i Joan per haver-me ajudat a arribar fins aquí.

Als meus germans, Laura i Joan per ser-hi sempre. I quan dic sempre, és sempre.

Al Tons, pel ser l'element indispensable, incondicional. T'estimo

ÍNDEX

Abreviatures i Acrònims.....	4
Llista de Taules	7
Llista de Figures.....	10
RESUM	13
RESUMEN.....	14
ABSTRACT	15
1 INTRODUCCIÓ	17
1.1 <i>Síndrome de l'Ovari Poliquístic (PCOS)</i>	19
1.1.1 Fisiopatologia	19
1.1.2 Aspectes clínics i epidemiològics.....	25
1.1.3 Diagnòstic.....	27
1.1.4 Tractament.....	31
1.2 <i>SPIOMET en el tractament de PCOS</i>	38
1.2.1 Situació actual dels tres principis actius.....	38
1.2.2 Racional de l'ús de SPIOMET	40
1.2.3 Experiència en l'ús de SPIOMET en el tractament de PCOS.....	44
1.3 <i>Desenvolupament de fàrmacs a la indústria farmacèutica</i>	47
1.3.1 Model "quick-win, fail-fast"	48
1.3.2 Altres estratègies per augmentar l'eficiència en la R+D de la indústria	49
2 OBJECTIUS	51
3 MATERIALS I MÈTODES.....	55
3.1 <i>Esquema de mètodes generals</i>	57
3.2 <i>Desenvolupament de la formulació SPIOMET 50/7,5/850mg</i>	57
3.3 <i>Estudi clínic Fase I pilot: Biodisponibilitat comparada</i>	62
3.4 <i>Guies reguladores aplicables EU /EUA: Cerca i revisió</i>	66

3.5	<i>Publicacions d'assajos clínics dels monocomponents per PCOS: Cerca i revisió</i>	69
3.6	<i>Disseny estudis clínics</i>	71
3.6.1	Variables d'avaluació	71
3.6.2	Estimacions grandària de mostra	72
3.7	<i>Assessorament Científic EU i EUA</i>	73
3.7.1	EMA	73
3.7.2	FDA	74
3.8	<i>Disseny del pla de desenvolupament</i>	76
3.8.1	Estimació de costos i duració	77
3.9	<i>Anàlisis de riscos i oportunitats</i>	81
4	RESULTATS	83
4.1	<i>Estudi de viabilitat del desenvolupament de la formulació SPIOMET 50/7,5/850mg</i>	85
4.1.1	Perfil de qualitat del producte, atributs crítics i anàlisi de risc inicial	85
4.1.2	Disseny d'experiments de formulació (DoE)	92
4.1.3	Procés de fabricació	105
4.1.4	Formulació qualitativa/quantitativa	109
4.1.5	Anàlisis de risc actualitzat	117
4.2	<i>Marc legal aplicable i estratègia reguladora</i>	121
4.2.1	Europa (EU)	121
4.2.2	Estats Units (EUA)	130
4.2.3	Estratègia reguladora combinada EU i EUA	137
4.3	<i>Anàlisis i identificació d'estudis clínics necessaris</i>	139
4.3.1	Estudis Fase I de Biodisponibilitat comparada	139
4.3.2	Estudis Fase II/III	144
4.4	<i>Variables d'avaluació per PCOS i estimacions de grandària de mostra</i>	152
4.4.1	Variables clíniques de PCOS	152
4.4.2	Variables bioquímiques de PCOS	158
4.4.3	Variables metabòliques i de factors de risc cardiovascular	159
4.4.4	Variable composta	161
4.5	<i>Disseny del pla de desenvolupament optimitzat per Europa i Estats Units</i>	164
4.6	<i>Anàlisis de riscos i oportunitats</i>	164

5	DISCUSSIÓ.....	167
6	CONCLUSIONS.....	183
7	BIBLIOGRAFIA	187
8	ANNEXOS.....	201

Abreviatures i Acrònims

AEMPS	Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris
AMH	Hormona antimulleriana o <i>Anti-Müllerian Hormone</i>
AUC ₀ ^t	Àrea sota la corba de concentracions plasmàtiques de 0 al temps t
BA	biodisponibilitat comparada o <i>comparative Bioavailability</i>
BCS	Sistema de Classificació Biofarmacèutica
BPCA	Llei pel desenvolupament adequat de medicaments per a població pediàtrica o <i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>
CAB	Comitè d'assessorament clínic o <i>Clinical Advisory Board</i>
CCP	Certificat Complementari de Protecció
CFR	Codi Federal de Normatives o <i>Code of Federal Regulations</i>
cIMT	gruix de l'artèria caròtida o <i>carotid Intima-Media Thickness</i>
Cmax	Concentració màxima en plasma
colesterol-HDL	lipoproteïnes d'alta densitat o <i>High-density lipoprotein</i>
colesterol-LDL	lipoproteïnes de baixa densitat o <i>Low-density lipoprotein</i>
CPA	Acetat de Ciproaterona o <i>Cyproterone Acetate</i>
CQA	Atributs crítics de qualitat o <i>Critical Quality Attributes</i>
CRO	organitzacions d'investigació per contracte o <i>Clinical Research Organizations</i>
CRP	Proteïna C-reactiva
CYP171A	Citocrom P450 17A1
DDI	Interacció entre fàrmacs o <i>Drug-Drug Interaction</i>
DENND1A	Proteïna que conté el domini DENN 1A o <i>DENN domain-containing protein 1A</i>
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHT	Dihidrotestosterona
DoE	Disseny d'Experiments o <i>Design of Experiments</i>
DP	punts de decisió o <i>Decision Points</i>
DT2	Diabetis tipus 2
EMA	Agència Europea del Medicament o <i>European Medicines Agency</i>
EU	Europa
EUA	Estats Units
F&G	Ferriman-Gallwey
FAI	Índex d'andrògens circulants o <i>Free Androgen Index</i>
FDA	Administració de Medicaments i Aliments o <i>Food and Drug Administration</i>
FDC	Medicaments de Combinacions a dosis fixes o <i>Fixed-Dose Combination medicinal products</i>
FFDCA	Llei Federal d'Aliments, Medicaments i Cosmètics o <i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i>
FLU	Flutamida
FPG	Glucosa plasmàtica en dejú o <i>Fasting Plasma Glucose</i>
FSH	Hormona fol·liculostimulant o <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
GABA	àcid γ -aminobutíric o <i>γ-Aminobutyric Acid</i>

GLP-1	Pèptid similar al glucagó tipus 1 o <i>1- Glucagon-Like Peptide</i>
GnRH	Hormona alliberadora de gonadotropines o <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
HA	Hiperandrogenisme
HMW	alt pes molecular o <i>High Molecular Weight</i>
HSJD	Hospital Sant Joan de Déu
ICH	Consell Internacional d'Harmonització o <i>International Conference of Harmonization</i>
IL-6	Interleucina -6
IMC	Índex de Massa Corporal
IPC	Controls de Procés o <i>In Process Controls</i>
iPSP	Pla d'estudis pediàtrics inicial o <i>initial Pediatric Study Plan</i>
IR	Resistència a la Insulina
IRS1	Substrat del receptor de la Insulina o <i>Insulin Receptor Substate 1</i>
IVF	Fertilització in vitro o <i>In Vitro Fertilization.</i>
KU Leuven	<i>Katholieke Universiteit Leuven</i>
LC-MS/MS	Cromatografia Líquida d'alta resolució acoblada a Espectrometria de Masses
LH	Hormona Luteïnitzant o <i>Luteinizing Hormone</i>
LoI	Carta inicial o <i>Letter of Intent</i>
MAA	Sol·licitud d'autorització de comercialització o <i>Marketing Authorization Application</i>
MET	Metformina
MEK	proteïna quinasa activada per mitogen o <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
MPP	Mínim perfil del producte o <i>Minimal Product Profile</i>
N	Grandària de mostra
NALFD	Malaltia del fetge gras no alcohòlic o <i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NAM	Modulador Al·lostèric Negatiu o <i>Negative Allosteric Modulator</i>
NASH	Esteatohepatitis no alcohòlica o <i>Non-Alcoholic Steatohepatitis</i>
NDA	Sol·licitud autorització nou medicament o <i>New Drug Application</i>
NIH	Institut Nacional de Salut o <i>National Institute of Health</i>
NKB	Neuroquinina B
NME	noves entitats moleculars o <i>New Molecular Entities</i>
OC	Anticonceptius Orals o <i>Oral Contraceptives</i>
OGTT	Test de tolerància oral a la glucosa o <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
OR	Oportunitat Relativa o <i>Odds ratio</i>
PCOM	morfologia d'ovaris poliquístics o <i>Polycystic Ovarian Morphology</i>
PCOS	Síndrome de l'Ovari Poliquístic o <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
PEG	Polietilenglicol
Ph. Eur	Farmacopea Europea
PIO	Pioglitazona
PIP	Pla d'investigació Pediàtrica
PK	Farmacocinètica o <i>Pharmacokinetics</i>
PoC	prova de concepte o <i>Proof Of Concept</i>
PPAR-γ	Receptor activat per proliferador de peroxisoma γ o <i>Peroxisome Proliferator-</i>

Activated Receptor γ

PPSR	Proposta d'estudis pediàtrics o <i>Proposed Paediatric Study Request</i>
PREA	Llei d'Equitat de la Recerca Pediàtrica o <i>Pediatric Research Equity Act</i>
pre-IND	sol·licitud d'un nou fàrmac en investigació o <i>Pre-Investigational New Drug application</i>
PSD	Distribució de mida de partícula o <i>Particle Size Distribution</i>
PUMA	Autorització de Comercialització per Ús Pediàtric o <i>Paediatric-Use Marketing Authorization</i>
QbD	Qualitat des del disseny o <i>Quality by Design</i>
QTTP	Perfil de qualitat del producte o <i>Quality Target Product Profile</i>
R+D	Recerca i Desenvolupament
SAWP	Grup de treball de l'assessorament científic o <i>Scientific Advice Working Party</i>
SD	Desviació estàndard o <i>Standard Deviation</i>
SEM	Error estàndard de la mitjana o <i>Standard Error of the Mean</i>
SGLT-1/2	transportador de sodi i glucosa 1/2 o <i>Sodium Glucose Transporter</i>
SHBG	globulina transportadora d'hormones sexuals o <i>Sex Hormone-Binding Protein</i>
SPI	Espironolactona o <i>Spirolactone</i>
T	Testosterona
TNF α	Factor de Necrosi Tumoral o <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TPP	Perfil objectiu del producte o <i>Target Product Profile</i>
USC	Codi dels EUA o <i>United States Code</i>
WIPO	Organització mundial de propietat intel·lectual o <i>World Intellectual Property Organisation</i>
WR	Sol·licitud per escrit o <i>Written Request</i>

Llista de Taules

Taula 1. Classificacions dels criteris diagnòstics de PCOS (Bellver et al., 2017)	28
Taula 2. Principals fenotips de PCOS recomanats pel diagnòstic (Lizneva et al., 2016)	28
Taula 3. Criteris recomanats pel diagnòstic de PCOS en adolescents.....	30
Taula 4. Opcions de tractament per PCOS segons la voluntat d'embaràs (Azziz et al., 2016)(Goodman et al., 2015)(Legro et al., 2013b)(Teede et al., 2018)	33
Taula 5. Fàrmacs utilitzats en el tractament de PCOS fora de fitxa tècnica en adultes i adolescents sense voluntat d'embaràs (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017; Radosh, 2009).	36
Taula 6. Estat actual del registre dels medicaments que contenen els principis actius de SPIOMET a EU i els EUA.....	38
Taula 7. Resultats comparatius de l'efecte de OC versus SPIOMET en la taxa d'ovulació als 12 mesos post tractament després d'un any de tractament a l'estudi de Ibáñez et al. de 2017 ...	45
Taula 8. Factors estudiats en el DoE de formulació.....	60
Taula 9. Número de proves experimentals del DoE (11 prototips resultants segons els factors determinats).....	60
Taula 10. Disseny de l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada	62
Taula 11. Llistat de documents reguladors revisats emesos per la EMA, FDA o ICH.....	67
Taula 12. Llistat de guies revisades pel disseny estudis clínics emesos per la EMA, FDA o ICH. 71	
Taula 13. QTTP pel medicament SPIOMET	85
Taula 14. Resum del CQA del medicament SPIOMET	86
Taula 15. Avaluació del risc inicial dels principis actius MET, SPI i PIO.....	87
Taula 16. Justificació de l'avaluació del risc inicial dels principis actius MET, SPI i PIO	88
Taula 17. Avaluació del risc inicial dels components de la formulació.....	89
Taula 18. Justificació de l'avaluació del risc inicial dels components de la formulació	90
Taula 19. Avaluació del risc inicial del procés de fabricació	91
Taula 20. Justificació de l'avaluació del risc inicial del procés de fabricació	91
Taula 21. Número de proves experimentals del DoE (11 prototips resultants segons els factors determinats).....	94
Taula 22. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta duresa	96
Taula 23. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 5min MET	97
Taula 24. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 10min MET	97
Taula 25. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 15min MET	98
Taula 26. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 5min SPI.....	99
Taula 27. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 10min SPI.....	99

Taula 28. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 15min SPI.....	99
Taula 29. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 5min PIO.....	100
Taula 30. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 10min PIO.....	100
Taula 31. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 15min PIO.....	101
Taula 32. Mapa de procés i definició de paràmetres de fabricació pels comprimits recoberts de SPIOMET 50/7,5/850mg.....	106
Taula 33. Formulació quantitativa/qualitativa de SPIOMET 50/7,5/850mg.....	109
Taula 34. Resultats de l'estudi d'estabilitat ICH del lot G2017010335 a 40°C/75%HR en pots amb sílice.....	110
Taula 35. Resum dels paràmetres de PK obtinguts a l'estudi clínic pilot de biodisponibilitat comparada (KPI-002-CL-001).	111
Taula 36. Paràmetres de procés obtinguts dels prototips de SPIOMET (nuclis) de la fase d'optimització.....	113
Taula 37. Formulació quantitativa/qualitativa de SPIOMET 50/7,5/850mg optimitzada	114
Taula 38. Resultats del segon estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada (KPI-002-CL-002) amb la fórmula optimitzada i comparativa amb els resultats del primer estudi (KPI-002-CL-001)	115
Taula 39. Avaluació del risc actualitzat dels principis actius MET, SPI i PIO	117
Taula 40. Justificació de l'avaluació del risc actualitzat dels principis actius MET, SPI i PIO ...	117
Taula 41. Avaluació del risc actualitzat dels components de la formulació	118
Taula 42. Justificació de l'avaluació del risc actualitzat dels components de la formulació	118
Taula 43. Avaluació del risc actualitzat del procés de fabricació.....	119
Taula 44. Justificació de l'avaluació del risc actualitzat del procés de fabricació.....	120
Taula 45. Resum de les bases legals a EU possibles per l'autorització de comercialització del nou medicament de combinacions de dosis fixes SPIOMET.....	122
Taula 46. Comparativa dels dos enfocaments en l'estratègia reguladora pel projecte a EU...	126
Taula 47. Preguntes i respostes recollides al comitè pediàtric de la EMA sobre el PIP en el context del projecte	129
Taula 48. Normatives de la FDA referents a combinacions de productes i/o fàrmacs	132
Taula 49. Guies per la Indústria de la FDA que poden ser rellevants pel projecte de SPIOMET.	133
Taula 50. Resum de la revisió de la legislació pediàtrica a EUA.	135
Taula 51. Estratègia reguladora combinada EU i EUA	137
Taula 52. Resum del disseny de l'estudi clínic Fase I de BA comparada plantejat a la EMA i la FDA	140

Taula 53. Resum dels protocols per l'estudi in vitro de dissolució comparatiu plantejats a la EMA i la FDA.....	141
Taula 54. Recomanacions sobre l'administració amb aliments a les Fitxes Tècniques dels productes de referència individuals.....	142
Taula 55. Resum del resultat de les consideracions de la EMA i la FDA en relació al disseny dels estudis clínics de Fase I (BA) pel projecte SPIOMET.....	143
Taula 56. Resum dels estudis Fase II/III proposats inicialment per completar el pla de desenvolupament clínic de SPIOMET.....	145
Taula 57. Comparativa resultats obtinguts ens variables d'avaluació de PCOS a 12 mesos de tractament amb FLU+PIO+MET versus SP+PIO+MET en els estudis HSJD/KU Leuven 13 i 14. Canvi respecte dada basal ($\Delta 0-12$ m).....	146
Taula 58. Resum de les respostes de la EMA i la FDA a la proposta del programa de desenvolupament clínic d'eficàcia (Fase II/III) per SPIOMET.....	148
Taula 59. Esquema del disseny de l'estudi clínic Fase II plantejat durant l'assessorament científic.....	149
Taula 60. Resum dels estudis Fase II/III dissenyats finalment per completar el pla de desenvolupament clínic de SPIOMET.....	150
Taula 61. Estimacions de N per hirsutisme amb potències del 80 i 90%.....	153
Taula 62. Estimacions de N per acne amb potències del 80 i 90%.....	155
Taula 63. Estimacions de N per irregularitat menstrual amb potències del 80 i 90%.....	156
Taula 64. Estimacions de N per taxa d'ovulació amb potències del 80 i 90%.....	157
Taula 65. Estimacions de N per FAI amb potències del 80 i 90%.....	159
Taula 66. Llistat de variables metabòliques i de factors de risc cardiovascular seleccionades per avaluació del tractament amb SPIOMET en pacients amb PCOS.....	160
Taula 67. Escenari per cada variable contínua que permetria la valoració positiva.....	162
Taula 68. Escenari de la variable dicotòmica que permetria la valoració positiva.....	162
Taula 69. Anàlisi de risc del projecte SPIOMET.....	164
Taula 70. Anàlisi DAFO del projecte SPIOMET.....	166
Taula 71. Resum dels estudis en població pediàtrica on s'administra PIO llistats a clinical.trials.gov.....	173
Taula 72. Comparativa entre els productes de referència individuals de EU vs EUA.....	174

Llista de Figures

Figura 1. Esquema de la seqüència de d'alteracions que desencadenen la fisiopatologia de PCOS d'origen en la hiperexpansió del teixit adipós. Adaptada de (de Zegher et al., 2018).....	22
Figura 2. Representació esquemàtica de l'evolució de PCOS al llarg de la vida de la dona en edat reproductiva, amb èmfasi en la transformació del component reproductiu/hormonal al component metabòlic de la síndrome (B. Fauser et al., 2012)	25
Figura 3. El racional de SPIOMET està dissenyat per abordar tant els aspectes metabòlics com hiperandrogènics de PCOS	41
Figura 4. Esquema de la fisiopatologia de PCOS i el rol de SPIOMET en el tractament	43
Figura 5. Canvis longitudinals en nivells d'andrògens estàndard (Testosterona lliure) en adolescents amb PCOS després de 12 m de tractament (gris) i als 12 m de seguiment post-tractament. OC (cercles vermells; N=17) i SPIOMET (cercles blaus; N=17). Els resultats s'expressen com a mitjana i SEM. Els valors de P es refereixen a diferències entre subgrups (0-24 mesos). Els símbols al llarg de l'eix X (& p <0.01) fan referència a canvis diferencials entre 0-6 mesos i entre 12-18 mesos. Estudi de Ibáñez et al. de 2017	46
Figura 6. Canvis longitudinals en el % de greix hepàtic en adolescents amb PCOS després de 12 m de tractament (gris) i als 12 m de seguiment post-tractament. OC (cercles vermells; N=17) i SPIOMET (cercles blaus; N=17). Els resultats s'expressen com a mitjana i SEM. Els valors de P es refereixen a diferències entre subgrups (0-24 mesos). Els símbols al llarg de l'eix X (#p <0.001) fan referència a canvis diferencials entre 0-6 mesos. Estudi de Ibáñez et al. de 2017	46
Figura 7. Representació del model “quick-win, fail-fast”. La figura mostra la comparativa entre el model tradicional (a) , i el nou model de desenvolupament de nous fàrmacs (b)	48
Figura 8. Esquema de mètodes generals	57
Figura 9. Esquema del procés del desenvolupament farmacèutic segons la ICH Q8 i Q9.....	58
Figura 10. Metodologia per la identificació, avaluació i selecció de l'evidència clínica	70
Figura 11. Procediment EMA assessorament científic. Fase planificació	73
Figura 12. Procediment EMA assessorament científic. Fase Avaluació.....	74
Figura 13. Procediment FDA assessorament científic.....	75
Figura 14. Diagrama d'embut de JMP per la resposta duresa	96
Figura 15. Diagrama d'embut de JMP per la dissolució de MET i anàlisi de la variància del model: A) 5min, B) 10 min i C) 15 min	97
Figura 16. Diagrama d'embut de JMP per la dissolució de SPI i anàlisi de variància del model: A) 5min, B) 10 min i C) 15 min	98

Figura 17. Diagrama d'embut de JMP per la dissolució de PIO i anàlisi de variància del model: A) 5min, B) 10 min i C) 15 min	100
Figura 18. Perfil de dissolució comparatiu de METFORMINA dels prototips recoberts de SPIOMET 850/7,5/50mg del DoE versus el producte de referència Dianben® 850mg (MET) a pH 2,5+0,5% polisorbat 80, 1000ml i 75rpm. 7 Prototips.	102
Figura 19. Perfil de dissolució comparatiu de ESPIRONOLACTONA dels prototips recoberts de SPIOMET 850/7,5/50mg del DoE versus el producte de referència Aldactone 100mg®(SPI) a pH 2,5+0,5% polisorbat 80, 1000ml i 75rpm. 7 Prototips	103
Figura 20. Perfil de dissolució comparatiu de PIOGLITAZONA dels prototips recoberts de SPIOMET 850/7,5/50mg del DoE versus el producte de referència Actos® 15mg (PIO) a pH 2,5+0,5% polisorbat 80, 1000ml i 75rpm. 7 Prototips	104
Figura 21. Esquema del procés de fabricació dels comprimits recoberts SPIOMET (50/7,5/850mg)	108
Figura 22. Perfils de dissolució comparatius de prototips de SPIOMET amb diferents graus de PSD (d(90): ≤20,30,40 i 70µm) versus el producte de referència Actos® a pH 3,0, 1000ml i 100rpm.	112
Figura 23. Estratègia reguladora plantejada inicialment a l'assessorament científic a la FDA per l'abordatge de les regulacions pediàtriques	136
Figura 24. Necessitat de l'estudi de biodisponibilitat comparada resultant de les bases legals aplicables ambdues regions (EMA i FDA)	139

RESUM

Actualment no existeix cap medicament aprovat pel tractament de la Síndrome de l'Ovari Poliquístic (PCOS), un dels desordres endocrins més freqüent en dones en edat reproductiva, amb una prevalença creixent i que es caracteritza per tenir una fisiopatologia complexa amb interacció de múltiples factors. La comunitat científica ha posat de manifest la necessitat d'incrementar la recerca de nous tractaments dirigits a la normalització del component endocrino-metabòlic causant de la síndrome, els quals suposarien un canvi de paradigma en el tractament de la PCOS i permetrien reduir les complicacions derivades i per tant, l'impacte socioeconòmic d'aquesta síndrome. L'ús en combinació de dos fàrmacs sensibilitzants a la insulina i un fàrmac antiandrogènic ha demostrat, en la darrera dècada, ser una aproximació terapèutica molt prometedora capaç de millorar la simptomatologia de la PCOS a través de la reducció del greix hepato-visceral. Aprofitant l'evidència disponible, i l'interès creixent en PCOS, es proposa desenvolupar un nou medicament basat en la combinació de 3 principis actius coneguts i elaborar un pla de desenvolupament viable i òptim pel seu registre com a medicament a Europa (EU) i Estats Units (EUA).

El desenvolupament farmacèutic basat en la qualitat des del disseny i centrat en la combinació a dosis fixes dels tres principis actius (50mg espironolactona, 7,5mg pioglitazona, 850mg metformina; SPIOMET) ha permès desenvolupar una formulació viable i estable del nou medicament SPIOMET en forma de comprimits d'administració oral, amb una biodisponibilitat comparable als productes de referència individuals existents.

El pla de desenvolupament clínic proposat s'ha basat en l'agrupació de l'evidència disponible de l'ús dels tres fàrmacs administrats individualment per PCOS com a base principal de l'evidència clínic de SPIOMET i s'ha contrastat en un procés d'assessorament científic amb les agències del medicament Europea (EMA) i Americana (FDA). El pla clínic resultant inclou una seqüència d'estudis de Fase I, II i III que haurien de permetre demostrar la seguretat i l'eficàcia de SPIOMET amb un balanç benefici-risc favorable per la futura autorització del nou medicament per PCOS a EU i EUA.

En conjunt, el pla de desenvolupament global elaborat per aquest projecte, gràcies al racional científic i regulatori que el suporta, podria ser més accelerat i amb una inversió menor que altres productes innovadors per noves indicacions, en un escenari en què no es produïssin resultats tècnics inesperats ni canvis imprevistos de regulació, i amb un ús adequat dels recursos. Això transforma SPIOMET en un projecte diferencial i molt atractiu.

RESUMEN

Actualmente no existe ningún medicamento aprobado para el tratamiento del Síndrome del Ovario Poliquístico (PCOS), uno de los desórdenes endocrinos más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia creciente y caracterizado por tener una fisiopatología compleja con interacción de múltiples factores. La comunidad científica ha destacado la necesidad de incrementar la investigación de nuevos tratamientos dirigidos a la normalización del componente endocrino-metabólico causante del síndrome, los cuales supondrían un cambio de paradigma en el tratamiento del PCOS y permitirían reducir las complicaciones derivadas y, por tanto, el impacto socioeconómico de este síndrome. El uso en combinación de dos fármacos sensibilizantes a la insulina y un fármaco antiandrogénico ha demostrado, en la última década, ser una aproximación terapéutica muy prometedora capaz de mejorar la sintomatología de PCOS a través de la reducción de la grasa hepato-visceral. Aprovechando la evidencia disponible, y el interés creciente en PCOS, se propone desarrollar un nuevo medicamento basado en la combinación de tres principios activos conocidos y elaborar un plan de desarrollo viable y óptimo para su registro como medicamento en Europa (EU) y Estados Unidos (EUA).

El desarrollo farmacéutico basado en la calidad desde el diseño y centrado en la combinación a dosis fijas de los tres principios activos (50mg espironolactona, 7,5mg pioglitazona, 850mg metformina; SPIOMET) ha permitido desarrollar una formulación viable y estable del nuevo medicamento SPIOMET en forma de comprimidos de administración oral, con una biodisponibilidad comparable a los productos de referencia individuales existentes.

El plan de desarrollo clínico propuesto se ha basado en la agrupación de la evidencia disponible del uso de los tres fármacos administrados individualmente para PCOS como base principal de la evidencia clínica de SPIOMET y se ha contrastado en un proceso de asesoramiento científico con las agencias del medicamento Europea (EMA) y Americana (FDA). El plan clínico resultante incluye una secuencia de estudios de Fase I, II y III que deberían permitir demostrar la seguridad y la eficacia de SPIOMET con un balance beneficio-riesgo favorable para la futura autorización del nuevo medicamento para PCOS en EU y EUA.

En conjunto, el plan de desarrollo global elaborado en este proyecto, gracias al racional científico y regulatorio que lo soporta, podría ser más acelerado y con una inversión menor que otros productos innovadores para nuevas indicaciones, en un escenario en que no se produjeran resultados técnicos inesperados ni cambios imprevistos de regulación, y con un uso adecuado de los recursos. Esto transforma SPIOMET en un proyecto diferencial y muy atractivo.

ABSTRACT

There is currently no drug approved specifically for the treatment of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), one of the most common endocrine disorder of reproductive-aged women, with a growing prevalence and characterized by complex pathophysiology with an interplay of multiple factors. The scientific community has highlighted the need to increase the research for new treatments aimed primarily at normalizing the endocrine-metabolic features underlying the syndrome, this would represent a new paradigm in the treatment of PCOS that would reduce the known long-term morbidities, and therefore the socioeconomic impact of this syndrome. The use in combination of two insulin sensitizing drugs and an antiandrogenic drug has shown in the last decade to be promising therapeutic approach able to improve PCOS symptomatology through the reduction of hepato-visceral fat. Taking advantage of the available evidence, and the growing interest in PCOS, it is proposed to develop a new fixed-dose combination drug of the three known active ingredients and to design a viable and optimal development plan for a new drug application in Europe (EU) and United States of America (USA).

The pharmaceutical development based on quality by design and focused on the fixed dose combination of the three active ingredients (50mg spironolactone, 7.5mg pioglitazone, 850mg metformin; SPIOMET) has enabled the development of a viable and stable formulation of the new SPIOMET tablets for oral administration, with a comparable bioavailability to the existing individual reference products.

The proposed clinical development plan has been based on the available evidence of the use of the three drugs administered as individual products or co-administered in PCOS as the main basis of the clinical evidence of SPIOMET and has been submitted in a scientific advice with European (EMA) and American (FDA) drug agencies. The resulting clinical plan includes a sequence of Phase I, II and III studies that should allow to demonstrate the safety and the effectiveness of SPIOMET with a favorable risk-benefit ratio for the future authorization of the new PCOS treatment in EU and USA.

Overall, thanks to the scientific and regulatory rational supporting the project, the development plan designed could be more accelerated and with less investment than other innovative products for new indications, in a scenario that no unexpected technical results or unforeseen changes in regulation occurred, and with a proper use of the resources. This turns SPIOMET into a differential and very attractive project.

1 INTRODUCCIÓ

1.1 Síndrome de l'Ovari Poliquístic (PCOS)

La Síndrome de l'Ovari Poliquístic (PCOS- *Polycystic Ovary Syndrome*) és un dels desordres endocrins més freqüents en dones en edat reproductiva, amb una prevalença que oscil·la entre un **5,5 i un 16,0%** (Azziz et al., 2016). Tot i ser similar arreu del món, estudis recents suggereixen una menor prevalença en dones xineses (5,6%, criteris Rotterdam) i una major en població negra [7,4%, criteris de l'Institut Nacional de Salut (NIH- *National Institute of Health*)], mentre que la població caucàsica i d'orient mitjà estaria entremig (Ding et al., 2017). Aquest ampli rang de prevalença s'explica per l'existència de diferents criteris diagnòstics que ofereixen fins a 16 fenotips diferents. Seguint el criteri NIH de 1990, que és el que diagnostica els fenotips més severos, la prevalença és aproximadament d'entre 5-9%, mentre que utilitzant els criteris més amplis de 2003 de Rotterdam pot oscil·lar entre el 5,6% i el 19,9% (Azziz et al., 2016).

La prevalença de PCOS **en noies adolescents és menor** que en adultes i és aproximadament del 0,6 al 20%, depenent del criteri de diagnòstic utilitzat i del pes corporal. La prevalença de la malaltia en un estudi en adolescents (15-19 anys) a Califòrnia (n = 137502) va ser d'un 0,6% en diagnòstic confirmat de PCOS, i augmentava fins a l'1,1% quan es consideraven casos no diagnosticats amb símptomes documentats que apunten a PCOS d'acord amb criteris NIH. La prevalença es veu també augmentada en funció del pes, i augmenta fins a un 0,55% en casos de sobrepès, un 1,39% en obesitat moderada i un 3,19% en les adolescents extremadament obeses (Christensen et al., 2013).

1.1.1 Fisiopatologia

La fisiopatologia i els mecanismes intrínsecs subjacents a PCOS són complexos perquè les etiologies varien i les diferents característiques estan molt relacionades entre sí. La heterogeneïtat de PCOS suggereix que la interacció de factors genètics, epigenètics, metabòlics, neuro-endocrins, ovàrics i ambientals juguen un paper important en les seves manifestacions clíniques. En aquesta secció es resumeixen el potencial paper d'aquests factors i les seves accions en el desenvolupament de PCOS

Tot i tenir un component genètic, el patró d'heretabilitat no està molt clar i la proporció descrita és inferior al 10% (Azziz et al., 2016). La majoria d'autors la defineixen com una patologia poligènica. S'han identificat gens candidats implicats en la síntesi, transport i regulació dels andrògens, el metabolisme de la insulina i fol·liculogènesis. Les condicions

INTRODUCCIÓ

ambientals també poden imitar accions hormonals i activar factors preexistents susceptibles que provoquen les alteracions endocrines característiques de PCOS, les quals es poden classificar com prenatales (programació fetal epigenètica) o postnatal (dieta, obesitat, estil de vida sedentari i toxines ambientals) (Bellver et al., 2017).

S'han proposat moltes teories per explicar la patogènesi de PCOS, una d'elles, **la hiperexpansió del teixit adipós (Figura 1)**, ha estat avalada en el consens internacional recentment publicat entre pediatres, endocrinòlegs i ginecòlegs de tot el món (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017). La teoria suposa un canvi de paradigma en la percepció de PCOS i focalitza el racional en un desencadenant metabòlic:

- La PCOS és una qüestió molt més àmplia que l'hirsutisme i la irregularitat menstrual
- El paper de l'obesitat central (greixos) i la seva reducció és una característica clínica crítica que s'adapta a les característiques clàssiques d'hirsutisme i també té un paper en la morbiditat a llarg termini

El nombre d'adipòcits subcutanis encarregats de l'emmagatzematge del greix sense complicacions metabòliques, que s'estableix majoritàriament en els primers anys de vida, pot variar entre individus i està codificat pel creixement prenatal i un fons genètic, epigenètic i ambiental. L'esgotament de la capacitat d'emmagatzematge metabòlicament saludable de lípids en el **teixit adipós subcutani** i l'aparició d'un excés de greix visceral (**adipositat central**) és el que, entre d'altres, contribueix en la disfunció metabòlica que s'observa en les persones amb PCOS i que es tradueix en les manifestacions clíniques comunes que la defineixen. Quan es supera el límit d'emmagatzematge saludable, l'excés de lípids comença a escampar-se donant lloc a una combinació de lipotoxicitat (alts nivells d'àcids grassos, hipertriglicèridèmia), dipòsits de lípids ectòpics en òrgans com el fetge, així com un perfil d'adipocitocines desfavorable [incloent alts nivells de Interleucina 6 (IL-6), factor de necrosi tumoral (TNF- α), i baixos nivells circulants d'adiponectina]. Els efectes que es deriven d'aquesta disposició ectòpica de lípids passen per l'aparició d'una **resistència a la insulina i hiperinsulinisme compensador** (de Zegher et al., 2009).

Els desencadenants de la disfunció del teixit adipós subcutani per emmagatzemar el greix poden venir, per una banda, d'un desequilibri energètic amb balanç positiu crònic on els adipòcits subcutanis s'hipertrofen en un intent d'emmagatzemar l'excés de lípids (**fenotips obesos**) o per una disminució de la capacitat d'emmagatzematge provocada per una restricció del creixement prenatal en etapes primerenques, quan l'adipogènesi és més activa, seguida d'un creixement (increment de pes) postnatal ràpid (**fenotip PCOS no obès**), la qual cosa

INTRODUCCIÓ

provoca una reducció del llinar d'adipositat a partir del qual emergeixen varis marcadors de lipotoxicitat i resistència a la insulina (de Zegher et al., 2009).

Des de la infància en endavant, com a resposta compensatòria a l'excés de greix visceral i hepàtic, es desencadena una **acceleració del creixement puberal** de les noies dirigida per un **excés de secreció** d'hormona luteïnitzant (LH) i **d'andrògens ovàrics (Figura 1)**. Aquesta disfunció s'explicaria perquè les cèl·lules gonadotròpiques que segreguen LH i les cèl·lules de la teca que segreguen andrògens a l'ovari es troben entre els tipus cel·lulars que poden mantenir la sensibilitat a la insulina en un entorn d'abundància lipídica generalitzada (Ibáñez et al., 2014).

Un cop s'assoleix l'alçada adulta (aproximadament 2 anys post-menarquia), l'efecte de retroalimentació del creixement corporal per compensar l'adipositat central es perd, però la hipersecreció de LH i altres **mecanismes metabòlics acceleradors** [incloent alts nivells d'insulina i baixos de globulina transportadora d'hormones sexuals (SHBG- *Sex Hormone-Binding Protein*)] es mantenen, donant lloc a **l'excés d'andrògens i la oligo-anovulació** (de Zegher et al., 2018).

Aquest nou concepte unificador pot explicar el desenvolupament de PCOS en noies i dones amb o sense obesitat. També encaixa amb els models experimentals d'exposició androgènica prenatal, perquè s'ha descrit que l'excés d'andrògens primerenc pot reduir l'adipogènesi subcutània i per tant afectar la capacitat d'emmagatzematge d'aquestes cèl·lules (Keller et al., 2014)(Ibáñez et al., 2014).

INTRODUCCIÓ

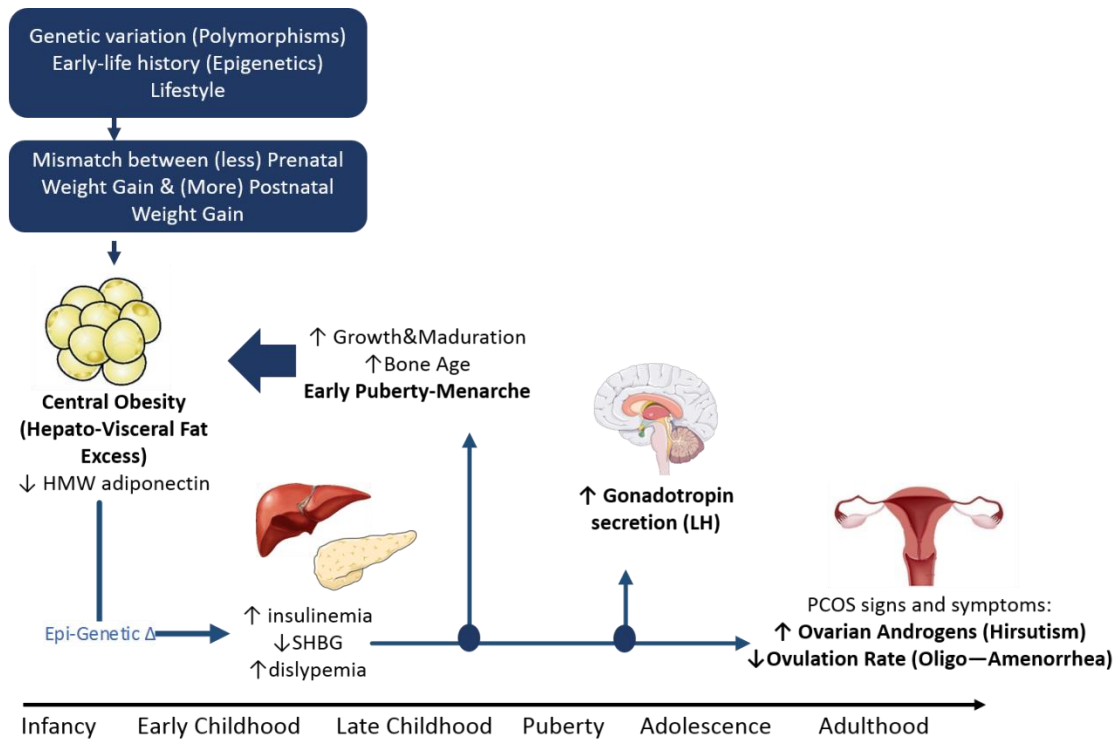


Figura 1. Esquema de la seqüència de d'alteracions que desencadenen la fisiopatologia de PCOS d'origen en la hiperexpansió del teixit adipós. Adaptada de (de Zegher et al., 2018)

Hiperandrogenisme (HA)

L'increment en la producció d'andrògens ovàrics que s'observa en PCOS és principalment deguda a una intensificació de la síntesis d'andrògens a les cèl·lules fol·liculars de la teca, les quals mostren una expressió incrementada de molts gens codificadors d'enzims involucrats en l'esteroidogènesi (Azziz et al., 2016). Aquests gens descrits són, per exemple, una variant descrita de DENND1A (DENND1A.V2) o el gen que codifica per l'enzim regulador de biosíntesis d'andrògens CYP17A1, el qual podria contribuir a l'elevada conversió de precursors de progesterona a andrògens (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017).

Les cèl·lules de la teca aïllades de dones amb PCOS són més sensibles a la insulina i la LH que les cèl·lules teca de controls sanes. A més d'estimular directament la secreció d'andrògens ovàrics, l'hiperinsulinisme contribueix a l'HA de PCOS reduint la síntesi hepàtica de SHBG, que condueix a un augment de testosterona lliure circulant (Azziz et al., 2016).

Les manifestacions de l'HA poden ser bioquímiques (Testosterona [T], Dehidroepiandrosterona [DHEA]) i/o clíniques (hirsutisme, acne i alopecía androgènica)

INTRODUCCIÓ

Disfunció ovàrica i alteracions neuroendocrines

El creixement fol·licular normal es caracteritza per una coordinació de varis factors, principalment de l'eix hipotàlem-hipòfisi-ovàric, que resulten en la selecció d'un sol fol·licle que madura i dona lloc a l'ovulació de forma seqüencial. En dones amb PCOS, hi ha una desregulació de la freqüència d'impulsos de l'hormona alliberadora de gonadotropines (GnRH- *Gonadotropin-releasing hormone*) que podria estar guiada en part per l'excés d'andrògens (es revereix amb antagonistes del receptor d'andrògens) (McCartney et al., 2016). L'augment de la freqüència d'impulsos estimula l'alliberació de LH per sobre de l'hormona fol·liculostimulant, (FSH- *Follicle-stimulating hormone*) i es tradueix en una ràtio LH/FSH elevat. Aquesta alteració s'observa més freqüentment en dones amb PCOS i amb pes dins la normalitat, però no en obeses, i apareix ja en noies durant la pubertat amb HA (Azziz et al., 2016).

Com a conseqüència de l'elevada ràtio LH/FSH, i de l'aparició de resistència a la FSH als ovaris, s'estimula encara més la hipersecreció d'andrògens ovàrics i s'altera així el desenvolupament fol·licular. La selecció del fol·licle dominant no té lloc de forma regular i apareix un fenotip d'ovulació irregular (oligo-ovulació) o anovulació (absència d'ovulació). A més, el desenvolupament creixent de fol·licles petits, però la detenció de creixement posterior, porta a l'aparició de la morfologia poliquística dels ovaris (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017).

La resistència al desenvolupament fol·licular de FSH pot estar causat per un desequilibri en els nivells de l'hormona antimulleriana (AMH-*Anti Müllerian Homone*) i FSH en dones amb PCOS que resulta en una conversió insuficient d'andrògens en estrògens per la inhibició de l'activitat de l'aromatasa, contribuint així al HA i a l'arrest fol·licular (Azziz et al., 2016).

A nivell neuroendocrí s'han descrit recentment altres mecanismes reguladors de la neurosecreció de GnRH i l'ovulació que es poden trobar alterats en PCOS, tot i que les evidències són encara limitades. Aquests són per exemple la desregulació de la senyalització de la població de neurones kisspeptina que expressen kisspeptina, neuroquinina B (NKB) i dinorfina. O l'alteració de la senyalització del transductor neuroendocrí àcid γ -aminobutíric (GABA- *γ -Aminobutyric Acid*) (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017).

Resistència a la insulina i hiperinsulinisme

Com s'ha explicat anteriorment en la teoria de la hiperexpansió del teixit adipós, la resistència a la insulina i l'hiperinsulinisme compensatori és parcialment independent de la obesitat.

Els mecanismes que condueixen a la resistència a la insulina en PCOS difereixen d'altres estats de resistència a la insulina comuns, com en DT2 o obesitat. A nivell muscular per exemple, l'activació constitutiva de MEK 1 i 2 (*Mitogen-activated Protein Kinase*) augmenta la fosforilació de residus de serina sobre el receptor d'insulina i sobre el substrat del receptor

INTRODUCCIÓ

d'insulina 1 (IRS1- *Insulin Receptor Substate*), la qual cosa dificulta la senyalització de la insulina en les vies metabòliques, però no en les mitogèniques. Aquesta selectivitat de la resistència a la insulina pot explicar la paradoxa de les accions reproductives persistents de la insulina en un estat de resistència a la insulina sistèmica (Azziz et al., 2016).

La seva contribució al HA és per varis mecanismes: augmenta la estimulació LH a nivell neuroendocrí, també la secreció d'andrògens a les cèl·lules de la teca ovàriques, estimula la producció adrenal d'andrògens i inhibeix la síntesi hepàtica de la SHBG, incrementant així els nivells de testosterona lliure (McCartney et al., 2016).

Disfunció del teixit adipós

El paper del teixit adipós apunta ser el desencadenant metabòlic de la síndrome i, com s'ha explicat, pot tenir un origen fetal en pacients no obeses (de Zegher et al., 2017). Nombroses evidències confirmen que els adipòcits i la funció del teixit adipós de les pacients amb PCOS està alterada, la qual cosa afavoreix la resistència a la insulina i la inflamació basal subclínica. Els adipòcits subcutanis en pacients no obeses amb PCOS es troben augmentats un 25% (de Zegher et al., 2009).

L'alteració de la secreció d'adipocitocines resultant té un impacte en la fisiopatologia de PCOS a través de la seva influència en el metabolisme i en la secreció de hormones sexuals. Anàlisis sistemàtics de dades publicades suggereixen que les dones amb PCOS tenen nivells d'adiponectina inferiors que en controls, la qual cosa es correlaciona amb la resistència a la insulina (B. Fauser et al., 2012). A més, l'estat d'inflamació crònica de baix grau en PCOS també està relacionada amb la hipertròfia dels adipòcits, provocant fenòmens de compressió en els vasos estromàtics, donant lloc a hipoperfusió de teixit adipós i secreció alterada de citocines (Spritzer et al., 2015).

Alteracions de l'estat d'ànim

Els factors causants que sustenten l'alteració de l'estat d'ànim en PCOS encara no estan clars. El medi hormonal complex podria tenir un paper, tot i que les característiques clíniques de la PCOS també semblen afectar negativament l'estat d'ànim. Altres possibles contribuents podrien incloure el diagnòstic retardat, la mala experiència diagnòstica i la naturalesa crònica i complexa de la condició (Azziz et al., 2016).

1.1.2 Aspectes clínics i epidemiològics

Clínicament, la PCOS es caracteritza per un **component hormonal** (hiperandrogenisme, irregularitat menstrual, oligo-anovulació, infertilitat), **endocrino-metabòlic** [dislipèmia, diabetis tipus 2 (DT2), sumat a d'altres factors de risc cardiovascular] i **psicològic** (depressió, ansietat i menor qualitat de vida). Degut a la pròpia síndrome i les seves comorbiditats associades a llarg termini la PCOS representa una gran càrrega sanitària a l'actualitat (Joham et al., 2015).

Les principals característiques que defineixen la síndrome es centren en la presència d'oligomenorrea (trastorns menstruals) i hiperandrogenisme (hirsutisme, acne o alopecía androgènica). Tot i que els signes i símptomes són més evidents en dones d'edat reproductiva, el trastorn es manifesta ja durant la pubertat en adolescents post-menstruals (McCartney et al., 2016).

Les característiques fenotípiques hormonals o reproductives de les dones amb PCOS que es manifesten a una edat primerenca, poden desaparèixer amb l'envelliment; no obstant això, les alteracions metabòliques persisteixen i es deterioren amb l'envelliment. Per tant, la intervenció primerenca en dones joves per tractar la possible disfunció metabòlica podria ajudar a prevenir les malalties associades (M. J. Chen et al., 2016) (**Figura 2**).

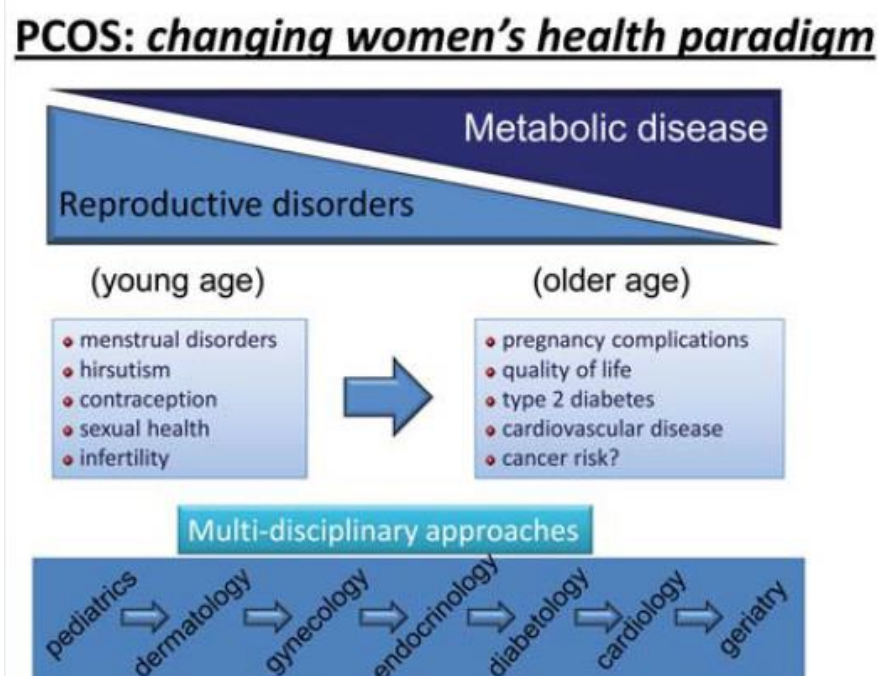


Figura 2. Representació esquemàtica de l'evolució de PCOS al llarg de la vida de la dona en edat reproductiva, amb èmfasi en la transformació del component reproductiu/hormonal al component metabòlic de la síndrome (B. Fauser et al., 2012)

INTRODUCCIÓ

Complicacions associades

Gran part de les dones amb PCOS tenen **resistència a la insulina** i mostren un **hiperinsulinisme** compensatori tan basal com posterior a l'estimulació amb glucosa, el qual és independent, però si exacerbada, de l'índex de massa corporal (IMC). Hi ha evidències que indiquen que la incidència de síndrome metabòlica, diabetis gestacional, intolerància a la glucosa o DT2 es troba augmentada en dones pre-menopàusiques amb PCOS comparat amb controls d'igual IMC (Azziz et al., 2016). La connexió amb DT2 és rellevant i dades d'un estudi europeu recent confirmen que les dones amb PCOS tenen fins a 4 vegades més probabilitats de desenvolupar DT2 que dones sense el trastorn, i se'ls hi diagnostica a una edat més primerenca (Rubin et al., 2017). La intolerància a la glucosa es registra en el 30 al 35% de les dones dels Estats Units (EUA) amb PCOS clàssic i la DT2 en un 8 a 10%; el risc d'aquestes condicions està influït per l'edat, l'adipositat i la història familiar de la diabetis (McCartney et al., 2016).

La **dislipèmia** que presenten les dones que pateixen la síndrome es caracteritza per nivells disminuïts de colesterol HDL i alts de colesterol LDL i triglicèrids. Les diferències en els nivells de colesterol LDL són parcialment independents de les diferències en el IMC. La malaltia vascular subclínica (p.e., funció endotelial alterada, augment del gruix de la l'artèria caròtida i calcificació de l'artèria coronària) també s'ha notificat en dones amb PCOS (McCartney et al., 2016).

La prevalença de la **síndrome metabòlica** en dones amb PCOS és del 40-50%, aproximadament set vegades la població femenina d'edat similar als EUA. No obstant això, fins i tot en regions on la síndrome metabòlica és menys freqüent que als EUA, com Itàlia i Taiwan, la síndrome metabòlica continua sent de dues a quatre vegades més comuna que en les dones joves d'edat similar, respectivament (M. J. Chen et al., 2016).

L'efecte de **l'obesitat** a PCOS i de PCOS a l'obesitat és complexa, i hi ha una manca d'evidències sòlides en la connexió d'ambdues. Malgrat que PCOS es desenvolupa en dones obeses i primes, s'ha descrit que la obesitat i l'adipositat central és més comú en dones amb PCOS que sense (Azziz et al., 2016). La prevalença als EUA és actualment del 80% de la població amb PCOS, i del 50% a la resta del món (Dumesic et al., 2015).

La PCOS és la causa més freqüent **d'infertilitat anovulatòria**, amb importants costos sanitaris i econòmics, i afecta fins a un 70% de les dones amb PCOS al llarg de la seva edat reproductiva. La taxa d'ovulacions espontànies sembla disminuir espontàniament des de l'adolescència i es tradueix en un increment de 15 vegades en la prevalença d'infertilitat en la joventut, en comparació amb la població general. A més, s'ha descrit que les majors taxes d'infertilitat en PCOS són independents del IMC (Azziz et al., 2016)(Joham et al., 2015).

INTRODUCCIÓ

A més, i no de forma inesperada, tenint en compte la concurrència de l'anovulació hiperestrogènica i l'hiperinsulinisme, les dones amb PCOS tenen un major risc de **càncer d'endometri** [Oportunitat relativa (OR- *Odds Ratio*): 2,7]. També poden tenir un major risc de càncer d'ovari, encara que el OR per aquesta malignitat no està clar (Azziz et al., 2016).

La PCOS també podria estar associada amb un major risc de complicacions de l'embaràs, apnea obstructiva del son i afectació emocional (McCartney et al., 2016)(Fernandez et al., 2018). D'altra banda, també es descriu que la **depressió** i l'**ansietat** són més freqüents i més greus en dones amb PCOS que en dones sense el trastorn, independentment del fenotip o la presència d'obesitat (Karjula et al., 2017). Curiosament, les puntuacions de depressió semblen estar correlacionades significativament amb el grau de resistència a la insulina i poden ser més freqüents en noies adolescents (Azziz et al., 2016).

A més d'aquestes complicacions clíniques, hi ha hagut una evidència creixent que demostra una forta associació entre la PCOS, la **malaltia del fetge gras no alcohòlic** (NAFLD- *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*) i l'**esteatohepatitis no alcohòlica** (NASH- *Non-Alcoholic Steatohepatitis*). La major part de les característiques endocrines i metabòliques de les dones amb PCOS, incloent nivells d'andrògens elevats, resistència a la insulina, dislipèmia i inflamació de baix grau, es pensa que contribueixen a la presència i progressió del NAFLD. S'ha descrit que les dones amb PCOS presenten una major prevalença de NAFLD i NASH diagnosticades per biòpsia hepàtica, espectroscòpia de ressonància magnètica, tomografia computada i ultrasonografia abdominal (M. J. Chen et al., 2016).

1.1.3 Diagnòstic

Vàries associacions professionals han proposat criteris diagnòstics de PCOS al llarg dels anys, considerant les característiques clíniques de la síndrome d'oligo-anovulació, HA (bioquímic i/o clínic) i morfologia d'ovaris poliquístics (PCOM- *Polycystic Ovarian Morphology*). Tots es descriuen a la **Taula 1**. El primer criteri consensuat va aparèixer en una conferència de PCOS al 1990 a la NIH (**criteri NIH**) (Zawadsky J, 1992) , seguidament una nova proposta es va establir en una sessió de treball a Rotterdam al 2003 (**Criteri Rotterdam**) (The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop Group, 2004), actualment el més utilitzat a nivell global. Finalment al 2006 es proposa un nou criteri des de la Societat de l'Excés Androgènic i PCOS (**criteri AE-PCOS**) (Azziz et al., 2006) que considera l'HA com un element clau en el diagnòstic, com ja havia fet la NIH, després que un nombre creixent d'evidències suggerissin que l'HA sembla ser el determinant més fort de la fisiopatologia de PCOS i un

INTRODUCCIÓ

predictor clau de la disfunció metabòlica associada. Per tant, s'ha suggerit que els pacients amb PCOS no hiperandrogènics (és a dir, aquells amb anovulació crònica i PCOM) no representen realment pacients amb la síndrome i són etiològicament diferents del fenotip PCOS hiperandrogènic (Lizneva et al., 2016). Tot i les controvèrsies en l'existència dels 3 criteris, tots coincideixen en que PCOS es basa en criteri diagnòstic d'exclusió, on el diagnòstic sempre va després d'haver descartat altres condicions que provoquin hiperandrogenisme o oligo-anovulació.

Taula 1. Classificacions dels criteris diagnòstics de PCOS (Bellver et al., 2017)

	NIH 1990 ^c	Rotterdam 2003 ^{a,c}	AE-PCOS 2006 ^{b,c}
Hiperandrogenisme (bioquímic i/o clínic)	✓	✓	✓
Oligo-anovulació	✓	✓	
PCOM		✓	✓

^a Dos dels tres criteris son necessaris pel diagnòstic

^b Hiperandrogenisme i disfunció ovàrica (oligo-anovulació i/o PCOM)

^c Exclusió d'altres desordres que provoquin excés androgènic o oligo-anovulació: deficiència de la hidroxilasa 21, hiperplàsia adrenal no clàssica, neoplasma secretor d'andrògens, ús o abús de drogues anabòliques/androgèniques, síndrome de Cushing, resistència a la insulina severa, disfunció de la tiroides i hiperprolactinèmia.

L'ús de sistemes de classificació múltiples és confús en la investigació i la pràctica clínica i retarda el progrés en la comprensió de la síndrome. Es per això que, independentment dels criteris utilitzats per definir PCOS, des de la NIH s'ha recomanat donar més èmfasi a la definició dels fenotips reals de PCOS en la recerca i diagnòstic (Johnson et al., 2012). Ens podem trobar fins a un total de 4 fenotips principals amb diferents conseqüències metabòliques i reproductives, essent els més severos els que inclouen HA i oligo-anovulació en el seu diagnòstic (Fenotip A i B) (Dumesic et al., 2015) (**Taula 2**).

Taula 2. Principals fenotips de PCOS recomanats pel diagnòstic (Lizneva et al., 2016)

Característiques	Fenotips de PCOS			
	A	B	C	D
Hiperandrogenisme clínic i/o bioquímic ^a	+	+	+	-
Oligo-anovulació	+	+	-	+
PCOM	+	-	+	+
Criteri NIH 1990	✓	✓	X	X
Criteri Rotterdam 2003	✓	✓	✓	✓
Criteri AE-PCOS 2006	✓	✓	✓	X

^a Signes i símptomes de l'excés d'andrògens (hirsutisme).

L'HA pot ser **clínic** (hirsutisme, acne o alopecía androgènica) o **bioquímic** (nivells elevats d'andrògens en sèrum) o una combinació dels dos. L'hirsutisme és el marcador clínic més

INTRODUCCIÓ

fiable de l'excés d'andrògens, ja que l'acne aïllat (en absència de HA) no s'associa a irregularitat menstrual i no té conseqüències reproductives en dones de la població general. A més, l'alopècia és poc comuna en dones amb causes funcionals d'excés androgènic com és PCOS i té un rang ampli d'etiologies no relacionades amb trastorns d'excés d'andrògens (Escobar-Morreale, 2018).

L'hirsutisme, o l'excessiu creixement del cabell terminal que apareix seguint un patró masculí, es pot qualificar utilitzant l'escala de puntuació de Ferriman-Gallwey (F&G) (Hatch et al., 1981), la qual s'ha convertit en l'estàndard de referència per la determinació de l'hirsutisme. Les guies recents recomanen la utilització de l'escala F&G modificada, la qual avalua i puntua nou zones del cos (llavi superior, barbeta, pit, braç, abdomen superior i inferior, esquena superior, lumbar i cuixes) en comptes de les onze parts originalment descrites per Hatch *et al.* Les cames inferiors i avantbraços, que són zones sensibles a concentracions d'andrògens molt baixes fins i tot en dones sanes, s'exclouen. Tot i que el llindar pot variar segons variacions de raça, una puntuació per sobre o igual a 8 es considera anormal i és el llindar més freqüentment recomanat (Escobar-Morreale et al., 2012).

L'avaluació de l'**HA bioquímic** requereix assajos d'andrògens fiables. La T lliure és la prova més sensible per determinar l'HA en pacients amb PCOS, però la determinació directa de la T lliure és notòriament inexacta, en conseqüència, és més apropiat calcular la testosterona lliure o índex d'andrògens circulants (FAI-*Free Androgen Index*) a través de la determinació de T total i SHBG (McCartney et al., 2016). Generalment es recomana l'ús d'assajos basats en cromatografia líquida acoblats a espectrometria de masses per la determinació de T total (Rosner et al., 2007). La determinació del HA bioquímic és més útil quan no hi han signes d'HA clínic.

La disfunció ovàrica s'indica típicament per menstruacions irregulars que tenen lloc en intervals menors de 21 dies o per sobre de 35 dies. Tot i així, menstruacions aparentment regulars que tenen lloc dins l'interval de 21-35 dies no confirmen una funció ovàrica normal en les dones amb HA. De fet del 15 al 40% de les dones amb HA i menstruacions regulars, tenen oligo-anovulació. És per això que, es recomana determinar els nivells de progesterona sèrics en fase lutea del cicle per determinar si el cicle és oligo-anovulatori (nivells inferior a 3-4 ng / mL) (McCartney et al., 2016)(Dumesic et al., 2015).

La PCOM, tot i estar en definicions de PCOS, no sempre és necessària determinar-la pel diagnòstic quan hi ha evidències clíniques de HA i disfunció ovàrica (**Taula 2**). Es determina generalment la morfologia i grandària dels ovaris mitjançant mètodes d'ultrasons. Les tècniques d'ultrasons han evolucionat molt en els darrers anys i és per això que es recomana

INTRODUCCIÓ

que els llistats pel diagnòstic siguin revisats a mesura que avancen les tècniques i s'estableixin valors de tall específics per l'edat. En dones adultes s'utilitza preferiblement la via transvaginal pel diagnòstic (Dumesic et al., 2015).

L'ús de **AMH** en sèrum com a marcador per diagnòstic encara no es recomana, ja que els assajos disponibles per determinar-la són encara molt variables. Tot i així es suggereix que podria ser un bon marcador en el futur quan evolucioni l'estandardització dels assajos amb llistats establerts i validats (Teede et al., 2018).

Diagnòstic en adolescents

La necessitat d'un criteri diagnòstic específic en adolescents és important, ja que l'ús dels criteris diagnòstics d'adults en adolescents han estat sempre polèmics, principalment perquè les característiques diagnòstiques patològiques utilitzades en dones adultes poden ser esdeveniments fisiològics puberals normals. Aquestes característiques inclouen menstruacions irregulars, acne cístic i PCOM. En la pubertat l'eix hipotàlem-hipòfisi-ovàric no es troba del tot madurat i és per això que l'HA i la presència de cicles anovulatoris prolongats pot ser ambigu. En conseqüència, recentment s'ha elaborat un consens sobre els criteris diagnòstics a seguir en adolescents per tal d'unificar a nivell internacional el diagnòstic d'aquestes pacients (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017). El diagnòstic fiable en adolescents requereix tant HA inequívoc (hirsutisme moderat a sever, nivells elevats de T lliure de forma sostinguda, o ambdues), com disfunció ovàrica apropiada segons l'etapa del desenvolupament de la nena (generalment defineix quan la disfunció ovàrica es manté fins a 2 anys post-menarquia). A la següent taula (**Taula 3**) es mostren els criteris definits:

Taula 3. Criteris recomanats pel diagnòstic de PCOS en adolescents

Necessari	Opcional^a	No recomanat^b	Comentaris
A. Irregularitat menstrual /oligomenorrea	1. PCOM 2. Acne cístic sever	1. Obesitat 2. Resistència a la insulina 3. Hiperinsulinisme 4. Biomarcadors (p.e. AMH, ràtio T/DHT) 5. <i>Acantosi nigricant</i>	1. Ha de ser generalment 2 anys post-menarquia 2. Ha d'excloure altres alteracions d'HA (p.e. NC-CAH, síndrome Cushing)
B. Evidència d'HA a. Bioquímic b. Clínic (p.e., hirsutisme progressiu)			

T: Testosterona; DHT: Dihidrotestosterona; NC-CAH: hiperplàsia adrenal no clàssica

^a Aquests criteris es poden utilitzar juntament amb els criteris necessaris, però no s'han d'utilitzar de forma independent com a criteris diagnòstics

^b Aquests criteris s'han associat amb PCOS però no són diagnòstics

Tot i que biomarcadors com els nivells d'AMH o la ràtio T/DHT s'han associat a PCOS, les dades actuals són limitades i no estan validades, per la qual cosa no es recomanen en el diagnòstic.

1.1.4 Tractament

Actualment no existeix cap tractament universal ni cap fàrmac aprovat per la indicació PCOS. En general el tractament d'aquesta síndrome es recomana que sigui individualitzat i orientat als símptomes que presenten les pacients.

Els objectius generals de la teràpia per dones amb PCOS inclou el tractament i prevenció de:

- Síntomes dermatològics de l'hiperandrogenisme (acne, hirsutisme)
- Anomalies metabòliques subjacents i de factors de risc per a comorbiditats a llarg termini (DT2, malalties cardiovasculars)
- Funció ovàrica, regularitat menstrual i prevenció de la hiperplàsia i carcinoma endometrial, que es pot produir com a conseqüència de l'anovulació crònica
- Infertilitat

Actualment s'utilitzen tractaments disponibles sense estar autoritzats per aquesta indicació i molts d'ells van dirigits a alleujar els símptomes però no reverteixen el trastorn subjacent (McCartney et al., 2016).

Recentment, s'ha publicat una guia internacional basada en l'evidència pel tractament de PCOS, amb el suport de les principals associacions científiques, amb l'objectiu d'ajudar els professionals de la salut i els consumidors a prendre decisions sobre l'atenció adequada i efectiva de PCOS (Teede et al., 2018).

Tractament basal

A. Intervenció en l'estil de vida

El seguiment d'un estil de vida saludable s'hauria de recomanar a totes les dones amb PCOS independentment del pes per prevenir el guany de pes o reduir-ne l'excés.

La intervenció en l'estil de vida és el tractament de primera línia en adolescents i dones amb PCOS amb sobrepès o obeses. Generalment, la intervenció es recomana que sigui combinada (dieta, exercici i un component conductual). Petites pèrdues de pes per l'acció combinada de recomanacions dietètiques i d'exercici físic poden millorar la disfunció metabòlica, la ovulació, la fertilitat, els factors de risc cardiovascular i inclús l'estat d'ànim (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017) (Moran et al., 2011). Les intervencions més efectives en programes d'estil de vida són les que van acompanyades de canvis de comportament, suport psicològic, social i el seguiment

INTRODUCCIÓ

d'hàbits saludables que no incloguin substàncies tòxiques com tabac, alcohol o drogues. Reduccions de pes del 5-10% en dones amb sobrepès comporten millores clíniques significatives en els principals símptomes de PCOS i s'ha demostrat que en la majoria d'estudis és independent de la composició de la dieta (Teede et al., 2018). Es recomana que els consells sobre l'estil de vida en dones amb PCOS sigui específic, mesurable, activant, realista i oportú (*SMART- Specific, Mesurable, Activating, Realistic and Timely*).

Malauradament, les intervencions en l'estil de vida no sempre han demostrat ser efectives en el manteniment dels efectes a llarg termini (p.e., la regularitat menstrual o fertilitat i qualitat de vida), i és sobretot poc efectiva en dones amb d'obesitat extrema (IMC ≥ 35 o 40 kg/m^2) (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017). En aquests casos, l'alternativa que ha demostrat ser eficaç és la cirurgia bariàtrica, la qual només és pot recomanar en dones amb obesitat severa i sense problemes de salut addicionals (Escobar-Morreale, 2018)

B. Teràpies locals/cosmètiques

Per combatre les alteracions dermatològiques associades es recomanen tècniques cosmètiques o tractaments tòpics depenent de la severitat i les repercussions psicològiques. Per l'hirsutisme, es recomanen tècniques d'eliminació del pèl existents com la depilació (química, amb cera, làser, amb electròlisis) o afaitada, essent la fotodepilació la més recomanada (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017). Les altres tècniques cosmètiques per l'acne (dermocosmètica, làser, etc.) i l'alopecia (transplantament o reemplaçament de cabell, etc.) no disposen actualment d'evidències que donin suport al seu ús. Alguns dels tractaments tòpics que es poden utilitzar en cas de necessitat són: eflornitina per hirsutisme facial, retinoides o antibiòtics per acne o minoxidil per l'alopecia (Escobar-Morreale, 2018). Tot i així, generalment són necessaris tractaments farmacològics orals per obtenir millores en la simptomatologia de l'hiperandrogenisme de PCOS satisfactòries.

Tractament farmacològic

L'aproximació terapèutica en les pacients amb PCOS dependrà de la voluntat d'embaràs de la pacient. A la següent taula (**Taula 4**) es resumeixen les estratègies que es recomanen en cadascuna de les casuístiques.

S'han investigat diversos tractaments farmacològics per PCOS, principalment sensibilitzants a l'acció de la insulina i altres fàrmacs antidiabètics, anticonceptius orals i antiandrògens. Aquests tractaments farmacològics no tenen l'autorització per aquesta indicació en la majoria de països i és per això que es recomana als professionals de la salut informar a les pacients i discutir les principals preocupacions i els possibles efectes adversos (Teede et al., 2018).

INTRODUCCIÓ

Generalment, donada la heterogeneïtat de PCOS, es requereixen tractaments a base de combinacions de diferents fàrmacs o inclús teràpia combinada de fàrmacs més intervenció de l'estil de vida (Azziz et al., 2016).

Taula 4. Opcions de tractament per PCOS segons la voluntat d'embaràs (Azziz et al., 2016)(Goodman et al., 2015)(Legro et al., 2013b)(Teede et al., 2018)

Tractament en pacients sense voluntat d'embaràs (adultes i/o adolescents)	Tractament en dones que volen quedar-se embarassades (restablir ovulació)
<p>1. Anticonceptius Orals (OC-Oral contraceptives): Primera línia de tractament per irregularitats menstruals i excés androgènic (hirsutisme)</p> <p>2. OC + antiandrògens: additius als OC quan el tractament amb OC o cosmètic no és suficient per l'excés androgènic.</p> <p>3. Metformina: Primera línia de tractament en dones i adolescents amb PCOS i risc metabòlic elevat (DT2, intolerància a la glucosa o resistència a la insulina) per la millora disfunció metabòlica i hormonal</p> <p>4. Altres agents sensibilitzants a la insulina: Tiazolidindiones (TZD) com Pioglitazona (PIO) es consideren de segona o tercera línia de tractament de la disfunció metabòlica, degut al seu balanç risc-benefici.</p>	<p>1. Inhibidors de l'aromatasa (Letrozol): primera línia per millora ovulació, fertilitat i taxa de nascuts vius en dones amb infertilitat anovulatòria.</p> <p>2. Citrat de clomifè: alternativa a la inducció de l'ovulació oral en les mateixes pacients. El risc d'embaràs múltiple és major que amb letrozol.</p> <p>3. Metformina: sola o combinada amb clomifè en casos de resistència a clomifè (20% de les dones)</p> <p>4. Gonadotropines: segona línia de tractament quan la inducció d'ovulació oral de primera línia no funciona. Alternativa recomanada en casos de resistència a clomifè.</p> <p>5. Cirurgia ovàrica (cirurgia laparoscòpica d'ovaris): segona línia també per la inducció de la ovulació quan les gonadotropines no són una opció per a la pacient.</p> <p>6. Fertilització in vitro (IVF- In Vitro Fertilization): com a tercera línia quan les altres teràpies d'inducció han fallat.</p>

A continuació es descriuen més al detall els **tractaments disponibles per dones i adolescents amb PCOS sense voluntat d'embaràs (Taula 5)**, ja que el tractament que es proposa en aquesta tesis va adreçat a aquesta població diana.

a) Anticonceptius orals

Actualment, s'utilitzen combinacions d'OC que contenen estrògens (típicament etinilestradiol) i progestàgens per l'alleujament dels símptomes de la irregularitat menstrual i l'excés androgènic (hirsutisme). Els OC suprimeixen l'alliberament de gonadotropines i en conseqüència inhibeixen la secreció d'andrògens ovàrics en dones amb PCOS, provoquen també una augment de la SHBG, la qual contribueix a la reducció de les concentracions de T

INTRODUCCIÓ

lliure. El silenciament d'ovaris que provoquen els OC, contribueixen a la prevenció de la hiperplàsia endometrial, càncer i ofereixen contracepció. Tot i els seus efectes beneficiosos en l'hiperandrogenisme i protecció endometrial, l'ús dels OC, independentment del progestagen que contingui, pot contribuir negativament en la disfunció metabòlica que caracteritza la síndrome (dislipèmia, resistència a la insulina, tolerància a la glucosa, reactivitat vascular, i coagulabilitat) i són una preocupació ara que hi ha disponibles tractaments eficaços per PCOS a base de sensibilitzants a l'acció de la insulina (Badawy et al., 2011; McCartney et al., 2016). A més, degut a la falta d'estudis controlats longitudinals, es desconeix l'efecte post-tractament que pot tenir l'ús prolongat d'OC en l'ovulació i les comorbiditats a llarg termini.

En la prescripció de OC en adolescents i adultes amb PCOS es recomana el següent (Teede et al., 2018):

- Diferents combinacions de OC han demostrat ser eficaces per igual en hirsutisme.
- Tenir en compte les propietats androgèniques dels progestàgens i el risc de tromboembolisme venós.
- Les dosis baixes d'estrògens i preparacions d'estrògens naturals són preferides (20-30µm d'etinilestradiol o similar) per balancejar l'eficàcia, el perfil de risc metabòlic i els efectes adversos.
- Els efectes adversos dels OC s'han de considerar de forma individualitzada, en funció dels riscos de la pacient amb PCOS (IMC elevat, dislipèmia, hipertensió, etc).

Avui en dia, molts dels OC usats en PCOS contenen l'acetat de ciproaterona (CPA- *Cyproterone acetate*) com a progestagen, ja que és el que presenta més efecte antiandrogènic i és l'únic que, en combinació amb etinilestradiol a les dosis de 2mg/35µg, respectivament, està aprovat a la majoria de països d'Europa (EU) pel tractament d'alteracions dermatològiques com acne o presència excessiva de pèl en dones en edat fèrtil (Conway et al., 2014; EMA/339116/2013, 2013). Malgrat això, altres OC amb aquest mateix progestagen no estan autoritzats als EUA ni a molts altres països, on no es recomana el seu ús. Als EUA, els OC aprovats per les alteracions dermatològiques en dones en edat fèrtil són preparats amb drospirenona com a progestàgen (*Yaz*® Bayer Hispania).

Degut a l'elevat risc de trombosi venosa que presenta l'OC amb etinilestradiol 35µm /CPA 2mg només es recomana en casos de PCOS amb hirsutisme o acne de moderat a sever; els estudis en adolescents mostren que determina un increment addicional de la resistència a la insulina (Mastorakos et al., 2006). Altres combinacions d'OC amb altres progestàgens també s'han estudiat, fora d'indicació, pel tractament de PCOS en adultes i adolescents com són

INTRODUCCIÓ

desogestrel, levonorgestrel, o drospirenona (Amiri et al., 2017; Bhattacharya et al., 2012; Ibáñez, del Río, et al., 2017).

b) Antiandrògens

S'han utilitzat dos tipus de antiandrògens pel tractament de PCOS: blocadors del receptor d'andrògens com espironolactona (*SPI-spirolactone*) o flutamida (FLU) i inhibidors de la 5- α -reductasa com la finasterida. Hi ha evidències que demostren que poden reduir significativament l'hirsutisme en comparació amb el placebo, normalitzen la regularitat menstrual i les variables metabòliques millor que la monoteràpia amb metformina (Ganie et al., 2013)(Ganie et al., 2004). L'eficàcia és major quan es combinen amb OC, metformina o altres antiandrògens. Els antiandrògens en adolescents en risc d'embaràs s'han d'utilitzar quan es garanteixin les mesures anticonceptives adequades, per evitar la virilització incompleta dels fetus masculins (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017). Tot i que no hi ha molts estudis controlats que comparin l'ús dels diferents antiandrògens en pacients amb PCOS, actualment la SPI és la més utilitzada per la seva disponibilitat i perfil de seguretat. A causa del cicle de creixement del cabell, almenys un període de 6-12 mesos de tractament és òptim per avaluar l'efectivitat del tractament amb antiandrògens en la millora de l'hirsutisme i / o l'acne.

c) Sensibilitzants a l'acció de la insulina

La **metformina** (MET) és l'únic sensibilitzant a l'acció de la insulina que s'ha utilitzat en estudis clínics controlats i aleatoritzats per PCOS i de fet, el seu ús s'ha incrementat en els últims 10 anys tot i no tenir la indicació de PCOS en la seva fitxa tècnica (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017). En pacients amb PCOS i sobrepès o obesitat la MET ha demostrat tenir efectes beneficiosos, tot i no haver-hi dades a llarg termini. Igualment, en pacients no obesos, el tractament amb MET millora significativament el component metabòlic així com la ovulació i els nivells d'andrògens. Es recomana conjuntament amb la intervenció en l'estil de vida, tant en adultes com adolescents, ja que s'ha demostrat que l'ús en combinació està associat a una major reducció del IMC, del teixit adipós subcutani i millor regularitat en el cicle menstrual comparat amb la intervenció de l'estil de vida (Escobar-Morreale, 2018). Malgrat els seus efectes cardio-protectors, endocrins i ovàrics, la MET té un efecte petit o limitat en les manifestacions cutànies de PCOS (hirsutisme, acne) (Legro et al., 2013b).

Altres sensibilitzats a l'acció de la insulina com **tiazolidindiones** (TZD) com **pioglitazona** (PIO) també s'han estudiat en PCOS. Meta-anàlisis recents demostren que l'ús de PIO en PCOS té un efecte més beneficiós que MET en la regularitat menstrual i la ovulació, i per contra, la MET ofereix un millor efecte reductor del IMC i de l'hirsutisme en comparació amb PIO (Xu et al., 2017). Les TZD disminueixen la glucosa en sang incrementant la sensibilitat a la insulina al

INTRODUCCIÓ

fetge, músculs, i teixit adipós i disminueixen també la síntesi hepàtica de glucosa. A més, s'ha descrit que PIO pot millorar el patró secretor de la LH i la FSH, la qual cosa comporta una major freqüència menstrual i d'ovulació en dones amb PCOS (Valsamakis et al., 2013). Aquesta classe de fàrmacs tenen de moment una evidència limitada i degut als seus efectes adversos potencials, el seu ús és en segona o tercera línia com a alternativa o en combinació amb MET (Azziz et al., 2016; Radosh, 2009).

Taula 5. Fàrmacs utilitzats en el tractament de PCOS fora de fitxa tècnica en adultes i adolescents sense voluntat d'embaràs (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017; Radosh, 2009).

Fàrmac	Classe i mecanisme	Proposta tractament en PCOS	Efectes adversos
Anticonceptius orals (OC)	Esteroides inhibidors secreció d'andrògens ovàrics	Hirsutisme i irregularitat menstrual	Increment del risc tromboembolisme venós i alteracions metabòliques (resistència a la insulina), sensibilitat mamària.
Espironolactona (SPI)	Diürètic estalviador de potassi, antagonista receptor aldosterona i blocador del receptor d'andrògens	Hirsutisme i irregularitat menstrual	Majoritàriament dosis-depenent: Irregularitat menstrual o espòting transitori, risc hiperpotassèmia, hepatitis, hipotensió, feminització de fetus masculins.
Flutamida (FLU)	Blocador no esteroïdal del receptor andrògens	Hirsutisme	Toxicitat hepàtica dosis depenent.
Finasterida	Inhib. de 5- α -reductasa	Hirsutisme	Disfunció hepàtica (rara)
Metformina (MET)	Biguanida, antidiabètic. Increment sensibilitat insulina en múscul i teixit adipós. Reducció gluconeogènesis hepàtica. Millora glucosa postprandial. Regulació dels sensors energètics STK1 i AMPK. Disminució de la síntesi andrògens ovàrica i adrenal.	Resistència a insulina, irregularitat menstrual, infertilitat anovulatòria, risc cardiovascular	Malestar gastrointestinal, acidosis làctica. Ús associat a nivells baixos de vitamina B12
Pioglitazona (PIO)	Antidiabètic agonista de PPAR- γ . Increment sensibilitat insulina en múscul, teixit adipós i fetge. A dosis baixes potencial inhibidor de la fosforilació mediada per CDK5 de PPAR- γ	Infertilitat, resistència a la insulina i irregularitat menstrual.	Increment pes (dosis altes), fractures òssies, edema, potencial risc de càncer de bufeta poc conclouent.

AMPK: AMP-activated protein kinase; CDK5: cyclin dependent kinase 5; PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated γ ; STK1: Serin-Threonine protein kinase.

Teràpies emergents en PCOS

Davant la necessitat mèdica actual d'un tractament autoritzat per les agències reguladores que sigui eficaç pel tractament de PCOS, hi ha hagut en els darrers anys un creixement en la recerca d'estratègies terapèutiques per la PCOS. A continuació es citen els principals desenvolupaments existents tant en fases preclíniques com clíniques (Azziz, 2017)(Cortellis, 2018):

A. Reducció nivells LH o moduladors FSH

- Antagonistes del receptor NK1
 - ESN364 (Fezolinetant)- EuroScreen, ara Ogeda S.A.
- Modulador al·lostèric negatiu de FSH
 - FSH NAM (*Negative Allosteric Modulator*) - Addex Therapeutics

B. Antidiabètics

- Inhibidors del transportador de sodi i glucosa- 1/2 (SGLT-1/2 o *Sodium Glucose Transporter*)
 - LIK-066 (licogliflozina)- Novartis
- Sensibilitzants a l'acció de la insulina:
 - Agonistes del pèptid similar al glucagó tipus 1 (GLP-1 o *Glucagon-Like Peptide*)
 - i. Liraglutida- NovoNordisk
 - Inositols
 - Combinacions de sensibilitzants a l'acció de la insulina.
 - i. FDC Orlistat + Acrabosa- Empros Pharma Ab
- Agonista PPAR- γ i estimulant de receptor acoblat a proteïna G 120
 - KD5T01- KinDex Pharmaceuticals Inc.

C. Disminució de CYP17 i de la síntesis d'andrògens

- Immunoglobulina G anti DENND1A.V2

D. Altres combinacions d'antiandrògens i sensibilitzants a l'acció de la insulina

- SPIOMET (Espironolactona+Pioglitazona+ Metformina)

E. Suplementació

- Crom: JDS-CR-004- JDS Therapeutics LLC

INTRODUCCIÓ

1.2 SPIOMET en el tractament de PCOS

1.2.1 Situació actual dels tres principis actius

Els tres principis actius que componen SPIOMET (SPI+PIO+MET) estan comercialitzats com a productes tant a la EU com als EUA. La següent taula resumeix la indicació, dosis, i posologies dels productes comercialitzats (**Taula 6**).

Taula 6. Estat actual del registre dels medicaments que contenen els principis actius de SPIOMET a EU i els EUA

Principi actiu	Productes	Indicacions aprovades ^a	Indicació pediàtrica	Dosis i forma farmacèutica	Posologia
SPI	Aldactone® (EU)	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiència cardíaca congestiva • Cirrosi hepàtica amb ascites i edema • Ascites malignes i Síndrome nefròtica • Diagnòstic i tractament de l'aldosteronisme 	Sí (Amb supervisió del pediatra)	Comprimits: 25, 50 i 100 mg	Amb menjar. Dosi diària: de 100 a 400 mg, pot baixar a 25 mg en alguns casos. <i>Població pediàtrica: 1-3 mg / kg diaris. (1 mes a 12 anys)</i>
	Aldactone® NDA 012151 Des 30, 1982 (EUA)	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperaldosteronisme primari • Condicions edematoses (insuficiència cardíaca congestiva, cirrosi hepàtica amb edema i / o ascitis, síndrome nefròtic) • Hipertensió essencial • Hipopotassèmia, • Insuficiència cardíaca severa 	NO ^b	Comprimits: 25, 50 i 100 mg	Dosi diària: de 100 a 400 mg, pot baixar a 25 mg en alguns casos.
PIO	Actos® (EU)	Segona o tercera línia de la DT2	NO	Comprimits 15, 30 i 45 mg	Dosi inicial: 15 o 30 mg una vegada al dia. Fins a 45 mg una vegada al dia. Administrada amb o sense menjar.
	Actos® NDA 021073 Jul 15, 1999 (EUA)	Addició a la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en adults amb DT2 en múltiples configuracions clíniques.	NO	Comprimits 15, 30 i 45 mg	15 mg o 30 mg una vegada al dia. En control glucèmic inadequat, la dosi increments de 15 mg fins a un màxim de 45 mg una vegada al dia.

INTRODUCCIÓ

Principi actiu	Productes	Indicacions aprovades ^a	Indicació pediàtrica	Dosis i forma farmacèutica	Posologia
MET	Dianben[®] o Glucophage[®] (EU)	DT2, especialment en pacients amb sobrepès, quan la dieta i l'exercici en solitari no produeixen un control glucèmic adequat	Sí >10 anys	Comprimits 500, 850 i 1000 mg	Adults: 500-850 mg dues o tres vegades al dia. Màxim 3 g diaris en tres dosis dividides Administrada durant o després dels àpats. <i>Pediatría: nens ≥ 10 anys i adolescents: dosi inicial: 500 o 850 mg una vegada al dia. La dosi màxima recomanada és de 2 g diàriament, presa com a dos o tres dosis dividides</i>
	Glucophage[®] NDA 020357 Mar 3, 1995 (EUA)	Addició a la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en adults i nens amb DT2	Sí >10 anys	Comprimits 500, 850 i 1000 mg	Adults: La dosi inicial és de 500 mg dues vegades al dia o 850 mg una vegada al dia. Amb menjar. <i>Pediatría: la dosi inicial habitual és de 500 mg dues vegades al dia. amb menjar. La dosi màxima recomanada és de 2.550 mg en adults i 2.000 mg (10-16 anys).</i>
PIO+ MET	Competact[®] (EU)	Tractament 2 ^a línia de pacients amb DT2, especialment amb sobrepès, que no poden aconseguir un control glucèmic suficient en la seva dosi màxim tolerada de MET oral sola.	NO	Comprimits 15 mg/850 mg	Adults: 30 mg / 1.700 mg diaris Prendre amb o poc després dels aliments pot reduir el risc gastrointestinal associat a la MET
	Actoplus Met[®] NDA 021842 August 29, 2005 (EUA)	Addicional a la dieta i l'exercici per millorar el control glucèmic en adults amb DT2 quan el tractament amb PIO i MET és apropiat.	NO	Comprimits 15 mg /500 mg i 15 mg /850 mg (Pio/Met)	La dosificació és en funció de l'efectivitat i la tolerabilitat, mentre que no superi la dosi màxima recomanada de 45 mg de PIO i 2.550 mg de MET. Es presenta en dosis diàries dividides amb menjars per reduir els efectes secundaris intestinals de la MET

^a Estat derivat de l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS) (www.aemps.gob.es) i de la base de dades de medicaments aprovats de la FDA (<https://www.accessdata.fda.gov>)

^b Seguretat i eficàcia no s'ha establert en pacients pediàtrics, però aquest producte s'utilitza de habitualment en estudis clínics fora de fitxa tècnica

1.2.2 Racional de l'ús de SPIOMET

L'ús en combinació d'agents sensibilitzants a l'acció de la insulina (MET i PIO) i antiandrògens (SPI) s'ha investigat en la darrera dècada en dones i nenes amb PCOS en un gran nombre d'estudis clínics pilot, amb resultats molt satisfactoris que han posicionat aquesta aproximació com una potencial estratègia terapèutica pel tractament amb PCOS. Investigadors de la Fundació Sant Joan de Déu, Barcelona (Dra. Lourdes Ibáñez) i la universitat de Leuven, Bèlgica (Prof. Francis de Zegher) han estat els pioners en l'ús de la triple combinació dels tres principis actius coneguts a les dosis 50mg, 7,5mg i 850mg, respectivament. En la investigació realitzada fins a dia d'avui s'han utilitzat els medicaments comercials que contenen aquests principis actius de forma co-administrada a les pacients, degut a la inexistència d'una forma farmacèutica combinada oral a dosis fixes (p.e., comprimits). El desenvolupament farmacèutic d'un nou comprimit que contingui els tres principis actius en dosis fixes suposaria un valor afegit enfront els components individuals comercialitzats ja que no estan autoritzats per aquesta indicació (PCOS) i, de ser autoritzats, suposaria a les pacients no haver d'administrarse tres comprimits, la qual cosa en una població relativament jove, com és la de PCOS, milloraria l'adherència i per tant l'eficàcia del tractament. Actualment, no hi ha cap producte aprovat als EUA ni a EU per aquesta indicació. Molts estudis clínics completats i recomanacions per al tractament emeses per les societats d'endocrinologia han demostrat que un o dos d'aquests monocomponents proposats tenen alguns beneficis per tractar els signes i símptomes més freqüents de PCOS. Tanmateix, aquests tractaments solen ser incomplets i no s'adapten als trastorns multisistèmics en aquests pacients. D'altra banda, atès que hi ha interaccions importants i ben descrites entre el component hiperandrogènic i metabòlic de la síndrome, un tractament dirigit a un signe o un símptoma és poc probable que abordi altres aspectes de la malaltia o redueixi el risc de mobilitat a llarg termini i els riscos de complicacions addicionals. En conseqüència, el tractament farmacològic basat en la triple combinació d'aquests agents hauria de tractar d'abordar els factors de la malaltia subjacents més que no pas centrar-se en el tractament dels símptomes clínics superficials que es manifesten i que són més susceptibles de ser evidents per al pacient. A aquest efecte, SPIOMET (SPI+PIO+MET) s'està investigant per abordar els principals aspectes que causen PCOS incloent els factors hiperandrogènics i metabòlics de la condició (**Figura 3**).

INTRODUCCIÓ



Figura 3. El racional de SPIOMET està dissenyat per abordar tant els aspectes metabòlics com hiperandrogènics de PCOS

D'acord amb aquest racional, societats internacionals de PCOS formades per endocrinòlegs, pediatres i ginecòlegs, han publicat una actualització internacional sobre la fisiopatologia i el tractament de PCOS a la població adolescent que es centra en el component metabòlic de la síndrome i destaca la importància de la intervenció metabòlica primerenca amb la combinació de productes. Aquest consens es va presentar al 10è Congrés Internacional d'Endocrinologia Pediàtrica (Washington, EUA) al setembre de 2017 (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017). De forma similar, l'ús de la triple combinació ha estat ratificada en pàgines de notícies mèdiques influents (Medscape Medical News) i sustentada pel Dr. Stephen Franks, professor d'endocrinologia reproductiva de la Facultat de Medicina de la Universitat Imperial de la Universitat de Londres, Regne Unit, on deia que: "la idea d'un còctel és bona" i "la idea de poder intervenir en el component metabòlic de PCOS de forma primerenca té molt sentit" (Medscape Medical News, 2017).

A més del seu mecanisme en la indicació aprovada de cadascun dels components descrit a la **Taula 5**, els 3 components tenen mecanismes associats que podrien contribuir en la reducció del greix hepàtic i per tant la simptomatologia de PCOS:

- **SPI** és un dels blocadors d'andrògens més utilitzat als EUA. S'ha descrit que pot inhibir també l'activitat de la 5- α -reductasa, pot bloquejar la conversió de T a dihidrotestosterona (DHT), antagonitzar l'efecte androgènic de DHT en el creixement del pèl, augmentar els nivells de SHBG, i contribuir en la reducció de la esteredogènesi ovàrica pel seu efecte progestacional a través de l'atenuació dels nivells de LH (Goodman et al., 2015). A més, pot actuar com a sensibilitzant de l'acció de la MET en alguns teixits (McInnes et al., 2012).
- **PIO**, a part del seu paper com a sensibilitzador a l'acció de la insulina a través de l'agonisme a PPAR- γ , quan es dona a dosis baixes (7,5mg) s'ha descrit que PIO podria també estar inhibint la fosforilació de PPAR- γ mediada per la quinasa CDK5, i de forma independent a l'activitat transcripcional del receptor (Choi et al., 2010). Aquest mecanisme podria explicar l'efecte en la regulació de l'adipogènesis i efectes metabòlics beneficiosos observats en PCOS mitjançant la reducció de l'adipositat central (per redistribució massa grassa a massa magre), una disminució del gruix de

INTRODUCCIÓ

l'artèria caròtida (cIMT- *carotid Intima-media thickness*) i un augment de l'adiponectina d'alt pes molecular (Ibáñez et al., 2014). A més, el seu efecte en la millora de la ovulació en les pacients, podria estar relacionat amb troballes recents en models animals on PIO ha demostrat inhibir directament l'estradiol i la producció de T en cèl·lules ovàriques humanes *in vitro* i també contrarestar l'efecte inhibitor de TNF- α sobre el desenvolupament fol·licular induït per FSH i l'esteroidogènesi en un sistema de cultiu fol·licular pre-antral *in vitro* (Morishita et al., 2018).

A aquestes dosis baixes (7,5mg) PIO no sembla que provoqui els efectes adversos que s'han descrit amb la PIO a les dosis més altes (45mg), com són l'augment de pes i la disminució de densitat òssia (Ibáñez et al., 2014).

- **MET** s'ha utilitzat extensament en nenes adolescents amb PCOS per restaurar la regularitat menstrual, contribució en la reducció del pes i per la intervenció en la disfunció metabòlica associada a la resistència a la insulina amb l'objectiu de prevenir les complicacions cardiovasculars a llarg termini. A més, un conjunt d'evidències recolza el seu ús per prevenir o retardar la progressió a PCOS en les nenes prepuberals d'alt risc (Goodman et al., 2015).

A la següent figura (**Figura 4**) es representa gràficament el racional de SPIOMET per PCOS en base a l'evidència actual:

- **SPI**, com a antiandrògens, té beneficis directes i coneguts en l'hirsutisme, l'acne i la reducció de l'hiperandrogenisme bioquímic, així com efectes potencials que augmenten la sensibilització dels teixits de la MET.
- **PIO** actua conjuntament amb MET per augmentar la sensibilitat a la insulina, però també té un efecte addicional important sobre l'adipogènesi i l'obesitat central, així com sobre la distribució del greix.
- **MET**, actua per suprimir la producció de glucosa i activar els transportadors de glucosa per augmentar la sensibilitat a la insulina.
- **La disminució de l'hiperandrogenisme pot ajudar a disminuir la resistència a la insulina i viceversa, trencant així el cicle de retroalimentació que impulsa la PCOS.**
- Els beneficis a curt termini són dels símptomes clínics clàssics de PCOS, com l'hirsutisme, l'acne i la regularitat menstrual, però també es preveuen millores als factors de risc cardiovascular, els quals generalment es troben alterats en dones amb PCOS.

INTRODUCCIÓ

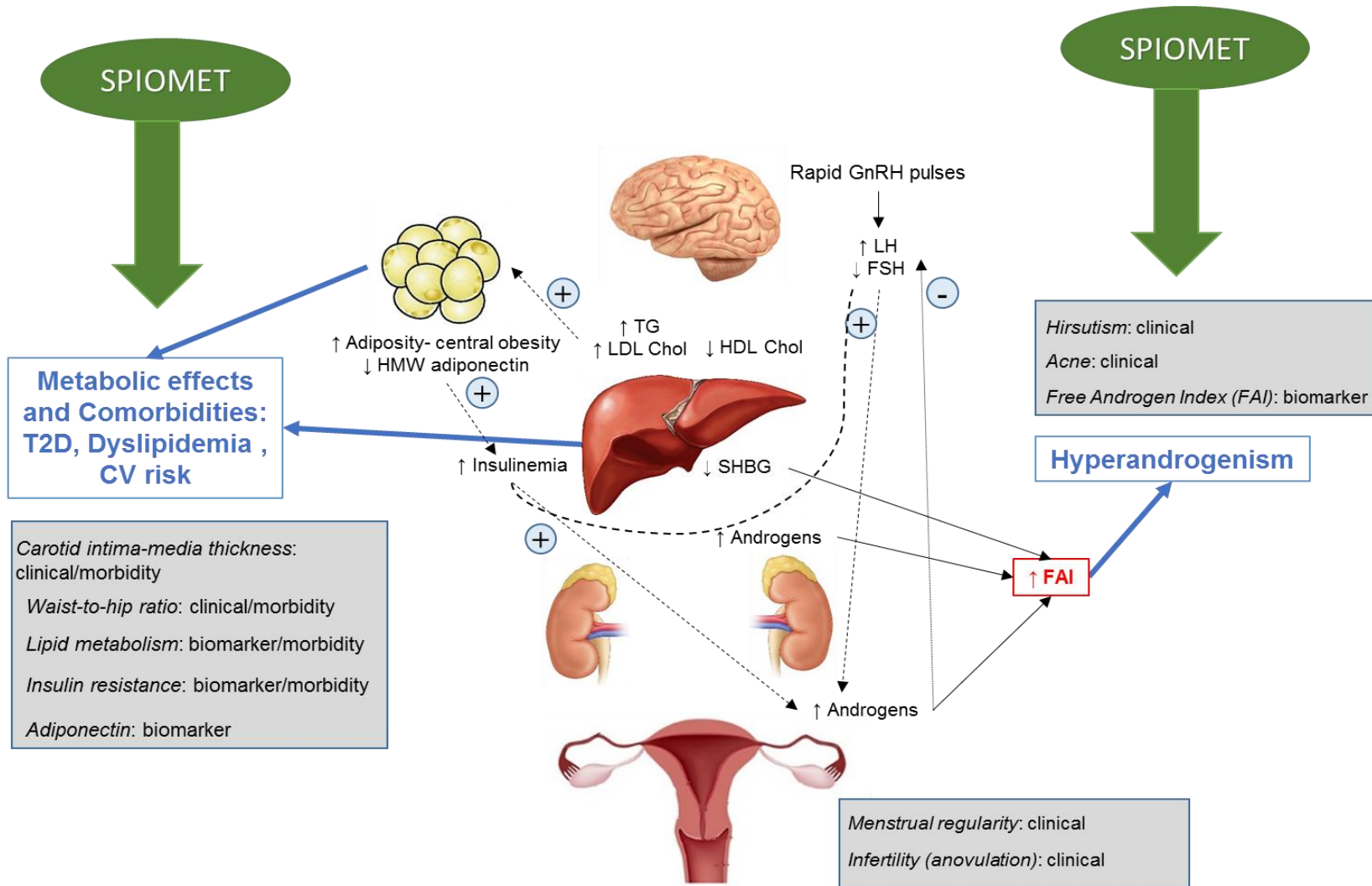


Figura 4. Esquema de la fisiopatologia de PCOS i el rol de SPIOMET en el tractament

1.2.3 Experiència en l'ús de SPIOMET en el tractament de PCOS

Com s'ha comentat anteriorment, des de fa més d'una dècada s'ha investigat l'ús en combinació d'agents sensibilitzants a l'acció de la insulina i antiandrògens en dones joves i adolescents amb PCOS, a diferents dosis i estudiant l'efecte additiu dels diferents components de la combinació en la millora de la simptomatologia de PCOS. En aquesta investigació liderada per la Dra. Lourdes Ibáñez en col·laboració amb el Prof. Francis de Zegher, inicialment s'utilitzava FLU com a antiandrogen a dosis baixes (62,5mg-125mg), però es va reemplaçar per SPI, per la seva àmplia disponibilitat, l'excel·lent perfil de seguretat i la seva experiència clínica acumulada tant en poblacions pediàtriques com en adults.

L'estudi més recent, que utilitza ja SPI com antiandrogen, suggereix que la intervenció precoç amb SPIOMET en adolescents amb PCOS pot ajudar a millorar la seva fertilitat i contribuir a la millora de la seva salut a llarg termini un cop parat el tractament. Aquest és el primer estudi que compara la taxa d'ovulació després del tractament amb OC o amb la triple combinació a dosis baixes (SPIOMET), administrada en forma de monocomponents individuals (Ibáñez, del Río, et al., 2017).

Aquesta prova de concepte es va fer amb l'objectiu d'estudiar l'eficàcia en tractament (12m) i després del tractament (12m) amb SPIOMET (50mg SPI, 7,5mg PIO, 850mg MET) comparat amb OC (Etinilestradiol 20µg + levonorgestrel 100µg) en adolescents (N=36) diagnosticades amb PCOS (Criteris NIH).

El tractament amb SPIOMET mostra major **reducció del greix hepato-visceral** (sense pèrdua de pes) i, sorprenentment, una major **normalització de la taxa d'ovulació** que la del tractament estàndard amb un OC, suggerint així que SPIOMET pot prevenir una part de la subfertilitat oligo-anovulatòria posterior. Al contrari del què provoquen els OC després del silenciament ovàric durant el tractament. A la **Taula 7** es mostra com el tractament amb SPIOMET presenta una millora significativa en la taxa d'ovulació (2,5 vegades superior, $p \leq 0,001$) i la fracció normovuladora (6 vegades superior; 71% vs 12%; $p \leq 0,001$) als 12 mesos post tractament respecte els OC (Etinilestradiol 20µg/Levonorgestrel 100µg).

INTRODUCCIÓ

Taula 7. Resultats comparatius de l'efecte de OC versus SPIOMET en la taxa d'ovulació als 12 mesos post tractament després d'un any de tractament a l'estudi de Ibáñez *et al.* de 2017 .

	OC (N=17)			SPIOMET (N=17)		
	15-18 m (12 set)	21-24 m (12 set.)	Total (24 set.)	15-18 m (12 set.)	21-24 m (12 set.)	Total (24 set.)
Numero d'ovulacions	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,8 ± 0,3	2,5 ± 0,2 ^a	1,9 ± 0,3 ^{a,b}	4·4 ± 0,3 ^a
Fracció normovuladora (%)^{&}	29	24	12	94 ^a	71 ^c	71 ^a

Resultats expressats com mitjana ± SEM.

m: mesos; set: setmanes; SEM: Error Estàndard de la Mitjana; OC: Anticonceptius orals

[&] Normovulació definida com 2 o 3 ovulacions detectades al llarg de 12 set, o 4 o més ovulacions al llarg de tot el període de 24 set.

^a p≤0,001, per a les diferències entre grups.

^b p≤ 0,05, pels canvis dins del grup al llarg del temps

^c p≤0,005, per a les diferències entre grups.

A més, després del tractament amb SPIOMET s'observa una **normalització del nivells de T**, de forma similar al que fan els OC. És interessant destacar que, tot i que en la normalització dels nivells de T, durant el tractament els OC ofereixen un efecte més ràpid que SPIOMET, un cop aturat el tractament i en els 12 mesos posteriors, el tractament amb OC presenta una ràpida recuperació de la situació basal, que difereix del tractament amb SPIOMET, on sembla que es mantenen els efectes que redueixen els nivells d'andrògens. Això s'explica perquè els OC actuen silenciant de forma immediata l'eix hipotàlem-hipòfisis-ovàric, sense corregir el trastorn de base, mentre que SPIOMET podria estar corregint de base el desordre endocrí i metabòlic que presenten les pacients amb PCOS (**Figura 5**).

INTRODUCCIÓ

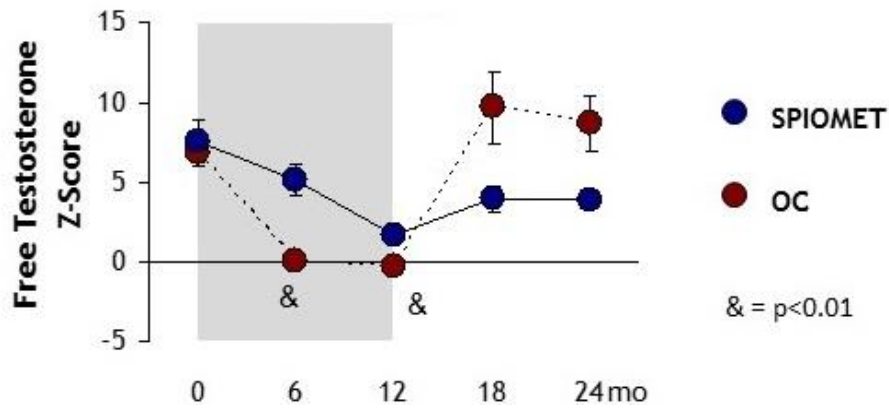


Figura 5. Canvis longitudinals en nivells d'andrògens estàndard (Testosterona lliure) en adolescents amb PCOS després de 12 m de tractament (gris) i als 12 m de seguiment post-tractament. OC (cercles vermells; N=17) i SPIOMET (cercles blaus; N=17). Els resultats s'expressen com a mitjana i SEM. Els valors de P es refereixen a diferències entre subgrups (0-24 mesos). Els símbols al llarg de l'eix X (& p < 0.01) fan referència a canvis diferencials entre 0-6 mesos i entre 12-18 mesos. Estudi de Ibáñez *et al.* de 2017

L'efecte divergent entre l'OC i SPIOMET s'observa també en la **reducció del greix hepàtic (%)** com s'observa a la **Figura 6**. SPIOMET ofereix una reducció significativa del greix hepàtic comparat amb OC, i contribueix al manteniment de l'efecte després del tractament, a diferència dels OC que mostren com els nivells de greix hepàtic inclús poden veure's incrementats.

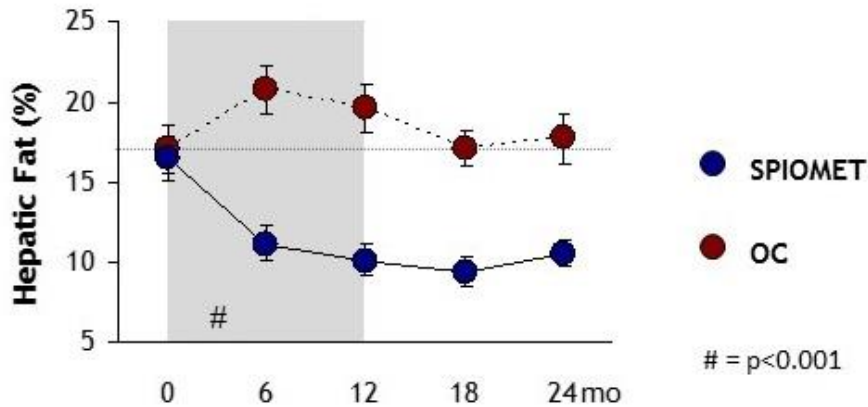


Figura 6. Canvis longitudinals en el % de greix hepàtic en adolescents amb PCOS després de 12 m de tractament (gris) i als 12 m de seguiment post-tractament. OC (cercles vermells; N=17) i SPIOMET (cercles blaus; N=17). Els resultats s'expressen com a mitjana i SEM. Els valors de P es refereixen a diferències entre subgrups (0-24 mesos). Els símbols al llarg de l'eix X (# p < 0.001) fan referència a canvis diferencials entre 0-6 mesos. Estudi de Ibáñez *et al.* de 2017

Aquests resultats reafirmen l'ús de SPIOMET com una opció terapèutica guiada per la fisiopatologia en el tractament de PCOS en dones o adolescents en edat fèrtil sense voluntat d'embaràs que volen veure millorada la simptomatologia clínica de PCOS, però que també busquen una intervenció metabòlica per prevenir les comorbiditats de la síndrome a llarg termini.

1.3 Desenvolupament de fàrmacs a la indústria farmacèutica

El desenvolupament de nous fàrmacs des de fases de descobriment fins arribar al mercat és un camí complex de fites seqüencials que pot durar de 12-15 anys i amb un cost superior al bilió de dòlars (DiMasi et al., 2016). Encara que la taxa d'èxit s'ha mantingut estable des de la dècada dels 90, recentment, els projectes cauen en fases molt inicials del desenvolupament. La incertesa sobre la normativa aplicable a seguir per buscar l'aprovació de diferents classes de medicaments és el que fa que hi hagin tantes diferències en les taxes d'èxit en funció de la classe terapèutica. Hi ha àrees on el camí està clar, existeixen els criteris de valoració d'eficàcia acceptats, clarament definits, i de fàcil accés/determinació (p.e. antibiòtics), o altres àrees on el desenvolupament és més complex i amb una taxa reduïda d'èxit (p.e. antipsicòtics) (Mohs et al., 2017).

En les últimes dècades la indústria farmacèutica ha vist incrementada de forma substancial la inversió en Recerca i Desenvolupament (R+D), sense que aquesta inversió es tradueixi en un increment correlatiu de la productivitat, en termes de nous fàrmacs al mercat. Tot i que els avenços científics i tecnològics podien preveure un augment del nombre d'objectius terapèutics plausibles pel desenvolupament d'agents innovadors, la tendència ha estat la contrària, i la **producció de nous fàrmacs s'ha mantingut en gran mesura estàtica en els darrers anys** (Cook et al., 2014; Munos, 2009).

Moltes raons podrien ajudar a explicar la disminució de la productivitat, però gran part d'aquest problema de productivitat podria ser atribuït a la tendència que van tenir les organitzacions cap a la industrialització de la R+D, on l'objectiu era impulsar l'eficiència i conservar la qualitat, la qual cosa comportava tenir mètriques basades en quantitats per impulsar la productivitat. La hipòtesi era senzilla: si es llançava un fàrmac per a cada deu candidats que entraven en el desenvolupament clínic, duplicar o triplicar el nombre de candidats que entren en desenvolupament havia de duplicar o triplicar el nombre de fàrmacs aprovats resultants.

No obstant això, aquest enfocament basat en el volum no només va causar danys a la qualitat i la sostenibilitat de la cartera de productes d'R+D, sinó, sobretot, en la salut de la R+D de la indústria farmacèutica i la seva inquietud científica i innovadora (Cook et al., 2014).

Tot això posa en rellevància que la innovació terapèutica s'ha tornat més difícil en els darrers anys, i que el **model R+D clàssic de desenvolupament de fàrmacs no garanteix la sostenibilitat**. En conseqüència, la indústria farmacèutica s'ha vist obligada a potenciar **nous models R+D** que garanteixin un creixement i incloguin estalvis potencials.

1.3.1 Model “quick-win, fail-fast”

En comparació al model tradicional de desenvolupament de nous fàrmacs (**Figura 7a**), aquest nou model, inicialment proposat per Paul *et al.*, contempla la **reducció dràstica de la incertesa tècnica** en etapes inicials del desenvolupament proposant un enfocament eficient, ràpid i amb un menor cost en la obtenció d'una prova de concepte (POC-*Proof Of Concept*) en la primera administració en humans (**Figura 7b**). Això permet disminuir el nombre d'entitats moleculars (NME- *New Molecular Entities*) que van avançant cap a fases de desenvolupament posteriors (Fases II i III). Amb aquest model, les molècules que avancen tenen una major probabilitat d'èxit i per tant d'arribar a mercat que en l'antic model, ja que en les fases de gran inversió, s'aconsegueix arribar amb un risc tècnic mes reduït. D'aquesta manera l'estalvi aconseguit en les fases més costoses (Fases 2 i 3) es reinverteix en R+D (Paul *et al.*, 2010).

No obstant això, un risc d'utilitzar aquest nou paradigma, són els falsos negatius en la fase de PoC (errors de tipus 2). Per tant, és important assegurar que els estudis addicionals que constitueixen la base de la decisió primerenca tenen una certesa elevada, tot i que no és possible per a tots els projectes (Paul *et al.*, 2010).

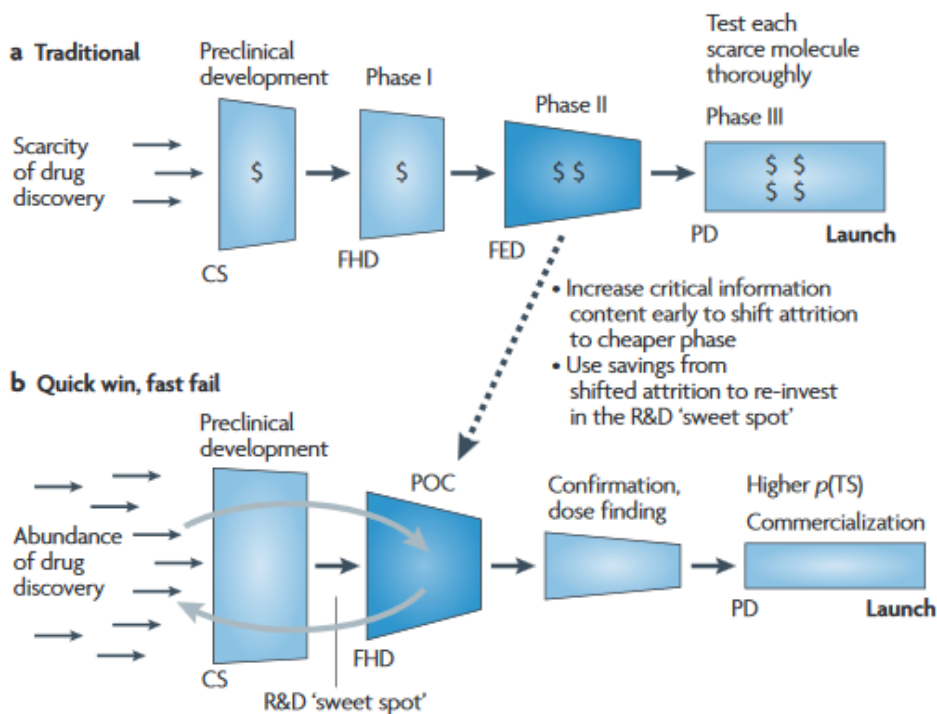


Figura 7. Representació del model “quick-win, fail-fast”. La figura mostra la comparativa entre el model tradicional (a), i el nou model de desenvolupament de nous fàrmacs (b).

CS: Selecció del Candidat; FHD: Primera Dosi en Humans; FED: Primera Dosis d'Eficàcia; PD: Decisió de Producte; p(TS): Probabilitats d'Èxit.

INTRODUCCIÓ

En la línia de l'anterior, el disseny del pla de desenvolupament del nou fàrmac proposat en aquesta tesi, s'ha basat en l'anticipació dels elements crítics que poden condicionar la continuïtat/viabilitat del projecte (incertesa tècnica), per eliminar els principals riscos abans d'inversions costoses en fases tardanes.

1.3.2 Altres estratègies per augmentar l'eficiència en la R+D de la indústria

Nombroses empreses farmacèutiques han anat modificant el seu ecosistema de R+D, introduint canvis al llarg de tota la cadena de valor per millorar l'eficiència en la seva R+D, alguns d'aquests canvis passen per (Schuhmacher et al., 2016):

- Crear noves opcions de creixement a través de fusions i adquisicions.
- Reestructuració de la R+D en unitats més petites i manejables, similar a les de les empreses emergents o petites biotecnològiques. O inclús trasllat de tecnologies privades a laboratoris de recerca i institucionals per també beneficiar-se de fonts finançaments estatals.
- Disminució dels costos gràcies a la R+D virtual i l'increment en l'ús de l'externalització cost-eficient.
- Creació de models alternatius d'innovació oberta i expansió progressiva de col·laboracions i associacions de recerca amb l'acadèmia o empreses biotecnològiques. Per exemple, GSK ha està destinant gairebé la meitat dels seus pressupostos per R+D a col·laboracions de recerca.
- Augment cada vegada més de l'accés a projectes de recerca i candidats a medicaments de fonts externes, en qualsevol fase, per complementar la cartera de R+D.
- Enfortir el potencial innovador a través d'inversions de capital risc.
- Ampliar les fonts de coneixement ubicant els centres de R+D en zones properes a institucions de recerca de primer nivell per obtenir millors beneficis.

Actualment, el 50% de la cartera de R+D de les empreses farmacèutiques multinacionals provenen de fonts externes, la qual cosa demostra l'elevada tendència en traduir la recerca bàsica de les institucions a nous candidats a la indústria. Les institucions i centres de recerca també es beneficien d'aquestes col·laboracions amb la indústria, ja que gràcies a elles obren noves fonts de finançament pels seus centres. Un exemple d'èxit és l'oficina de Transferència tecnològica de Harvard que estima que aproximadament el 4-5% del finançament prové de col·laboracions amb la indústria (Schuhmacher et al., 2016).

INTRODUCCIÓ

Finalment, l'externalització amb proveïdors de serveis són un estàndard en el sector farmacèutic. Les empreses de subcontractació ofereixen serveis al llarg de tota la cadena de valor des de la investigació fins al desenvolupament, màrqueting i fabricació. El mercat de les subcontractacions ha crescut exponencialment els darrers anys i encara s'espera que creixi més.

2 OBJECTIUS

OBJECTIUS

L'**objectiu general** és estudiar la viabilitat de desenvolupament d'una nova combinació de fàrmacs pel tractament de la Síndrome de l'Ovari Poliquístic (PCOS) en adolescents i dones en edat fèrtil basat en la combinació a dosis baixes d'agents sensibilitzants a la insulina i un antiandrogen, i proposar un pla de desenvolupament viable i òptim pel seu registre com a medicament a Europa i als Estats Units.

Objectius específics:

- 1) Estudiar la viabilitat del desenvolupament farmacèutic del nou medicament basat en la combinació de 3 principis actius coneguts a dosis fixes.
- 2) Identificar la base reguladora aplicable i l'estratègia reguladora a Europa i als Estats Units pel registre del nou medicament.
- 3) Proposar un pla de desenvolupament clínic per demostrar la seguretat i eficàcia de la nova combinació:
 - a. Identificar la necessitat d'estudis clínics addicionals, en base a les dades existents.
 - b. Proposar el disseny òptim d'estudis clínics per estudiar l'eficàcia i seguretat de la nova combinació.
- 4) Elaborar el pla de desenvolupament optimitzat per Europa i Estats Units.
- 5) Analitzar els principals riscos i oportunitats del pla de desenvolupament.

3 MATERIALS I MÈTODES

3.1 Esquema de mètodes generals

La següent **Figura 8** representa esquemàticament la proposta de mètodes general que s'ha seguit. Cada apartat es desenvolupa en les següents sub-seccions.

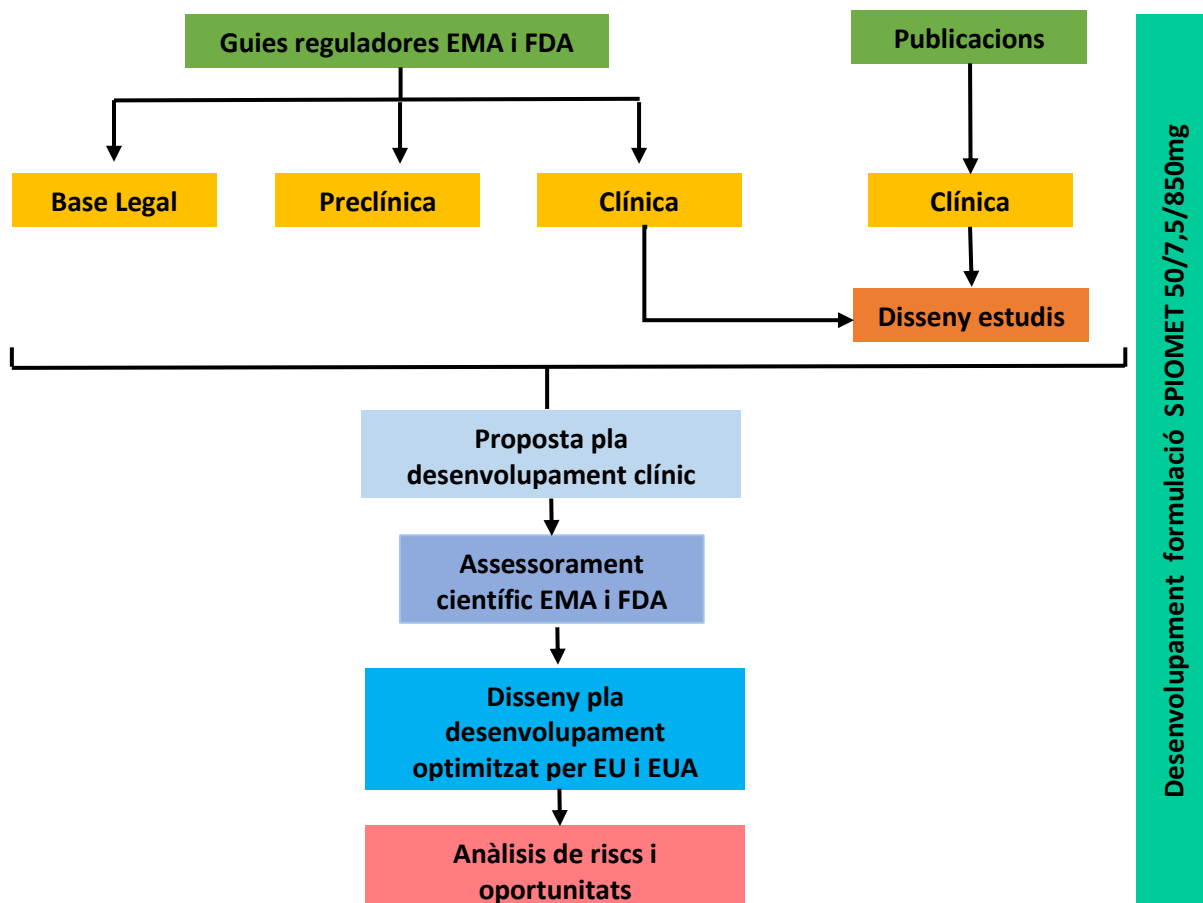


Figura 8. Esquema de mètodes generals

3.2 Desenvolupament de la formulació SPIOMET 50/7,5/850mg

El desenvolupament de la nova formulació s'ha basat en la metodologia de la **qualitat des del disseny (QbD – Quality by Design)** definida a les guies ICH Q8 - *Pharmaceutical Development* (ICH Q8, 2009), ICH Q9 - *Quality Risk Management* (ICH Q9, 2005).

El mètode de la ICH Q8 pel desenvolupament farmacèutic és una aproximació moderna i sistemàtica que es basa en el coneixement adquirit a través del coneixement científic (disseny d'experiments) i la gestió del risc en qualitat per establir l'espai de disseny, les especificacions i els controls. La QbD parteix d'objectius pre-definits, fent èmfasis en el coneixement del producte i comprensió i control dels processos, on la presa de decisions es fa en funció de la gestió del risc en qualitat. Seguint aquesta metodologia es busca reduir la rigidesa i dependència en les especificacions que avaluen la qualitat del producte mitjançant:

- Definició d'atributs de qualitat del producte
- Identificació de paràmetres crítics i límits de control
- Prevenció de l'impacte de les variables del procés en les especificacions del producte.

El següent esquema dibuixa el flux establert pel desenvolupament farmacèutic basat en la ICH Q8 i Q9:

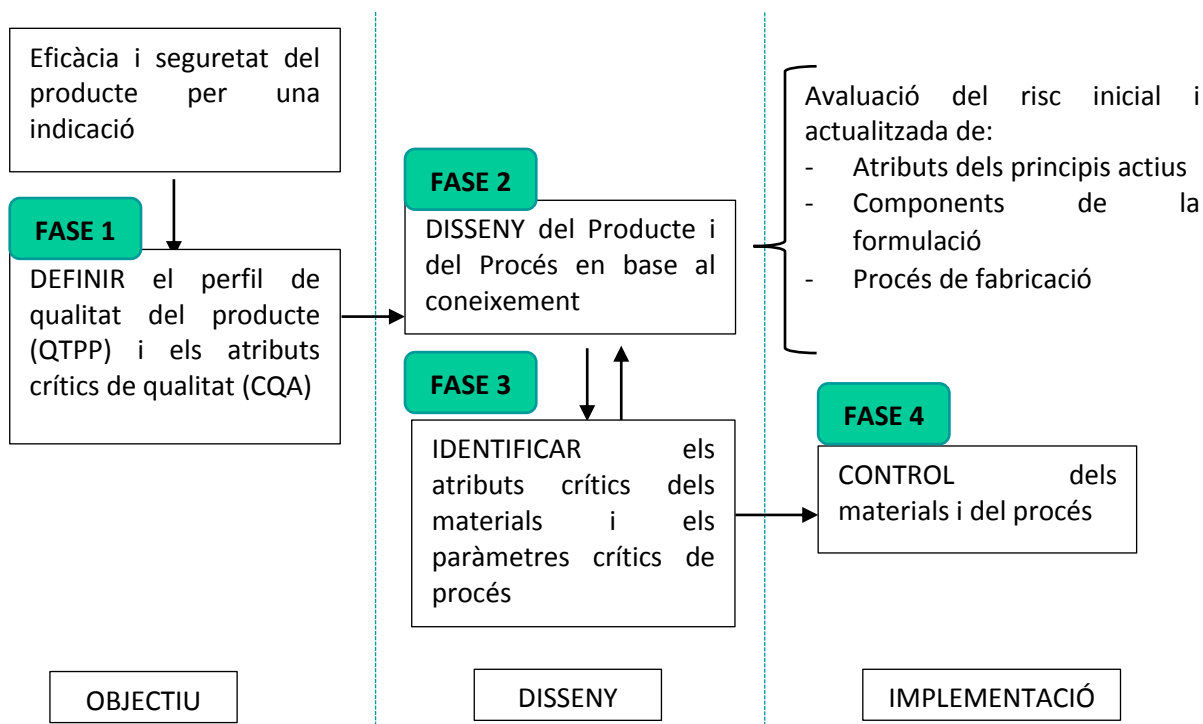


Figura 9. Esquema del procés del desenvolupament farmacèutic segons la ICH Q8 i Q9

En la fase de disseny del Producte i del Procés es tracta de desenvolupar un producte farmacèutic robust que pugui oferir el perfil de qualitat del producte (**QTPP**- *Quality Target Product Profile*) definit de forma consistent al llarg de la vida del producte.

Hi ha 3 elements clau en aquesta fase que cal seguir:

- a) Caracterització i coneixement dels principis actius: atributs físics (distribució de la mida de partícula i l'estat sòlid entre altres), caracterització química (l'estabilitat), biològica (permeabilitat) i mecànica (densitat, fluïdesa, compactabilitat, etc.).
- b) Selecció d'excipients: el tipus d'excipients a incloure, el grau i la quantitat present a la fórmula. Aquí és rellevant l'avaluació de l'estabilitat en estudis d'estabilitat ICH de prototips intermedis per determinar la idoneïtat dels components de la formulació.
- c) *Screening* de formulació i optimització que permeti generar el coneixement a través del disseny experimental dels estudis de formulació.

Seguint la metodologia anterior, a continuació es detallen els passos específics pel desenvolupament del la formulació oral del nou medicament SPIOMET 50/7,5/850mg (espironolactona 50mg, pioglitazona 7,5mg, metformina 850mg) en comprimits recoberts:

1) Identificació dels objectius i establiment de requeriments

Fase d'adquisició de coneixement on es recopila informació dels principis actius, producte de referència i els seus components. Així com característiques clíniques de dissolució, fisicoquímiques, de farmacocinètica (PK) de la literatura científica o recomanacions de les agències del medicament FDA i EMA.

Es defineix així el perfil de qualitat del producte (**QTPP**) objectiu que es vol que tingui el producte SPIOMET.

En base al QTPP definit s'identifiquen els atributs considerats crítics en base a impacte a la seguretat i eficàcia del producte. D'aquí en resulten els atributs crítics de qualitat (**CQA- Critical Quality Attributes**) i que seran els que necessitaran ser estudiats i monitoritzats durant el desenvolupament.

2) Anàlisi del risc inicial dels CQA

S'avalua l'impacte dels factors externs en el procés de desenvolupament en els CQA definits: i) Impacte dels atributs dels principis actius; ii) impacte dels components de la formulació i, iii) impacte del procés de fabricació.

Risc baix	Atributs que no són crítics pel CQA del producte
Risc mitjà	Atributs que podrien ser crítics pel CQA del producte
Risc alt	Atributs crítics pel CQA del producte

El risc relatiu que s'atribueix a cada factor (principis actius, principis inactius o components de la formulació i procés de fabricació) es classifiquen com a alt, mitjà o baix. Els atributs amb un alt impacte en els CQA del producte són els que requereixen una investigació addicional, mentre que aquells atributs amb un baix impacte en els CQA del producte no requereixen cap investigació addicional. El rànquing de riscos es realitza a partir d'un ampli coneixement científic intern disponible sobre aquest tipus de principis actius i formes farmacèutiques.

3) Construcció del disseny d'experiments (DoE) de formulació

Per l'estudi dels components de la formulació s'utilitza un disseny d'experiments (anàlisi estadística i modelització). En concret, es defineix un disseny factorial complet amb 3 punts centrals (2x2x2). Els factors estudiats són els definits a la següent taula:

MATERIALS I MÈTODES

Taula 8. Factors estudiats en el DoE de formulació

Factors	Rangs i patrons			
Percentatge d'aglutinant (Povidona K30 en sec)	rangs	3,2%	5,2%	7,2%
	patró	(-)	(0)	(+)
Percentatge de disgregant (50% intragranular/50% extragranular)	rangs	0%	2%	4%
	patró	(-)	(0)	(+)
Tipus de disgregant:	tipus	carmel·losa càlcica	croscarmel·losa sòdica	
	patró	(1)	(2)	

Del disseny factorial en resulten 11 prototips, 8 proves amb 3 punts centrals per estudiar la variabilitat entre lots, els quals es mostren a continuació:

Taula 9. Número de proves experimentals del DoE (11 prototips resultants segons els factors determinats)

Nº Proves	Patró	% aglutinant	% disgregant	Tipus de disgregant	Número de lot
Prova 1	--1	3,2	0	Carmel·losa càlcica	G201601030
Prova 2	++2	7,2	4	Croscarmel·losa sòdica	G201601031
Punt central 1	001	5,2	2	Carmel·losa càlcica	G201601032
Prova 3	+ -2	7,2	0	Croscarmel·losa sòdica	G201601033
Prova 4	- +2	3,2	4	Croscarmel·losa sòdica	G201601034
Punt central 2	001	5,2	2	Carmel·losa càlcica	G201601035
Prova 5	++1	7,2	4	Carmel·losa càlcica	G201601036
Prova 6	+ -1	7,2	0	Carmel·losa càlcica	G201601037
Prova 7	--2	3,2	0	Croscarmel·losa sòdica	G201601038
Prova 8	- +1	3,2	4	Carmel·losa càlcica	G201601039
Punt central 3	001	5,2	2	Carmel·losa càlcica	G201601040

Les principals **variables de resposta** que s'avaluen són:

- a) Duresa i friabilitat del comprimit a una força de compressió principal estàndard
- b) Riquesa de cada principi actiu en el comprimit
- c) Comparativa f2 (factor de similitud)
- d) Dissolució mitjana en un punt de temps fix (5, 10, 15 min)

L'anàlisi de les variables de resposta es fa amb el **programa JMP (versió 10.0)**, que proporciona per cada variable si existeix un model predictiu amb una significació de $p < 0,05$, i la significança dels factors estudiats així com les seves interaccions.

4) Elaboració del mapa de procés

Identificació de tots els atributs dels materials de les diferents fases del procés de fabricació i establiment dels paràmetres de procés.

Per cada fase del procés es defineixen els paràmetres de procés que afecten als atributs i permeten obtenir el producte segons els CQA's definits.

5) Desenvolupament estratègia de control del procés de fabricació

Consisteix en el desenvolupament d'una estratègia de control preliminar, en concret un pla preliminar per assegurar que el producte final compleix els requeriments crítics i per tant assegura la qualitat del producte final. Per l'estratègia, es defineixen un conjunt de punts de control de procés al llarg del flux de fabricació (IPC- *In Process Controls*) derivats del coneixement del procés i del producte, així com unes especificacions del producte acabat

6) Anàlisi de risc dels CQA actualitzat

S'actualitza la valoració dels riscos alts i mitjans identificats inicialment per cadascun dels factors per avaluar com s'han aconseguit controlar: Impacte dels principis actius, impacte dels components de la formulació i impacte del procés de fabricació. Es segueix la mateixa metodologia descrita a l'anàlisi de risc inicial.

3.3 Estudi clínic Fase I pilot: Biodisponibilitat comparada

Per la verificació de la idoneïtat de formulació del desenvolupament farmacèutic (producte SPIOMET 50/7,5/850mg) en el compliment dels requeriments de biodisponibilitat comparada *in vivo* amb els productes de referència individual es porten a terme un total dos estudis de biodisponibilitat comparada pilot que permeten optimitzar i definir la formulació definitiva pel desenvolupament clínic proposat. La metodologia seguida per aquests estudis es descriu a la **Taula 10**.

A més, els estudis de Fase I pilot serveixen com a base per la definició del disseny dels estudis confirmatoris de Fase I de biodisponibilitat comparada tant a EU com a EUA proposats en el pla de desenvolupament clínic.

Taula 10. Disseny de l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada

Disseny	De dosis única, creuat, aleatoritzat, obert, dos períodes , dos tractaments en dones voluntàries sanes amb aliments. Un únic centre.
Codi sponsor /EudraCT	Estudi 1: KPI-002-CL-001/ EudraCT 2016-004748-12 Estudi 2: KPI-002-CL-002/ EudraCT 2017-003872-29
Fase	Fase I de Biodisponibilitat comparada pilot
Població d'estudi	Dones voluntàries sanes 14 dones sanes. En total s'avaluen 20 participants i se n'inclouen 14 a l'estudi després de complir els criteris d'inclusió i exclusió. A l'estudi 1 (KPI-002-CL-001) totes completen la seva participació a l'estudi i s'inclouen les 14 a l'anàlisi de farmacocinètica i tolerabilitat A l'estudi 2 (KPI-002-CL-002) només completen la seva participació a l'estudi 12 voluntàries de les 14 inicialment incloses, i per tant l'anàlisi farmacocinètica i de tolerabilitat és de 12 voluntàries.
Criteris d'inclusió/exclusió	Criteris d'inclusió: 1. Dones d'edat ≥ 18 i ≤ 45 anys capacitades per donar el seu consentiment informat per escrit. 2. Pes corporal (IMC) dins de la rang de normalitat (entre 18,5 i 30 kg/m ²). 3. Història clínica i examen físic sense troballes anormals rellevants. 4. Sense evidència de malaltia (orgànica o psiquiàtrica) basada en una anamnesi que inclou examen físic i proves complementàries. 5. Test de laboratori (hematologia, bioquímica i anàlisi orina) dins del rang de normalitat, d'acord als valors normals de referència del laboratori 6. Constants vitals (pressió arterial sistòlica i diastòlica,

freqüència respiratòria, freqüència cardíaca i temperatura) i registres d'ECG dins del rang de normalitat.

7. Les dones voluntàries participants hauran d'utilitzar un mètode anticonceptiu eficaç que no contingui hormones (per exemple mètodes de doble barrera). L'abstenció no es considera un mètode anticonceptiu rellevant.

8. Declaració que no ha tingut intenció de quedar-se embarassada en el mes anterior a la inclusió i que no vol intentar quedar-se embarassada durant el mes següent després de la última administració de medicació.

9. Les voluntàries han d'abstenir-se de beure o menjar aliments que contenen metilxantines (cafè, te, cola, begudes energètiques, xocolata, etc.), herba de Sant Joan, vitamines, remeis d'herbes abans de l'administració del fàrmac estudi i durant cada període d'estudi.

10. Les voluntàries hauran d'abstenir-se de beure o menjar aliments que contenen suc d'aranja 14 dies abans de la primera administració del fàrmac en estudi i durant l'estudi (fins a la última mostra del darrer període).

Criteris d'exclusió:

1. Antecedents d'al·lèrgia, idiosincràsia o hipersensibilitat als medicaments o qualsevol producte relacionat (inclosos els excipients de les formulacions).
2. Gran consumidor de begudes estimulants (> 5 tasses de cafè, te, xocolata o coca-cola per dia).
3. Antecedents d'alcoholisme o dependència de drogues en el darrer any o consum diari d'alcohol.
4. Ingesta d'algun medicament durant les 2 setmanes prèvies a prendre el tractament de l'estudi
5. Serologia positiva per hepatitis B, C o del virus de la immunodeficiència humana (VIH).
6. Resultats positius per a drogues d'abús en orina o etanol en la prova d'alè.
7. Evidència clínica de malalties cardiovasculars, respiratòries, renals, hepàtiques, endocrines, gastrointestinals, hematològiques, neurològiques, o altres malalties cròniques.
8. Cirurgia major 6 mesos abans de la inclusió en l'estudi.
9. Fumadors o no fumadors que han deixat de fumar fa menys d'un any abans de començar l'estudi.
10. Embaràs, lactància, o absència de l'ús adequat de mesures anticonceptives diferents dels hormonals.
11. Haver participat en un altre assaig clínic durant els 2 mesos previs a l'inici del present estudi.

MATERIALS I MÈTODES

	<p>12. Haver donat sang en les 4 setmanes prèvies al començament de l'estudi.</p> <p>13. Dieta vegetariana estricta.</p> <p>14. Historia de dificultat para empassar</p> <p>15. Intolerància a la lactosa.</p>
Tractaments	<p>PROVA: 1 comprimit recobert de SPIOMET (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg) amb aliments.</p> <p>Estudi 1 (KPI-002-CL-001) lot: G201701335</p> <p>Estudi 2 (KPI-002-CL-002) lot: H1756A</p> <p>REFERÈNCIA: Productes individuals d'EU co-administrats (2 comprimits Aldactone® 25g lot K17, 1 comprimit Actos®15mg lot C6000837, 1 comprimit Dianben® 850mg lot 19641) amb aliments</p>
Duració	1 administració en cada un dels dos períodes, separats l'un de l'altre per una fase de rentat mínima de 7 dies
Variables d'avaluació	<p>Variable d'avaluació primària: Paràmetres principals de biodisponibilitat en magnitud (AUC_0^t) i velocitat (C_{max}) de SPI, PIO i MET.</p> <p>Variable d'avaluació secundària: Seguretat i tolerabilitat: avaluació efectes adversos, constants vitals i proves de laboratori Paràmetres PK: Constant eliminació (K_e), aclariment aparent (Cl/F), volum de distribució aparent (V_d/F), temps mig de residència (MRT), temps de semivida ($t_{1/2}$), i t_{max} de cada principi actiu.</p>
Metodologia	Després de la fase de <i>screening</i> i l'examinació de les voluntàries per la inclusió a l'estudi, s'inicia la fase experimental que consta de dos períodes d'una única administració de cada formulació separats d'un període de rentat de 7 dies.
Punts d'extracció mostra (23 punts)	Extraccions de sang: basal (pre-administració), [+0,5h], [+1h], [+1,3h], [+1,6h], [+2h], [+2,3h], [+2,6h], [+3h], [+3,3h], [+3,6h], [+4h], [+4,3h], [+4,6h], [+5h], [+5,5h], [+6h], [+7h], [+8h], [+9h], [+12h], [+24h], [+48h]
Mètode Bio-analític	Les mostres de plasma de SPI, PIO i MET s'analitzen mitjançant un mètode validat LC/MS/MS per MET i PIO, i UPLC/MS/MS per SPI. L'anàlisi es porta a terme a Anapharm Europe S.L.U
Criteri per avaluació de biodisponibilitat comparada	Interval de confiança del 90% del ràtio dels tractaments Prova i Referència dins de l'interval d'acceptació de 80,00 a 125,00%.
Anàlisi estadístic	<p>Els paràmetres farmacocinètics es calculen utilitzant una aproximació no compartimental amb el programa Winnonlin-Pro versió 2.2.</p> <p>Variable d'avaluació primària: Per als valors de $\ln [AUC_0^t]$ i $\ln [C_{max}]$: Anàlisi de la variància de</p>

mesures repetides amb 4 factors (seqüència, voluntari, període i formulació).

S'obté el punt estimat i el valor de variància residual d'aquest ANOVA.

En tots els casos, el nivell de significació requerit és igual o inferior al 5% (el que implica que la probabilitat s'ha fixat en $0,05, \alpha=0,05$).

La fórmula per estimar el coeficient de variació intra-subjecte és: $\sqrt{e^{MSE} - 1}$, on MSE és l'error quadràtic mig obtingut del model ANOVA dels paràmetres transformats (ln)

La correcció de la dosi de pioglitazona en C_{max} i AUC_0^t es realitza en els intervals de confiança i el punt estimat segons aquesta equació:

$$\ln [\text{dosi de referència (15 mg) / dosi test (7,5mg)}] = \ln 2$$

Variables d'avaluació secundàries:

Els paràmetres farmacocinètics restants (K_e , t_{max} , $t_{1/2}$, Cl/F , Vd/F i MRT) es calculen amb el programa Winnonlin-Pro versió 2.2, proporcionant la llista individual per a cada formulació, així com la seva descripció.

No es realitza cap anàlisi estadístic de les variables de tolerabilitat. L'anàlisi d'esdeveniments adversos, constants vitals, ECG i resultats de les proves de laboratori són descriptius i els canvis són avaluats en termes de "canvis clínicament rellevants".

AUC_0^t : Àrea sota la corba de concentracions plasmàtiques de 0 al temps t; C_{max} : Concentració màxima en plasma; LC/MS/MS: Cromatografia líquida/espectrometria de masses; UPLC/MS/MS: Cromatografia líquida d'ultra rendiment; Ln: Logaritme neperià

3.4 Guies reguladores aplicables EU /EUA: Cerca i revisió

S'ha fet una cerca i revisió de guies reguladores aplicables emeses per l'Agència Europea del Medicament (EMA- *European Medicines Agency*), l'Agència americana (FDA-*Food and Drug Administration*), i el Consell Internacional d'Harmonització (ICH-*International Conference of Harmonization*). Els documents inclouen directives, reglaments, guies i documents reguladors de preguntes i respostes.

La cerca es dirigeix en tres branques principals per cobrir els aspectes reguladors en el marc del projecte, en concret:

- Definició **base legal** aplicable a cada regió EU i EUA per la sol·licitud d'autorització de comercialització del producte (MAA- *Marketing Authorization Application*). I definició de **l'estratègia reguladora** a seguir.
- **Desenvolupament clínic** del projecte per la identificació de les guies a seguir aplicables al projecte per elaboració del pla de desenvolupament clínic.
- **Desenvolupament preclínic** per la identificació d'estudis necessaris en funció del marc legal aplicable al projecte.

A la **Taula 11** és detallen els documents reguladors revisats. Per cadascun s'indica: de quina agència s'han extret, l'any, el tipus de document, la branca on aplica del projecte i el tipus de informació extreta.

Adicionalment, per la revisió de les **Fitxes Tècniques dels productes comercialitzats** citats al llarg de la tesis s'han consultat els següents enllaços a les diferents agències del medicament de diferents territoris :

- Base de dades de medicaments aprovats de la FDA (FDA, 2018)
- Base de dades de medicaments aprovats de la EMA (EMA, 2018)
- Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS, 2018)
- Agència anglesa (MHRA, 2018)
- Agència canadenca: (Health Canada, 2018)

MATERIALS I MÈTODES

Taula 11. Llistat de documents reguladors revisats emesos per la EMA, FDA o ICH

Títol	Any	Agència	Tipus	Branca	Informació
<i>Directive 2001/83/EC for medicinal products for human use</i>	2001	EMA	Directiva	Base legal	MARC REGULADOR
<i>Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products(draft). EMA/CHMP/281825/2015</i>	2015	EMA	Guia	Estratègia reguladora	MARC REGULADOR
<i>Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. EMA/CHMP/158268/2017</i>	2017	EMA	Guia	Estratègia reguladora	MARC REGULADOR
<i>Regulation 1901/2006/EC on medicinal products for paediatric and its amendments in regulation 1902/2006/EC</i>	2006	EMA	Reglament	Base legal	PEDIATRIA
<i>Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA). EMA/753370/2011</i>	2011	EMA	Q&A	Estratègia reguladora	PEDIATRIA
<i>ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99</i>	2001	ICH	Guia	Estratègia reguladora	PEDIATRIA
<i>21 U.S. Code § 355 - New drugs. Last updated in 2016</i>	1962	FDA	Reglament	Base legal	MARC REGULADOR
<i>21 CFR § 314.54 Procedure for submission of a 505(b)(2) application requiring investigations for approval of a new indication for, or other change from, a listed drug. Last updated in 2016</i>	1992	FDA	Reglament	Base legal	MARC REGULADOR
<i>Guidance for Industry: Applications Covered by Section 505(b)(2)</i>	1999	FDA	Guia	Estratègia Reguladora	MARC REGULADOR
<i>21 CFR §300.50 Fixed-combination prescription drugs for humans</i>	1975	FDA	Reglament	Base legal	MARC REGULADOR
<i>Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination</i>	2013	FDA	Guia	Estratègia Reguladora	MARC REGULADOR
<i>21 USC § 355a-Pediatric studies of drugs. Last updated in 2016</i>	1997	FDA	Reglament	Base legal	PEDIATRIA
<i>Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)</i>	2002	FDA	Reglament	Estratègia Reguladora	PEDIATRIA
<i>Pediatric Research Equity Act (PREA)</i>	2003	FDA	Reglament	Estratègia Reguladora	PEDIATRIA
<i>Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act (PREA)</i>	2005	FDA	Guia	Estratègia Reguladora	PEDIATRIA

MATERIALS I MÈTODES

Títol	Any	Agència	Tipus	Branca	Informació
<i>Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs</i>	2014	FDA	Guia	Clínica	CLÍNICA-BA
<i>Guideline on the investigation of Bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **</i>	2010	EMA	Guia	Clínica	CLÍNICA-BA
<i>Guidance for Industry: Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations</i>	2006	FDA	Guia	Preclínica	PRECLÍNICA
<i>Guideline on the non-clinical development on fixed combinations of medicinal products. EMEA/CHMP/SWP 258498/2005</i>	2008	EMA	Guia	Preclínica	PRECLÍNICA
<i>Guidance for Industry: FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND; Frequently Asked Questions</i>	2012	FDA	Guia	Clínica	CLÍNICA
<i>Guideline Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One Pivotal study. EMA-CPMP/EWP/2330/99</i>	2001	EMA	Guia	Clínica	CLÍNICA- FASE III
<i>Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2</i>	2013	EMA	Guia	Químic-Farmacèutic	FORMULACIÓ

Q&A: Preguntes i respostes; BA: Biodisponibilitat comparada

3.5 Publicacions d'assajos clínics dels monocomponents per PCOS: Cerca i revisió

La metodologia emprada per la cerca i revisió de la l'evidència clínica disponible de PCOS es representa a la **Figura 10**. Inicialment es fa una identificació global d'estudis disponibles consultant la base de dades de publicacions científiques *Pubmed* (PubMed - NCBI, 2018), les bases de dades d'estudis clínics d'EU (EU Clinical Trials Register, 2018) i dels EUA (ClinicalTrials.gov, 2018) i una base de dades privada d'intel·ligència competitiva que et permet veure estudis realitzats de productes en desenvolupament (Cortellis, 2018).

Els criteris establerts en la cerca i identificació d'estudis han estat principalment els següents:

- estudis clínics;
- indicació de tractament de la PCOS;
- intervencions amb MET, SPI, PIO a qualsevol dosi, individuals o en combinació entre ells;
- estudis aleatoritzats i controlats;
- població adolescent i/o adulta.

Un cop identificats, s'avaluen i seleccionen els estudis elegibles per formar part dels llistats d'evidència clínica disponible, seguint la metodologia descrita a la **Figura 10**. En l'avaluació dels estudis clínics es revisa la informació referent al disseny de l'estudi, l'any, els grups de tractament, duració, població i grandària de mostra, criteris diagnòstics (NIH 1990, Rotterdam 2003 o AE-PCOS 2006) i el resultat observat en variables d'avaluació de PCOS rellevants (hirsutisme, acne, irregularitat menstrual, taxa ovulació, FAI, Testosterona lliure).

Per cada variable d'avaluació s'extreu el valor basal i el observat al final del tractament i, en cas de no estar indicat a la publicació, es calcula la grandària de l'efecte respecte el basal en canvi absolut (dada basal-final) i relatiu $[(\text{canvi absolut}/\text{dada basal})100]$. En els casos on les dades d'interès no es publiquen a l'article es sol·licita activament als investigadors de contacte.

MATERIALS I MÈTODES

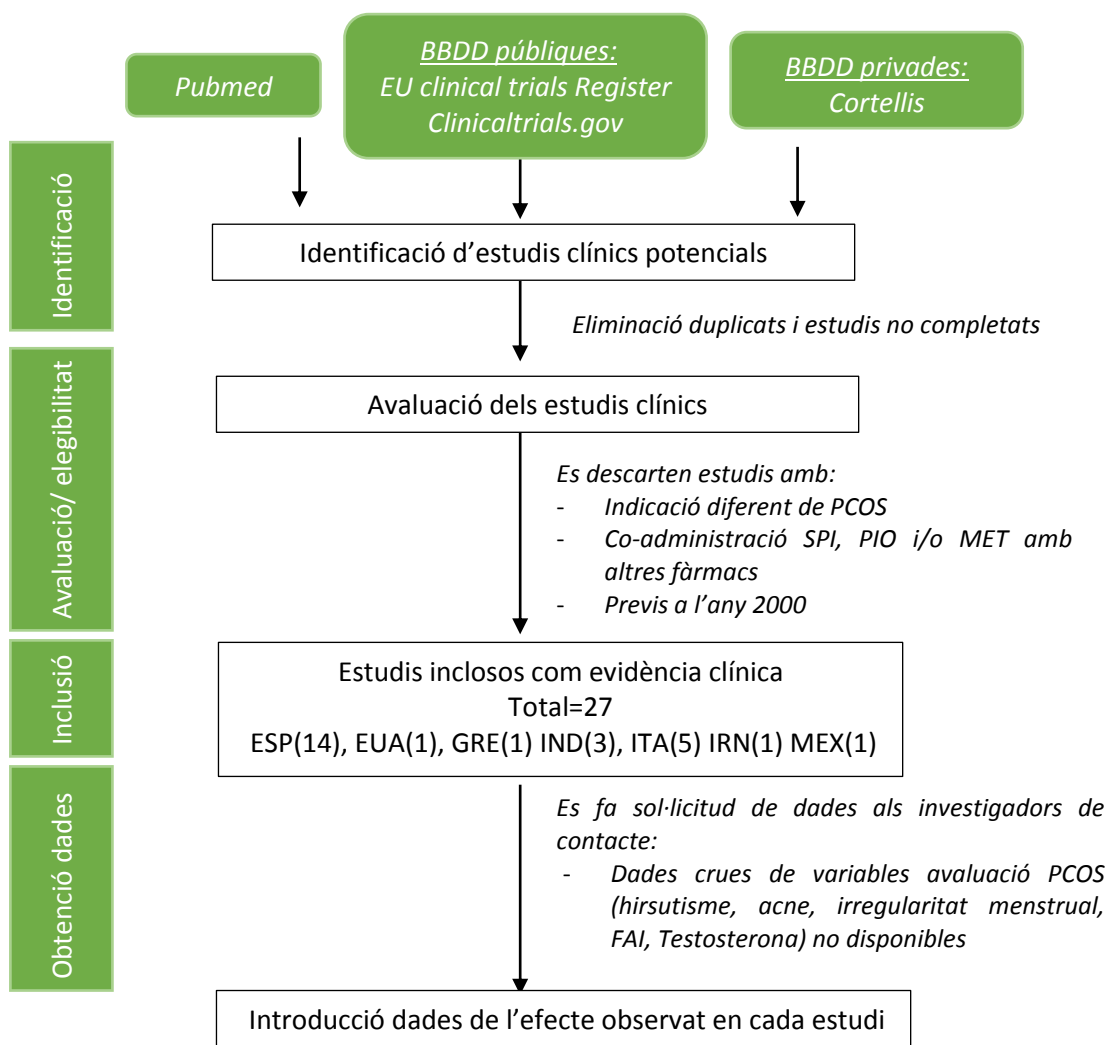


Figura 10. Metodologia per la identificació, avaluació i selecció de l'evidència clínica

FAI: Índex Andrògens Circulants; SHBG: Globulina transportadora d'hormones sexuals; BBDD: Bases de Dades
ESP: Espanya; GRE: Grècia, IND: Índia; ITA: Itàlia; IRN: Iran; MEX: Mèxic.

3.6 Disseny estudis clínics

3.6.1 Variables d'avaluació

S'ha fet una revisió de les guies publicades emeses per la FDA , la EMA i la ICH pel disseny i selecció de les variables d'avaluació dels estudis clínics de Fase II/III. La **Taula 12** es detallen les guies revisades:

Taula 12. Llistat de guies revisades pel disseny estudis clínics emesos per la EMA, FDA o ICH

Títol	Any	Agència	Tipus	Branca	Informació
<i>Statistical Principles for Clinical Trials. ICH E9</i>	1998	ICH	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY
<i>General Considerations for Clinical Trials (step 4). ICH E8</i>	1997	ICH	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY
<i>Points to Consider on multiplicity issues in clinical trials. CPMP/EWP/908/99</i>	2002	EMA	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY
<i>Guidance for Industry: Multiple Endpoints in Clinical Trials.</i>	2017	FDA	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY
<i>Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention. EMEA/CHMP/EWP/311890/2007</i>	2008	EMA	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY
<i>Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders. EMA/CHMP/748108/2013, Rev. 3</i>	2017	EMA	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY
<i>Guideline on Clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CHMP/EWP/1080/00 Rev. 1.</i>	2012	EMA	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY
<i>Guideline on Clinical evaluation of medicinal products used in weight control. EMA/CHMP/311805/2014</i>	2017	EMA	Guia	Clínica	CLÍNICA-DISSENY

Adicionalment, per la selecció de les variables d'avaluació rellevants per demostrar l'eficàcia i seguretat de SPIOMET 50/7,5/850mg en el tractament de PCOS s'han tingut en compte els següents criteris:

- Variables d'ús en pràctica clínica- Rellevància clínica: comuns en publicacions d'estudis clínics per PCOS.
- Variables senzilles de determinar (existència de mètodes de determinació estàndards)
- Variables aplicables de forma similar a adolescents i adultes (p.e. no es recomana la determinació de PCOM per valorar PCOS en adolescents)
- Variables utilitzades per productes en desenvolupament per PCOS i per tant potencials competidors.

3.6.2 Estimacions grandària de mostra

Pels càlculs estadístics de grandària de mostra s'utilitza el programa NQuery (v7.0) (Elashoff, 2007). L'estimació s'ha fet considerant una avaluació de superioritat del actiu (SPIOMET) respecte placebo sota un nivell de significació bilateral del 5% i tenint en compte les següents assumpcions en funció de les característiques de les variables:

- **Variables contínues:** la fórmula del programa utilitzada es basa en la comparació de mitjanes mitjançant una prova de *t-student* que considera els següents paràmetres:
 - Diferència entre mitjanes esperades entre els dos grups ($\mu_1 - \mu_2$)
 - Desviació estàndard (SD) (sempre es considera la major observada a la literatura). Quan la variabilitat s'expressa amb l'error estàndard de la mitjana (SEM- *Standard Error of the Mean*) s'utilitza la següent fórmula pel càlcul de la SD, on la N és la grandària de mostra del grup.

$$SEM = \frac{SD}{\sqrt{N}}$$
 - Poder estadístic ($1-\beta$) que es tindrà per detectar les diferències (es considera un mínim del 80%)
- **Variables binàries** (resposta sí/no): la fórmula utilitzada es basa en la comparació de proporcions mitjançant una prova de *Chi-quadrat* que considera els següents paràmetres:
 - Proporcions esperades a cada grup (G1= Placebo; G2= Actiu)
 - Oportunitat relativa (OR) entre els dos grups.
 - Poder estadístic ($1-\beta$) que es tindrà per detectar les diferències (es considera un mínim del 80%)

Per estimar la grandària de l'efecte esperada de SPIOMET en cada variable s'han agafat de referència les dades dels estudis clínics publicats que utilitzen els components de la combinació (SPI, PIO I MET) i d'altra banda s'ha consultat la valoració de la rellevància clínica de l'efecte proposat amb experts clínics en PCOS:

- Dra. Lourdes Ibáñez de l'Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (HSJD)
- Prof. Francis de Zegher de la Universitat de Leuven, Bèlgica (KU Leuven)

3.7 Assessorament Científic EU i EUA

Pel consens en el pla de desenvolupament a mercat proposat s'ha realitzat un doble assessorament científic a la EMA i a la FDA. L'assessorament científic ofereix les recomanacions de les agències sobre els estudis més apropiats pel desenvolupament d'un medicament, per tal que d'obtenir un producte d'alta qualitat, efectiu i segur pel benefici dels pacients. En cap cas és legalment vinculant per la MAA.

Tot i que és possible sol·licitar elegibilitat per un procediment d'assessorament científic conjunt EMA i FDA pel fet de tenir un desenvolupament que inclou població pediàtrica, es procedeix a fer-los de forma seqüencial, primer a la EMA (EMA/4260/2001 Rev. 9, 2017) i posteriorment a la FDA (FDA (CDER), 2017a), on s'inclouen part dels acords obtinguts. Estratègicament, es considera que és més òptima aquesta aproximació per assolir els acords en les qüestions plantejades a les agències

3.7.1 EMA

El procediment seguit amb la EMA es descriu a continuació (**Figura 11**)(**Figura 12**). Ha consistit en dues fases principals: Planificació (a) i Avaluació (b).

a) **Fase Planificació amb reunió prèvia a inici del procés :**

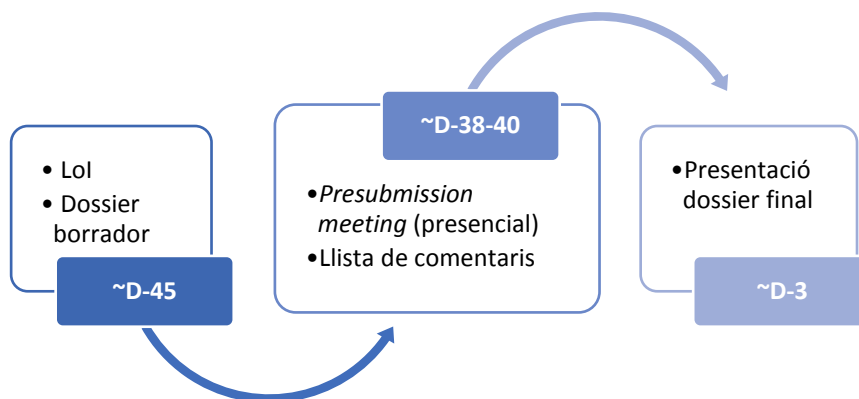


Figura 11. Procediment EMA assessorament científic. Fase planificació
D: Dia; Lol: *Letter of Intent*

El **dossier en esborrany** que es presenta a l'inici junt amb la Lol conté un resum inicial, seguit de les qüestions acompanyades del posicionament i justificació pertinent, i una secció final d'informació més extensa d'antecedents. Durant la **Presubmission Meeting** es presenta el dossier als coordinadors de la EMA en una reunió de 1 h. L'objectiu d'aquesta reunió és revisar el contingut i l'abast de les qüestions així com l'estructura global. Arrel de la reunió els coordinadors emeten una **llista de comentaris** que inclou els suggeriments per millorar i optimitzar el dossier final per la validació i inici de la Fase d'avaluació (Dia 0).

De forma resumida, les consultes realitzades a la EMA en el dossier final (EMA Scientific Advice, 2017a) en aquesta fase són en 2 aspectes principals:

- Preclínica (1 pregunta): es busca acord en la no necessitat d'estudis preclínic addicionals, tenint en compte la informació disponible dels productes individuals.
- Clínica (12 preguntes): centrades en acordar el pla de desenvolupament clínic proposat (2 estudis clínics, un Fase I i un Fase III) i el seu disseny.

No es fan consultes ni del desenvolupament químic-farmacèutic ni d'aspectes regulatoris

b) Fase Avaluació amb reunió (*Discussion Meeting*):

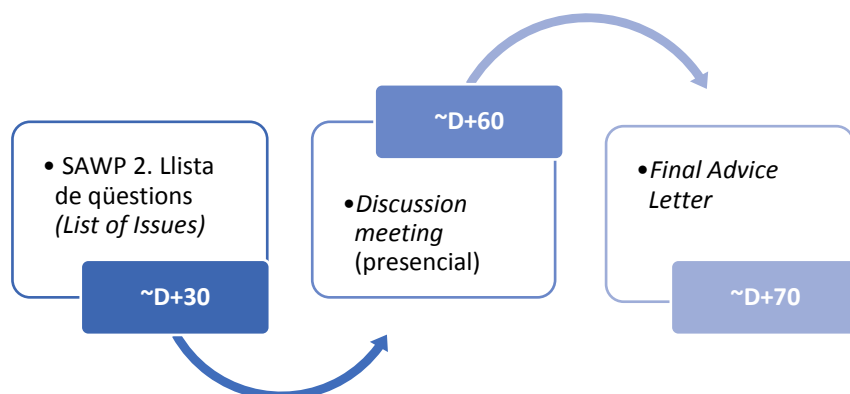


Figura 12. Procediment EMA assessorament científic. Fase Avaluació
D: Dia; SAWP: *Scientific Advice Working Party*

El grup de treball assignat pel procediment (SAWP- *Scientific Advice Working Party*) revisa el dossier final i els informes emesos pels coordinadors en la fase de planificació. En la **reunió 2 del SAWP**, que es fa sense el sol·licitant, es posen en comú i es discuteixen els comentaris dels informes, focalitzant-se en aspectes més controvertits. En aquesta fase, el SAWP confirma que el procediment d'assessorament pel projecte SPIOMET requereix de reunió presencial amb el sol·licitant i emet la invitació junt amb la **llista de qüestions (List of issues)** que es consideren rellevants per desenvolupar i discutir a la reunió (*Discussion Meeting*). Durant la *Discussion Meeting* de 1,5h es presenten *in situ* noves justificacions o propostes per donar resposta a les objeccions de l'agència i arribar a un acord. De la reunió s'extreuen les recomanacions resultants de la EMA les quals es plasmen a la **Final Advice Letter** que s'envia via electrònica al sol·licitant als 10 dies de la reunió.

3.7.2 FDA

El tipus de reunió/assessorament científic a la FDA ha estat una reunió formal de tipus B. Aquestes són les que la FDA classifica com a reunions prèvies a la sol·licitud d'un nou fàrmac en investigació per estudis clínics (pre-IND- *Pre-investigational new drug application*) o prèvies

a la sol·licitud de comercialització (NDA-*New Drug Application*). Són principalment per discutir el programa de desenvolupament del nou producte.

El procediment següent es descriu a la següent **Figura 13**:

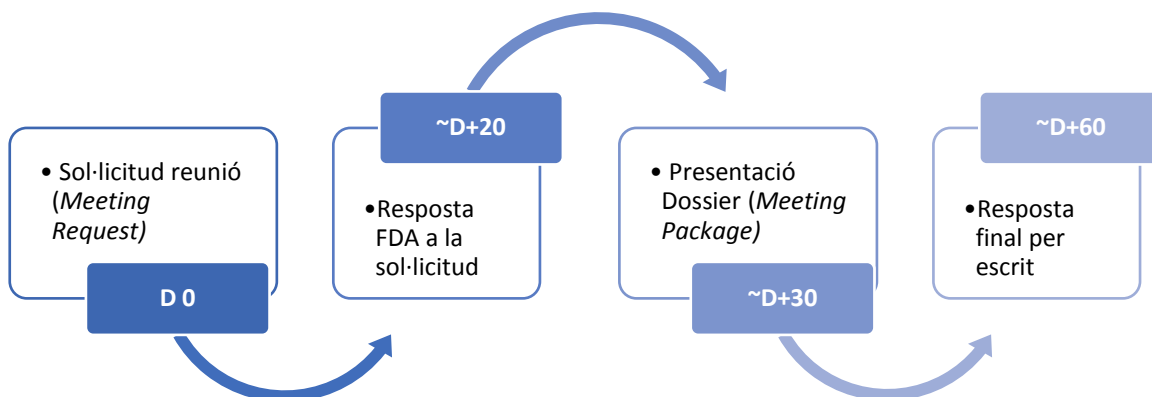


Figura 13. Procediment FDA assessorament científic

En aquest cas, la sol·licitud de reunió (***Meeting Request***) conté, com el Lol de la EMA, la informació administrativa, i addicionalment les qüestions principals proposades. A diferència de la EMA, les qüestions no van acompanyades del posicionament i justificació pertinent. La FDA respon a la sol·licitud als 20 dies aproximadament. En aquest cas, en comptes de designar data de reunió, la FDA proposa respondre a les consultes per escrit i no s'ofereix la possibilitat de dur a terme una reunió presencial per discutir aspectes controvertits. Aproximadament 30 dies abans de la data designada s'envia el dossier complet amb les justificacions a les qüestions (***Meeting Package***).

En concret, les consultes que inclou el dossier per la FDA, van en la mateixa línia que la EMA però amb alguna variació, incloent ja part de les consideracions de la EMA. Van en 3 línies principals (FDA Scientific Advice, 2017a):

- Preclínica (1 pregunta): es busca acord en la no necessitat d'estudis preclínic addicionals, tenint en compte la informació disponible dels productes individuals.
- Clínica (10 preguntes): centrades en acordar el pla de desenvolupament clínic actualitzat (3 estudis clínics: un Fase I, un Fase II i un Fase III) i el seu disseny. A diferència de la EMA, ja es planteja un estudi fase II addicional resultant de l'assessorament a la EMA.
 - Regulatori (2 preguntes): es plantegen qüestions dels procediments pediàtrics en el marc del projecte.

La resposta per escrit de la FDA inclou la opinió dels avaluadors a cadascuna de les qüestions fetes i s'emet als 30 dies d'haver presentat el *Meeting Package*.

3.8 Disseny del pla de desenvolupament

El pla de desenvolupament dissenyat fins a dossier de registre per EU i EUA conté els següents apartats:

- **Pla global:** Objectiu, principals fites de desenvolupament, justificació del pla proposat.
- **Perfil del producte** desitjat (TPP- *Target Product Profile*) junt amb el perfil mínim que es desitja del producte (MPP-*Minimal Product Profile*).
- **Descripció de les activitats principals del pla de desenvolupament**, cadascuna amb estimació de la duració (temps) i costos (€):
 - Desenvolupament químic-farmacèutic, preclínic, clínic, regulatori i propietat intel·lectual.
- **Sinopsi dels estudis clínics proposats** (Fase I, II i III). El disseny s'ha elaborat en base a la cerca i revisió de guies clíniques de la EMA i la FDA anteriorment esmentades, així com de les publicacions d'assajos clínics revisats per PCOS, l'assessorament científic obtingut per la EMA i la FDA i l'assessorament amb investigadors clínics experts en PCOS.
Cada sinopsi inclou els següents subapartats: disseny, centres, objectius, esquema d'estudi, tractaments i mètode d'administració, població, grandària de mostra, metodologia, variables d'avaluació, mètodes estadístics i calendari.
- **Calendari de projecte:** en base a duració de les diferents activitats principals del pla de desenvolupament s'ha elaborat un calendari de projecte seguint un model de concurrència, amb solapament de fases, on la prioritat és la qualitat i el temps d'arribada a mercat. Per la definició dels punts de decisió (DP- *Decision Points*) s'han tingut en compte les fites principals del desenvolupament balancejant els riscos, la inversió realitzada i el temps a mercat previst.
- **Pressupost global:** Inclou la inversió global necessària pel desenvolupament del producte fins la presentació del dossier de registre a EU i EUA. S'ha elaborat en base als costos individuals de cada activitat estimats i considerant un marge de tolerància del 20% tenint en compte que en el desenvolupament poden sortir activitats no previstes o identificades ja com a riscos/oportunitats que poden fer augmentar la inversió (riscos) o inclús disminuir-la (oportunitats).

3.8.1 Estimació de costos i duració

A continuació s'indica per cada paquet d'activitats a desenvolupar com s'han estimat els costos i la duració.

Per fer-ho s'han consultat costos i calendaris a experts en cadascuna de les activitats indicant els requisits de definits d'aquella activitat en el marc del projecte (p.e. qualitat EMA i FDA).

Desenvolupament químic-farmacèutic

1. Fabricació lots de registre:

- **Cost:** es contempla cost principis actius extret de proveïdors d'aquests (€/kg), matèries primeres, cost del material d'envasat i els costos indirectes de fabricació considerant la costos de fabricació a una planta de producció, d'anàlisis i control de qualitat així com costos de seguretat i medi ambient.
- **Duració:** temps estàndard definit en base experiència a Kern Pharma.

2. Estudis estabilitat lots de registre

- **Cost:** contempla costos directes i indirectes d'anàlisis de 3 estudis estabilitat dels 3 lots de registre del producte SPIOMET 50/7,5/850mg comprimits recoberts. Inclou 4 condicions d'estabilitat segons les guies ICH QA1 (R2): 25°C/60%, 30°C/65%hr, 30°C/75%hr, 40°C/75%hr
- **Duració:** duració de cada estudi és de 5 anys segons guies ICH QA1 (R2)

3. Validació mètodes analítics producte acabat

- **Cost:** contempla costos directes i indirectes de validació de mètodes de de riquesa, productes de degradació/impureses i dissolució dels 3 principis actius segons les guies ICH Q2 (R1) de validació de mètodes analítics.
- **Duració:** temps estàndard definit en base experiència a Kern Pharma.

Desenvolupament preclínic

4. Estudi *Drug-Drug Interaction (DDI) in vitro*

- **Cost i duració:** Estimat amb consultora *Innoqua Toxicology Consultants*, experts en desenvolupament preclínic. Contempla 2 estudis *in vitro* d'inducció i inhibició de citocroms (CYP) dels 3 principis actius a diferents concentracions de cadascun.

Desenvolupament clínic**5. Estudis Fase I BA Comparada EU i EUA**

- **Cost:** Estimació inclou costos d'execució de la part experimental clínic i el bio-anàlisis de les mostres extretes.

Els costos de la **clínica** inclouen despeses administratives d'estudi més les despeses associades a cada voluntari i les de la operativa clínica .

La grandària de mostra de l'estudi necessària per assolir una potència del 80% a un nivell α del 0,05 s'estima seguint el model multiplicatiu per estudis de bioequivalència creuats amb un disseny replicat 4x4 segons la fórmula:

$$n \geq b_4 [t(\alpha, v_4) + t(\beta, v_4)]^2 [CV / (\ln 0,8 - \ln \delta)]^2 \text{ si } 0,8 < \delta < 1 \text{ (K. W. Chen et al., 1997).}$$

Aquesta fórmula tabula per cada valor de coeficient de variació intraindividual (CV), coeficient entre mitjanes Prova/Referència esperada (δ) i el error tipus II (β), la grandària total de la mostra (N) d'acord amb el número de seqüències i el nombre de voluntaris calculats per cada seqüència ($N_4=4n$).

Per aquesta estimació és te en compte les dades de δ i CV intraindividual dels estudis previs i dades *in vitro* , així com dades recollides en la literatura. Es considera un error beta (β) del 20% i una potencia (1- β) del 80%. I s'assumeixen uns límits d'equivalència 80-125%.

Pels costos del **bio-anàlisis** es considera el preu d'anàlisi per mostra per cadascun dels principis actius facilitat per un laboratori expert en bio-anàlisis i es multiplica respectivament pel número de mostres total. El número de mostres total surten del coeficient entre el número de punts d'extracció de sang definits en el disseny (23 punts), el número de períodes segons el disseny creuat (4 períodes) i la grandària total de la mostra (N)

- **Duració:** els terminis d'execució de l'estudi s'han estimat amb experts en estudis de Fase I i en bio-anàlisis tenint en compte la sinopsis del estudi proposada.

Es considera el mateix cost i duració pels 2 estudis Fase I a EU i EUA

6. Estudi Fase II Dosis-Resposta EU

Per les estimacions dels estudis clínics d'eficàcia Fase II i el Fase III s'ha col·laborat amb les següents organitzacions d'investigació per contracte (CRO- *Clinical Research Organizations*): *Linical, TFS, Synteract, Scope International i Syneos Health*. S'ha tingut en compte els requeriments específics contemplats a les sinopsis dels estudis proposades, respectivament.

- **Cost:** S'estima un preu mig per pacient inclòs a l'estudi de 15.000 €/pacient. Inclou tots els costos directes i indirectes d'execució de l'estudi des de sol·licitud d'autoritzacions fins a l'informe final a EU.
- **Duració:** els terminis de les diferents subactivitats s'han estimant amb els experts de les CRO's en base l'experiència prèvia en aquesta patologia, així com amb la duració del tractament proposat per l'estudi. Per les estimacions de la fase de reclutament s'han tingut en compte les següents assumpcions:
 - Taxa reclutament mitjana de 2,2 pacients/mes/centre (p/m/c). Mitjana extreta de estudis clínics de PCOS completats en bases de dades d'estudis clínics (*EU clinical trials Register* a <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> i *ClinicalTrials.gov* a <https://clinicaltrials.gov/>)
 - Número de pacients de l'estudi (N)
 - Número de centres (c): en base a la taxa de reclutament mitjana calculada (p/m/c), el temps de reclutament previst (m) i la N s'estima el número de centres necessaris pel desenvolupament de l'estudi.

7. Estudi Fase III eficàcia EU i EUA

- **Cost:** S'estima un preu mig per pacient inclòs a l'estudi de 20.000€/pacient, considerant que es tracta d'estudis globals, més grans, amb més països implicats.
- **Duració:** s'han tingut en compte les mateixes assumpcions que pel Fase II descrites anteriorment.

Es considera el mateix cost i duració pels 2 estudis Fase III a EU i EUA

Desenvolupament regulatori

Per l'estimació de costos i calendaris de les activitats regulatories s'ha treballat amb experts amb àmplia experiència en assumptes regulatoris d'EU i EUA, concretament amb la consultora *Asphalion* per aspectes d'EU juntament amb la consultora *Reguliance* per aspectes concrets de la FDA.

Es contempen les taxes oficials dels procediments així com els costos indirectes de preparació de la documentació i estratègia regulatoria al llarg del desenvolupament.

Per EU es considera un procediment d'autorització centralitzat de dossier complet. Les taxes oficials de la EMA s'extreuen de la pàgina web <http://www.ema.europa.eu> dins la secció *Human regulatory>Overview>Fees*.

Per EUA es considera un tipus de sol·licitud de un NDA amb dades clíniques però sense ser una nova entitat química. Les taxes oficials de la FDA s'extreuen de la pàgina web <https://www.fda.gov/forindustry/userfees/prescriptiondruguserfee/ucm093484.htm>

Propietat Intel·lectual

Per la definició i estimacions de l'estratègia de la propietat intel·lectual s'ha comptat amb proveïdors experts amb presència global com són *Hoffmann Eitle* i *ZBM patents*. Per cada patent s'han estimat els costos en funció de la seva data de prioritat i les activitats pendents de desenvolupar seguint els calendaris oficials de patents de l'organització mundial de propietat intel·lectual (WIPO- *World Intellectual Property Organisation*) a l'enllaç <http://www.wipo.int/pct>

En l'estimació dels costos s'inclouen:

- **Costos de sol·licitud internacional PCT** (Tractat de Cooperació en matèria de Patents)
- **Costos d'entrada en Fases Nacionals:** es consideren un total de 16 països (Europa, Sud Àfrica, Corea del Sud, Brasil, Canada, Austràlia, Nova Zelanda, Mèxic, Rússia, Israel, Japó, Singapur, Estats Units, Xina, Xile i Hong-Kong)
L'entrada en fases nacionals contempla aproximadament entre 2 i 3 accions oficials per país, i s'estima que les concessions de les patents, si es superen les objeccions, serien als 3 anys de l'entrada en base a l'experiència dels experts.
- **Anualitats** de manteniment durant la vida de la patent a cada país.

3.9 Anàlisi de riscos i oportunitats

Per l'anàlisi de riscos global del projecte s'ha elaborat una plantilla específica que es detalla a continuació.

Per cada risc es valora la probabilitat i l'impacte. El producte d'aquests dos factors proporciona el valor del risc en una matriu de riscos, el qual posteriorment es classifica en 4 categories diferenciades:

MARGINAL	APRECIABLE	IMPORTANT	GREU
----------	------------	-----------	------

L'escala de valoració dels els riscos (**Probabilitat i Impacte**) va de l'1 al 5, i es defineix de la següent forma:

- Molt baixa = 1
- Baixa = 2
- Mitjà = 3
- Alta = 4
- Molt Alta = 5

La següent **matriu de riscos** proporciona el valor del risc i el classifica en les categories corresponents:

MATRIU DEL RISC							
Probabilitat	5	Molt alt	5	10	15	20	25
	4	Alt	4	8	12	16	20
	3	Mitjà	3	6	9	12	15
	2	Baix	2	4	6	8	10
	1	Molt baix	1	2	3	4	5
		Molt baix	Baix	Mitjà	Alt	Molt	
		1	2	3	4	5	
		Impacte					

Per l'anàlisi global del projecte plantejat s'utilitza l'eina **DAFO**, amb la qual s'analitzen les Debilitats, Amenaces, Fortaleses i Oportunitats.

4 RESULTATS

4.1 Estudi de viabilitat del desenvolupament de la formulació SPIOMET 50/7,5/850mg

En aquest apartat es mostren els resultats de l'experimental de l'estudi de viabilitat del desenvolupament de la formulació del nou medicament combinat SPIOMET 50/7,5/850mg (espironolactona/pioglitazona/metformina) en forma de comprimits recoberts d'alliberació immediata.

4.1.1 Perfil de qualitat del producte, atributs crítics i anàlisi de risc inicial

Per tal de definir el perfil de qualitat del producte (QTPP) i identificar els CQA's es caracteritzen els productes de referència individuals d'EU (Aldactone®, Pfizer - SPI; Actos®, Takeda Pharmaceuticals - PIO; Dianben®, Merck Sante - MET), analitzant les seves característiques clíniques i de farmacocinètica (PK-*Pharmacokinetics*), així com els perfils de dissolució i les característiques fisicoquímiques. També es porta a terme una caracterització fisicoquímica dels principis actius, així com revisió de la literatura científica o recomanacions de FDA que ajudin a completar aquest QTPP.

A continuació es mostra el resum QTPP resultant (**Taula 13**):

Taula 13. QTPP pel medicament SPIOMET

Elements del QTPP		Objectiu	Justificació
Forma Farmacèutica		Comprimits recoberts	Mateixa que els productes de referència o similar.
Disseny		Alliberació immediata	Equivalència <i>in vitro</i> similar
Ruta d'administració		Oral	Mateixa que referència
Dosis		50 mg + 7,5 mg + 850mg	Requeriment mèdic per nova indicació
Material de condicionament		Alumini/Alumini i flascó	Mateix que referència o similar
PK		Biodisponibilitat comparada amb el producte de referència	Necessari estudi de biodisponibilitat per sol·licitud de comercialització
Atributs de Qualitat del Producte	Atributs físics	Complir Ph.Eur.	Requeriments d'equivalència farmacèutica: Complir els mateixos estàndards de qualitat per la forma farmacèutica i la dosis de principi actiu a la formulació
	Identificació	Estàndard de qualitat	
	Riquesa	Estàndard de qualitat	
	Uniformitat de contingut	Estàndard de qualitat	
	Dissolució	Estàndard de qualitat	
	Productes de degradació	Estàndard de qualitat	

RESULTATS

Elements del QTPP		Objectiu	Justificació
	Dissolvents residuals	Estàndard de qualitat	
	Límits microbiològics	Estàndard de qualitat	
Estabilitat		Mínim de 3 anys, sense condicions especials.	Coincidir amb l'objectiu o almenys el mínim necessari pel dossier de registre del medicament

PK: Farmacocinètica. Ph. Eur: Farmacopea Europea

A partir del QTPP s'identifiquen els atributs crítics de qualitat del medicament SPIOMET que es detallen a la taula següent (**Taula 14**) :

Taula 14. Resum del CQA del medicament SPIOMET

Atributs de Qualitat del producte		Objectiu	És crític	Justificació criticat
Atributs físics	Color i forma	Atractiu per població adolescent. Simple	No	D'acord amb regulació pediàtrica
	Grandària	El més petit possible	Sí	Dirigit a població adolescent, necessitat que sigui de fàcil deglució.
	Ranura	Amb una ranura estètica	No	D'acord amb regulació pediàtrica
	Friabilitat	≤1% (pes/pes)	Sí	Friabilitat és una prova de rutina de requeriment compendial per comprimits. Un objectiu de ≤1% del pes mig assegura un impacte petit en la seguretat i eficàcia dels pacient A més, si la friabilitat no és suficientment petita, l'erosió del comprimit pot impactar procés recobriment, afectant acceptabilitat del pacient.
	Duresa	Definit en posteriors estudis de desenvolupament de fórmula	Si	Impacte directe en seguretat i eficàcia. I es veu afectada per procés i formulació.
	Temps de disgregació	Definit en posteriors estudis de desenvolupament	Si	Impacte directe en seguretat i eficàcia. I es veu afectada per procés i formulació.
Identificació		Positiva per principis actius	No	Poc probable que es vegi afectada per la formulació ni el procés
Riquesa de SPI, PIO I MET		95,0-105,0 % del contingut a l'etiqueta	Sí	Impacte directe en seguretat i eficàcia. I es veu afectada pel procés i la formulació.
Uniformitat de contingut		Complir Ph.Eur.	Sí	Impacte directe en seguretat i eficàcia. I es veu afectada pel procés i la formulació.
Dissolució (30 minuts)		MET: Q = 80% PIO: Q = 80%	Sí	Si no es compleixen les especificacions de dissolució la

RESULTATS

Atributs de Qualitat del producte	Objectiu	És crític	Justificació criticitat
	SPI: Q=80% Segons Ph. Eur.		biodisponibilitat es pot veure afectada. I es veu afectada pel procés i la formulació.
Productes de degradació (HPLC): -Impuresa F (SPI) -Altres impureses no conegudes -Total Productes degradació	Max 0,5% Max 0,2% Max 1,0%	Sí	Tant el procés com la formulació poden afectar l'estabilitat i per tant la degradació del producte
Límits microbiològics	Complir Ph.Eur.	No	Poc probable que es vegi afectada per la formulació ni el procés

Ph. Eur.: Farmacopea Europea. HPLC: cromatografia líquida d'alta eficàcia- *high performance liquid chromatography*

En base a la taula anterior els **CQA** que es seleccionen per estudiar/monitoritzar durant el desenvolupament de la formulació i el procés de fabricació són els següents:

1. **Atributs Físics (friabilitat, duresa, temps de desintegració i grandària comprimit)**
2. **Riquesa**
3. **Uniformitat de Contingut**
4. **Productes de degradació (estabilitat)**
5. **Dissolució del producte final**

S'ha fet una avaluació de l'impacte en els 5 CQA identificats dels tres principis actius, dels components de la formulació i del procés de fabricació. L'avaluació resultant i la justificació s'exposa a continuació:

Impacte dels principis actius

Taula 15. Avaluació del risc inicial dels principis actius MET, SPI i PIO

CQA's producte	Atributs dels principis actius									
	Estat sòlid o polimorfisme	PSD MET	PSD SPI	PSD PIO	Solubilitat MET	Solubilitat SPI	Solubilitat PIO	Dissolvents residuals	Impureses	Estabilitat química
Atributs físics										
Riquesa										
Uniformitat contingut										
Productes degradació										
Dissolució										

CQA: Atributs crítics de qualitat; PSD: distribució de mida de partícula.

RESULTATS

Risc baix	Atributs que no són crítics pel CQA del producte
Risc mitjà	Atributs que podrien ser crítics pel CQA del producte
Risc alt	Atributs crítics pel CQA del producte

Taula 16. Justificació de l'avaluació del risc inicial dels principis actius MET, SPI i PIO

Atributs dels principis actius	Justificació
Estat sòlid o polimorfisme	<p>Les propietats reològiques, la solubilitat/dissolució i la via de degradació es poden veure afectades per la forma polimòrfica.</p> <p>PIO existeix en diferents formes polimòrfiques, però la forma cristal·lina 1 seleccionada és un polimorf estable. Risc mitjà</p> <p>SPI existeix en diferents formes polimòrfiques, però la forma cristal·lina II seleccionada és un polimorf estable. Risc mitjà</p> <p>MET mostra polimorfisme amb la Forma A i la Forma B. En aquest cas la seleccionada és la Forma A (estable), doncs té les millors característiques tècniques. Risc mitjà.</p>
PSD MET	El PSD pot tenir un impacte directe en la fluïdesa del principi actiu ja que el % d'aquest principi actiu a la fórmula representa aprox. un 77% (MET). Però, la necessitat de desenvolupar el producte via granulació humida, degut al baix contingut dels altres dos principis actius (PIO i SPI), fa que aquest risc es consideri mitjà. Difícilment el PSD de MET afectarà al perfil de dissolució per la seva alta solubilitat. Risc mitjà.
PSD SPI	PSD afecta directament a la fluïdesa i pot acabar impactant a la uniformitat de contingut per la seva baixa proporció a la fórmula i al perfil de dissolució. Risc alt.
PSD PIO	PSD afecta directament a la fluïdesa i pot acabar impactant a la uniformitat de contingut per la seva baixa proporció a la fórmula i al perfil de dissolució. Risc alt
Solubilitat MET	MET és un producte de classe BCS 3 (alta solubilitat i baixa permeabilitat), per tant, la solubilitat no afecta la dissolució. Risc baix.
Solubilitat SPI	SPI és un producte de classe BCS 2 (baixa solubilitat i alta permeabilitat), i típicament limita a la dissolució, per tant, la solubilitat afecta la dissolució. Risc alt.
Solubilitat PIO	PIO és un producte de classe BCS 2 (baixa solubilitat i alta permeabilitat), i típicament limita a la dissolució, per tant, la solubilitat afecta la dissolució. Risc alt.
Dissolvents residuals	Com que es controlen en el principi actiu i tenen uns rangs baixos i estrets és poc probable que afectin als CQA's. Risc baix.
Impureses	Les impureses totals es controlen en el principi actiu i tampoc s'espera que impactin als CQA's del producte. No obstant, es monitoritzarà la evolució dels productes de degradació en estabilitat. Risc baix.
Estabilitat química	<p>MET és susceptible a condicions alcalines, oxidants i també de temperatura.</p> <p>SPI és susceptible a condicions alcalines i àcides.</p>

RESULTATS

Atributs dels principis actius	Justificació
	<p>PIO és susceptible a condicions alcalines.</p> <p>L'estabilitat dels principis actius pot afectar la presència de productes de degradació i la riquesa del medicament SPIOMET.</p> <p>Risc mitjà.</p>

BCS: Sistema de Classificació Biofarmacèutica; CQA: Atributs crítics de qualitat; PSD: distribució de mida de partícula.

Com a resultat es determina que els atributs dels principis actius que més podrien impactar en els CQA del producte són: **la distribució de la mida de partícula (PSD) i la pròpia solubilitat de SPI i PIO.**

Impacte de la formulació

Taula 17. Avaluació del risc inicial dels components de la formulació

CQA's producte	Components de la formulació (comprimat recobert)				
	Nucli				Recobriments
	Diluent	Aglutinant	Disgregant	Lubricant	Recobriments estètic d'alliberació immediata
Atributs físics					
Riquesa					
Uniformitat contingut					
Productes degradació					
Dissolució					

CQA: Atributs crítics de qualitat.

	Risc baix	Atributs que no són crítics pel CQA del producte
	Risc mitjà	Atributs que podrien ser crítics pel CQA del producte
	Risc alt	Atributs crítics pel CQA del producte

RESULTATS

Taula 18. Justificació de l'avaluació del risc inicial dels components de la formulació

Components formulació		Justificació
Nucli	Diluent	<p>El diluent no és el excipient majoritari de la formulació, representa menys del 10% de tota la fórmula degut a l'elevada dosi de MET.</p> <p>Per tant, la naturalesa del diluent pot influenciar de forma moderada els atributs físics com fluïdesa o compactabilitat de la mescla, i ocasionalment podria afectar perfil alliberació. Risc mitjà.</p>
	Aglutinant	<p>L'aglutinant pot influenciar els atributs físics com la fluïdesa i compactabilitat de la mescla, i per tant també la dissolució.</p> <p>La selecció del tipus i concentració d'aglutinant pot afectar el perfil alliberació. Risc alt.</p>
	Disgregant	<p>Com que el disgregant s'utilitza a nivells baixos, el seu impacte en atributs físics és menor. Podria impactar la riquesa i la uniformitat de contingut. També en el temps de disgregació i també en el perfil de dissolució i per tant en biodisponibilitat</p> <p>Com que per productes amb substàncies de classe BCS 2 és important aconseguir una ràpida disgregació, el risc és alt.</p>
	Lubricant	<p>El tipus de lubricant més comú, estearat de magnesi, és hidrofòbic i pot endarrerir la dissolució del principi actiu de formes farmacèutiques sòlides.</p> <p>No només amb la quantitat de estearat de magnesi sinó també amb els temps de mesclat. Un temps de mesclat massa llarg pot tenir un elevat impacte en la dissolució i les forces de trituració, la qual cosa pot incrementar la friabilitat del comprimit. Risc alt.</p>
Recobri- ment	Recobriments estètics d'alliberació immediata	<p>Com que el sistema de recobriments és d'alliberació immediata, és poc probable que afecti la dissolució. Risc Mitjà</p>

BCS: Sistema de Classificació Biofarmacèutica

Com a resultat es determina que els components de la formulació que més podrien impactar en els CQA del producte són: les quantitats d'**aglutinant, disgregant i el lubricant** així com la seva interrelació.

RESULTATS

Impacte del procés de fabricació

Taula 19. Avaluació del risc inicial del procés de fabricació

CQA's producte	Passos del procés de fabricació			
	Granulació i tamisat	Mescla amb lubricant	Compressió	Recobriment
Atributs físics				
Riquesa				
Uniformitat contingut				
Productes degradació				
Dissolució				

CQA: Atributs crítics de qualitat.

	Risc baix Atributs que no són crítics pel CQA del producte
	Risc mitjà Atributs que podrien ser crítics pel CQA del producte
	Risc alt Atributs crítics pel CQA del producte

Taula 20. Justificació de l'avaluació del risc inicial del procés de fabricació

Procés	Justificació
Granulació i tamisat	La granulació i tamisat són els passos de fabricació principals que controlen la distribució final de la mida de partícula del granulat. Una distribució sub-òptima o un grànul massa fi pot afectar els atributs físics com fluïdesa, provocant així una variabilitat en el pes i riquesa del comprimit durant la compressió. En conseqüència això pot afectar a la uniformitat de contingut. Risc alt.
Mescla de lubricant	Si es sotmet l'estearat de magnesi a temps de mesclat molt elevats la dissolució es pot veure afectada, i això pot incrementar la friabilitat del comprimit. Risc alt.
Compressió	Si no es controlen els paràmetres del procés de compressió els atributs físics com la friabilitat, la dissolució i la variabilitat en el pes del comprimit es poden veure afectats. L'alteració d'aquests atributs pot afectar directament la uniformitat de contingut. Risc alt.
Recobriment	Com que el sistema de recobriment és d'alliberació immediata, és poc probable que afecti la dissolució. Risc baix.

Com a resultat es determina que les fases del procés de fabricació que més podrien impactar en els CQA del producte són: **la granulació i tamisat, la mescla de lubricant i la compressió.**

4.1.2 Disseny d'experiments de formulació (DoE)

Amb la informació recollida en la fase d'anàlisi de risc inicial el següent pas del desenvolupament és iniciar les proves experimentals i el DoE de formulació amb l'objectiu d'analitzar els diferents factors o variables que afecten als atributs crítics del comprimit i definir així la composició qualitativa i quantitativa de la formulació del nou comprimit SPIOMET.

4.1.2.1 Proves experimentals o *screening*

Es porten a terme un seguit de proves experimentals per l'estudi dels paràmetres crítics identificats. L'estudi experimental inclou proves per estudiar :

- a) Influència del PSD de PIO i SPI.
- b) Estudi de components/variables de **la fórmula i procés de fabricació**.

El resultat d'aquesta experimental es mostra de forma resumida a continuació pels **components i variables de la fórmula**:

- El PSD de SPI estudiat amb el 90% de les partícules d(90) entre 15-30µm mostra perfils de dissolució que compleixen les especificacions de similitud al producte de referència amb un percentatge de dissolució de fàrmac dissolt de més del >85% als 30 minuts i, per tant, no és necessari estudiar més graus en aquesta fase. El perfil de dissolució es pot controlar amb components de la formulació, com veurem més endavant.
- Es detecta que per PIO sí que és necessari disminuir el PSD per aconseguir perfils de dissolució que compleixin les especificacions d'un percentatge de dissolució de fàrmac dissolt de més del >85% als 30 minuts. Probablement degut a la seva baixa solubilitat. S'avaluen 3 rangs de PSD d(90) 10, 20, 30µm i es detecta que el rang més baix és el que mostra millor dissolució. De forma que es selecciona el PSD d(90) 10 µm en aquesta fase.
- Les uniformitats de contingut dels 3 principis actius en els prototips avaluats són correctes dins el valor d'acceptació (AV) definit a l'especificació de \leq al 15%, inclús pels principis actius de baix contingut a la fórmula (PIO) que es troba < 1 %.
- El tipus d'aglutinant seleccionat és la polivinilpirrolidona (Povidona K-30). Aquest aglutinant ofereix un molt bon comportament en les diferents etapes productives de granulació i posterior compressió. A més, l'addició d'un diluent insoluble (cel·lulosa microcristal·lina) aporta robustesa a fórmula millorant la seva compressibilitat.
- El percentatge de lubricant (estearat de magnesi) s'ajusta a un nivell de 1,5% amb l'objectiu de disminuir la força d'expulsió, la qual s'aconsegueix baixar de 725N a 640N aproximadament. Aquest % de lubricant no té afectació en el perfil de dissolució.

RESULTATS

- El pes total del comprimit es fixa a 1180mg i el disseny de l'instrumental s'optimitza de punxons amb doble ranura de 18,8x8mm a punxons de forma lleugerament el·líptica de doble ranura de 19,9x9mm per tal d'evitar la formació de unitats dobles enganxades "bessones" en l'etapa de recobriment. Al introduir aquesta millora en el format del punxó s'aconsegueix una lleugera disminució en l'alçada del comprimit final, la qual cosa permet que sigui un comprimit de fàcil deglució, tal com s'ha especificat en el QTPP, fent-lo així més acceptable per part del pacient.

Pel que fa a l'experimental del **procés de fabricació**, durant el desenvolupament s'estudien i es defineixen els atributs d'entrada i sortida dels productes intermedis, de les diferents etapes de procés de fabricació de la formulació de SPIOMET 50/7,5/850mg (espironolactona/pioglitazona/metformina) en forma de comprimits recoberts, així com tots aquells paràmetres de procés crítics que poden impactar directament sobre els CQA's amb la finalitat d'establir uns rangs de treball que garanteixin un procés robust i reproducible. Aquest paràmetres de procés de fabricació apareixen definits en el mapa de procés de la **Taula 32** de la secció **4.1.3 Procés de fabricació**.

A continuació es llisten els diferents atributs d'entrada/sortida de productes intermedis estudiats per cada de les etapes de procés de fabricació:

- Etapa de granulació/tamisat/assecat:
L'atribut de sortida del grànul sec a controlar és la humitat, aquest determina el punt final de l'etapa d'assecat.
 - Contingut en aigua del granulat: < 2 %
- Etapa de tamisat grànul sec:
Els atributs de sortida del grànul després del tamisatge són els següents:
 - PSD del granulat : d90 entre 800 – 1500 µm
 - Característiques reològiques : densitat aparent entre 0,5 – 0,6 g/ml i densitat compactada entre 0,6 – 0,7 g/ml
 - Contingut en aigua del granulat: < 2 %
- Etapa de mescla final:
Els atributs de sortida de la barreja després de l'etapa de barreja són els següents:
 - PSD de la mescla final: d90 entre 1000 – 1700 µm
 - Característiques reològiques: densitat aparent entre 0,5 – 0,6 g/ml y densitat compactada entre 0,6 – 0,7 g/ml

RESULTATS

- Etapa de compressió:

Els atributs de sortida després de l'etapa de compressió són les característiques dels comprimits no recoberts (nuclis). Aquests nuclis s'estudia que compleixin amb les especificacions de qualitat establertes prèviament que són les següents :

- Uniformitat de contingut dins del valor acceptació del $\leq 15\%$, riquesa entre 95-105%, perfil de dissolució amb un $>85\%$ als 30 minuts pels 3 principis actius. A més de uniformitat de pes $< 1180\text{mg}$, friabilitat $\leq 1\%$ (pes/pes), temps de disgregació $< 11\text{min}$, duresa $> 140\text{N}$ i alçada $< 9\text{mm}$.

- L'etapa de recobriment es classifica com de baix risc en l'anàlisi de riscos, ja que al ser un recobriment estètic i d'alliberació immediata no té impacte directe sobre els CQA's i per tant en les especificacions del producte.

4.1.2.2 Proves d'optimització de la fórmula

Es seleccionen els factors de la fórmula que, després de l'anàlisi, es considera que tindran un rol important en el comportament del producte final i es defineixen els diferents graus a estudiar tal com es mostra a la **Taula 8** de la secció de Materials i Mètodes. En total s'avaluen quatre variables de resposta principals en aquest DoE de formulació les quals es detallen també a la secció de Materials i Mètodes anteriorment esmentada.

Del disseny factorial en resulten 11 prototips, 8 proves amb 3 punts centrals per estudiar la variabilitat entre lots, els quals es mostren a continuació (**Taula 21**).

Taula 21. Número de proves experimentals del DoE (11 prototips resultants segons els factors determinats)

Nº Proves	Disseny de factors/p atró	% aglutinant	% disgregant	Tipus de disgregant	Número de lot
Prova 1	--1	3,2	0	Carmel·losa càlcica	G201601030
Prova 2	++2	7,2	4	Croscarmel·losa sòdica	G201601031
Punt central 1	001	5,2	2	Carmel·losa càlcica	G201601032
Prova 3	+ -2	7,2	0	Croscarmel·losa sòdica	G201601033
Prova 4	--2	3,2	4	Croscarmel·losa sòdica	G201601034
Punt central 2	001	5,2	2	Carmel·losa càlcica	G201601035
Prova 5	++1	7,2	4	Carmel·losa càlcica	G201601036
Prova 6	+ -1	7,2	0	Carmel·losa càlcica	G201601037
Prova 7	--2	3,2	0	Croscarmel·losa	G201601038

RESULTATS

Nº Proves	Disseny de factors/patró	% aglutinant	% disgregant	Tipus de disgregant	Número de lot
				sòdica	
Prova 8	+1	3,2	4	Carmel·losa càlcica	G201601039
Punt central 3	001	5,2	2	Carmel·losa càlcica	G201601040

En l'experimental, tant l'escala (grandària de lot de 1.700 comprimits) com els graus de PSD dels principis actius [SPI d(90) 15µm, PIO d(90) 8µm, MET d(90) 116µm] es mantenen constants.

A partir d'aquests lots de desenvolupament fabricats en el DoE es procedeix a l'anàlisi experimental de les dades obtingudes.

A continuació es mostra únicament el resum dels resultats obtinguts i l'anàlisi corresponent de les **variables de resposta de JMP que han resultat amb un model predictiu (duresa i dissolució mitjana)**. No es mostra l'anàlisi de les variables que resulten no tenir un model predictiu pels tres principis actius en l'anàlisi de JMP (Friabilitat, riquesa dels principis actius i comparativa a través del factor de similitud f2).

➤ Duresa del comprimit

Per la variable de resposta de la duresa mitjana del comprimit els factors significatius trobats són:

- ✓ Es troba un model vàlid per la resposta duresa mitjana del comprimit ($p=0,0068$) **(Figura 14)**.
- ✓ Els tres factors principals: % d'aglutinant, % de disgregant i la interacció binària entre tipus de disgregant amb % d'aglutinant són significatius ($p<0,05$), com es veu a la taula de paràmetres estimats **(Taula 22)**

RESULTATS

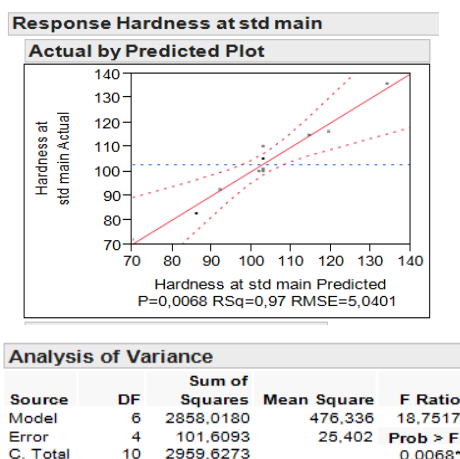


Figura 14. Diagrama d'embut de JMP per la resposta duresa

Taula 22. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta duresa

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	9,47	1,79	5,32	0,0060*
% disgregant	-14,85	1,79	-8,33	0,0011*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	0,39	1,58	0,25	0,8175
% aglutinant x % disgregant	0,22	1,78	0,13	0,9056
% aglutinant x tipus de disgregant	-6,77	1,78	-3,80	0,0191*
% disgregant x tipus de disgregant	0,9	1,78	0,51	0,6401

x interacció de factors; *factor significatiu ($p > 0,05$)

➤ Dissolució mitjana en un punt de temps fix (5,10,15min)

Per la variable de resposta de dissolució mitjana en un temps fix de SPI, PIO i MET, els factors significatius trobats són:

- ✓ Es troba un model vàlid per la resposta als tres temps 5,10 i 15min per cadascun dels principis actius:
 - MET (**Figura 15**)
 - SPI (**Figura 16**)
 - PIO (**Figura 17**)
- ✓ El % d'aglutinant i % de disgregant són significatius ($p < 0,05$) pels tres principis actius tal com es veu a les taules de paràmetres estimats. S'observa que per maximitzar la dissolució a un punt del temps determinat el % de aglutinant hauria d'estar a la concentració inferior estudiada i el % de disgregant hauria d'estar a la concentració superior estudiada.
 - MET (**5min- Taula 23, 10min- Taula 24, 15min- Taula 25**)
 - SPI (**5min-Taula 26 , 10min-Taula 27 , 15min-Taula 28**)
 - PIO (**5min-Taula 29 , 10min- Taula 30, 15min-Taula 31**)

RESULTATS

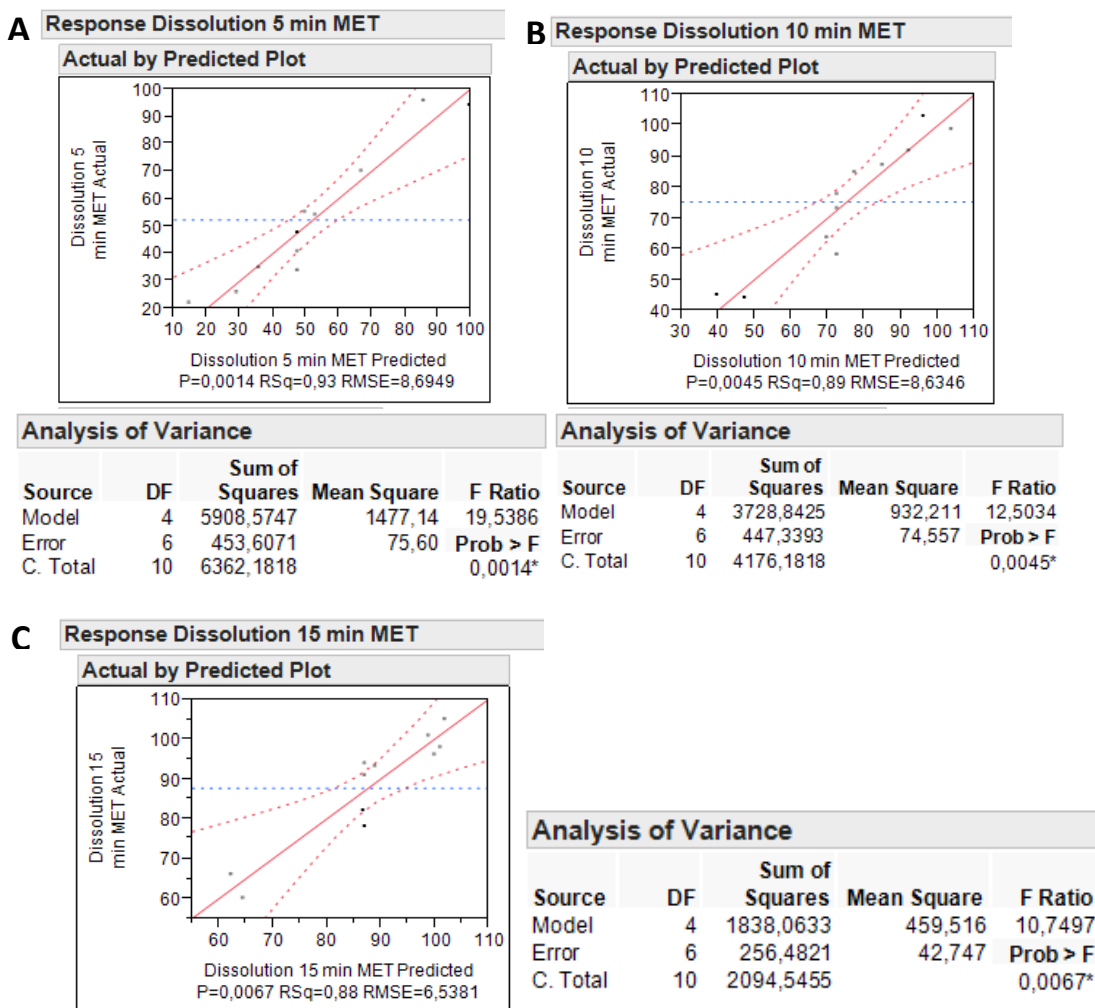


Figura 15. Diagrama d'embut de JMP per la dissolució de MET i anàlisi de la variància del model: **A)** 5min, **B)** 10 min i **C)** 15 min

Taula 23. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 5min MET

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-22	3,07	-7,16	0,0004*
% disgregant	13,5	3,07	4,39	0,0046*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-7,05	2,72	-2,59	0,0413*
% aglutinant x % disgregant	-3	3,07	-0,98	0,3668

x interacció de factors; *factor significatiu ($p < 0,05$)

Taula 24. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 10min MET

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-17,87	3,05	-5,86	0,0011*
% disgregant	10,37	3,05	3,40	0,0145*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-3,71	2,71	-1,37	0,2190
% aglutinant x % disgregant	4,62	3,05	1,52	0,1805

x interacció de factors; *factor significatiu ($p < 0,05$)

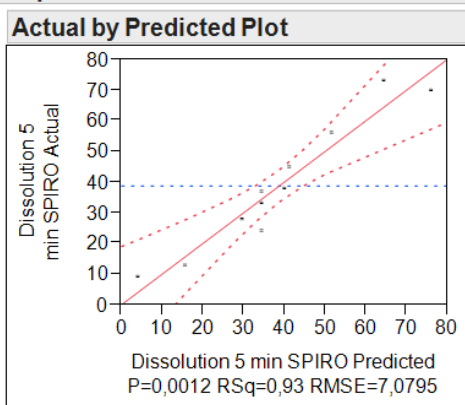
RESULTATS

Taula 25. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 15min MET

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-12,37	2,31	-5,35	0,0017*
% disgregant	5,87	2,31	2,54	0,0440*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-1,07	2,05	-0,52	0,6198
% aglutinant x % disgregant	6,37	2,31	2,76	0,0329*

x interacció de factors; *factor significatiu ($p < 0,05$)

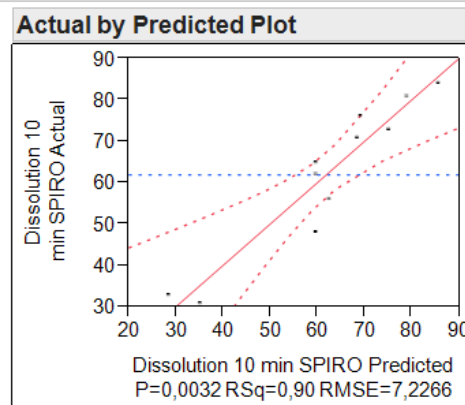
A Response Dissolution 5 min SPIRO



Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	4	4103,4675	1025,87	20,4686
Error	6	300,7143	50,12	Prob > F
C. Total	10	4404,1818		0,0012*

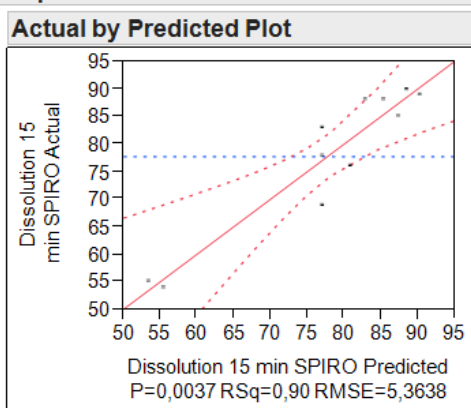
B Response Dissolution 10 min SPIRO



Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	4	2972,2971	743,074	14,2288
Error	6	313,3393	52,223	Prob > F
C. Total	10	3285,6364		0,0032*

C Response Dissolution 15 min SPIRO



Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	4	1555,5568	388,889	13,5168
Error	6	172,6250	28,771	Prob > F
C. Total	10	1728,1818		0,0037*

Figura 16. Diagrama d'embut de JMP per la dissolució de SPI i anàlisi de variància del model: **A)** 5min, **B)** 10 min i **C)** 15 min

RESULTATS

Taula 26. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 5min SPI

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-17,75	2,50	-7,09	0,0004*
% disgregant	12,5	2,50	4,99	0,0025*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-5,71	2,22	-2,58	0,0420*
% aglutinant x % disgregant	0,25	2,50	0,10	0,9237

x interacció de factors; *factor significatiu (p<0,05)

Taula 27. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 10min SPI

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-14,12	2,55	-5,53	0,0015*
% disgregant	11,12	2,55	4,35	0,0048*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-3,25	2,26	-1,45	0,1970
% aglutinant x % disgregant	5,87	2,55	2,30	0,0611

x interacció de factors; *factor significatiu

Taula 28. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 15min SPI

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-9,87	1,9	-5,21	0,0020*
% disgregant	7,62	1,9	4,02	0,0070*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-1	1,68	-0,59	0,5737
% aglutinant x % disgregant	6,12	1,9	3,23	0,0179*

x interacció de factors; *factor significatiu (p<0,05)

RESULTATS

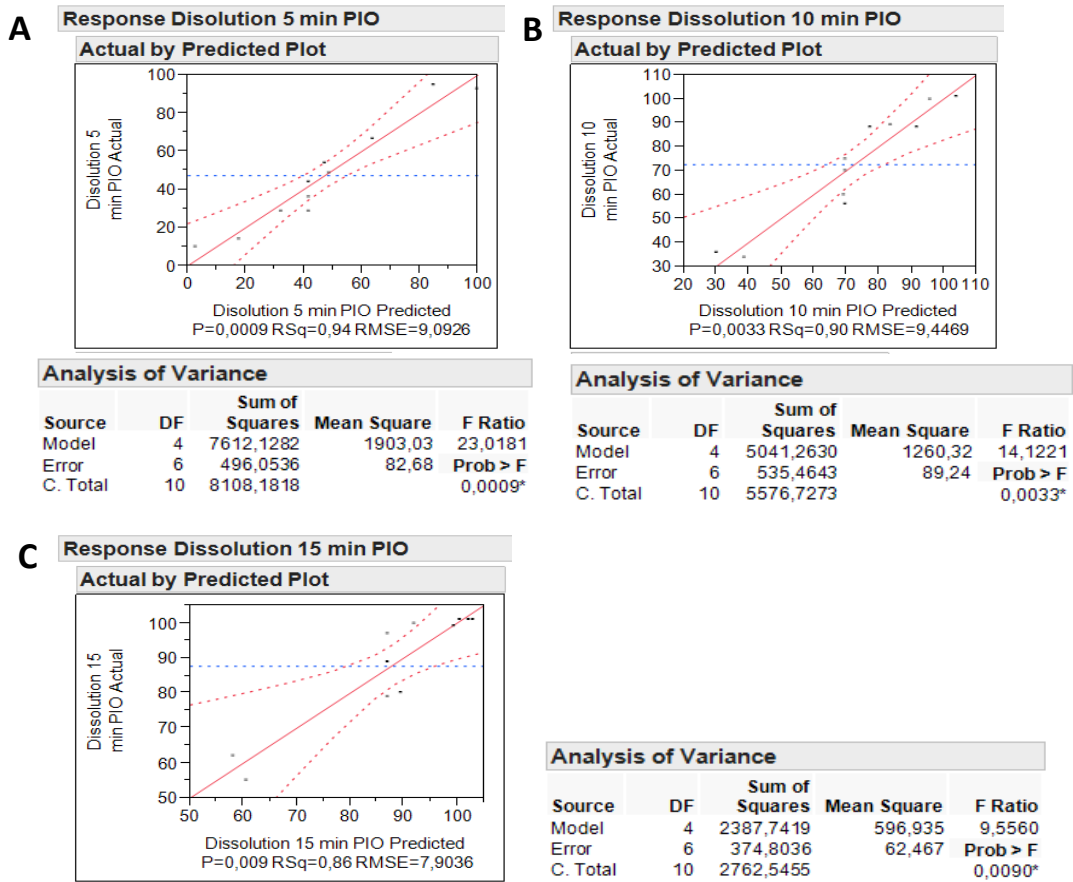


Figura 17. Diagrama d'embut de JMP per la dissolució de PIO i anàlisi de variància del model: A) 5min, B) 10 min i C) 15 min

Taula 29. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 5min PIO

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-24,62	3,21	-7,66	0,0003*
% disgregant	16,37	3,21	5,09	0,0022*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-7,64	2,84	-2,68	0,0364*
% aglutinant x % disgregant	1,62	3,21	-0,51	0,6312

x interacció de factors; *factor significatiu (p<0,05)

Taula 30. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 10min PIO

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-20	3,34	-5,99	0,0010*
% disgregant	12,75	3,34	3,82	0,0088*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	-4,16	2,96	-1,41	0,2095
% aglutinant x % disgregant	6,75	3,34	2,02	0,0898

x interacció de factors; *factor significatiu (p<0,05)

RESULTATS

Taula 31. Anàlisi dels paràmetres estimats de JMP per la resposta dissolució 15min PIO

Terme	Estimació	Error estàndard	t Ràtio	Prob> t
% aglutinant	-13,12	2,79	-4,70	0,0033*
% disgregant	7,62	2,79	2,73	0,0342*
Tipus de disgregant (<i>Carmel·losa càlcica</i>)	1,28	2,47	-0,51	0,6270
% aglutinant x % disgregant	8,12	2,79	2,91	0,0271*

x interacció de factors; *factor significatiu ($p < 0,05$)

Com a resultat d'aquest anàlisi s'observa que:

- El % d'aglutinant i % de disgregant són els principals factors estadísticament significatius ($p < 0,05$) en la formulació que afecten la dissolució dels 3 principis actius, de la mateixa manera. Ara bé, per maximitzar la similitud dels perfils de dissolució *in vitro* amb els productes de referència, per MET i SPI és necessari disminuir el perfil de dissolució i per contra per PIO és necessari augmentar el perfil de dissolució.
- Es selecciona la **croscarmel·losa sòdica** enfront la **carmel·losa càlcica** perquè es busca un perfil ràpid als 5 minuts per ser més similars als productes de referència, especialment per PIO. Els resultats mostren com amb **carmel·losa càlcica** disminueix de forma significativa el perfil a aquest temps per PIO.
- Dels 11 prototips, es recobreixen els viables fins a un augment de pes del comprimit del 2% amb el recobriment seleccionat (Opadry II pink 85F240150). Posteriorment, es fan els perfils de dissolució per veure la similitud amb els productes de referència. Els resultats es mostren a continuació (**Figura 18, Figura 19 i Figura 20**):

RESULTATS

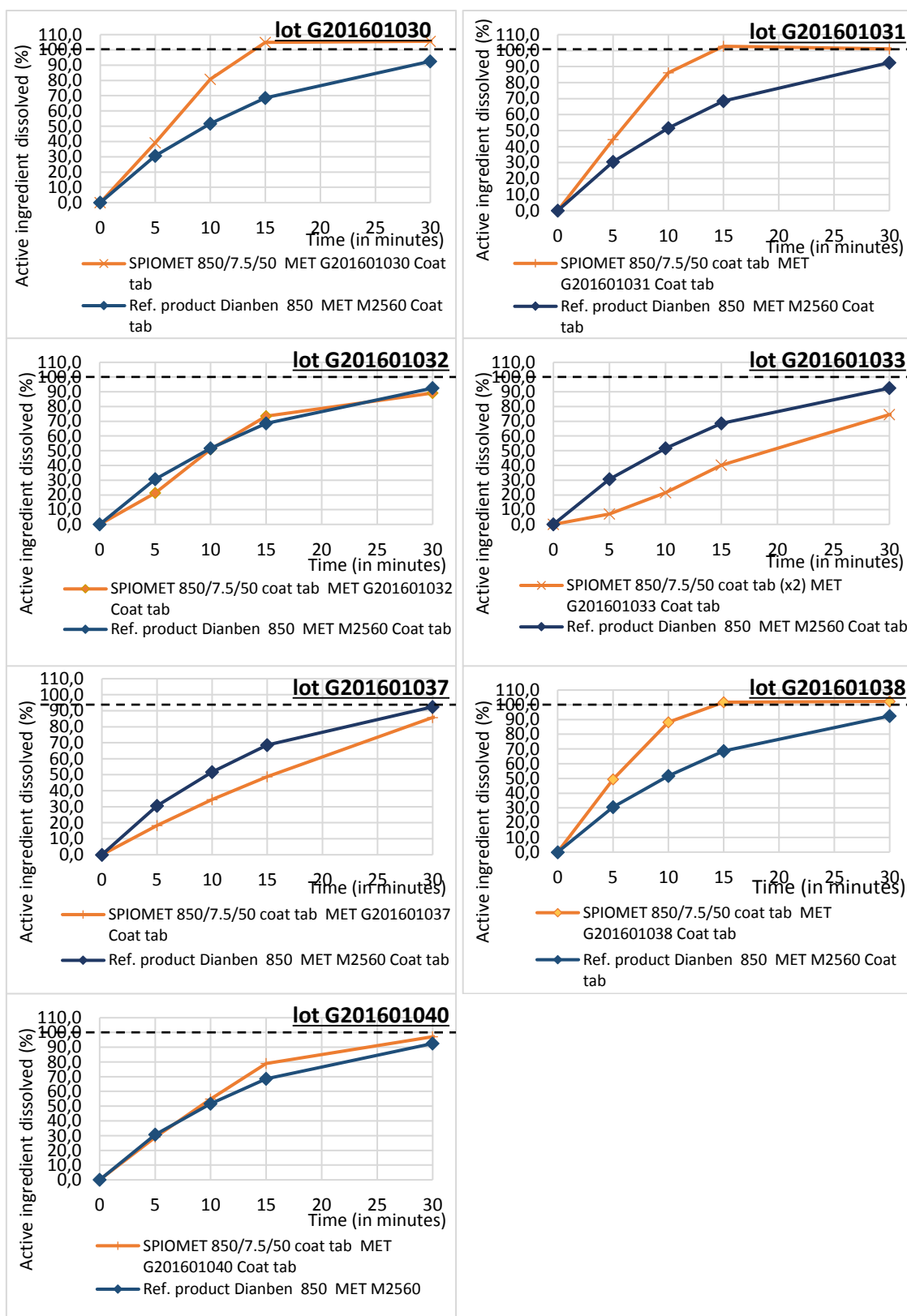


Figura 18. Perfil de dissolució comparatiu de METFORMINA dels prototips recoberts de SPIOMET 850/7,5/50mg del DoE versus el producte de referència Dianben® 850mg (MET) a pH 2,5+0,5% polisorbato 80, 1000ml i 75rpm. 7 Prototips.

RESULTATS

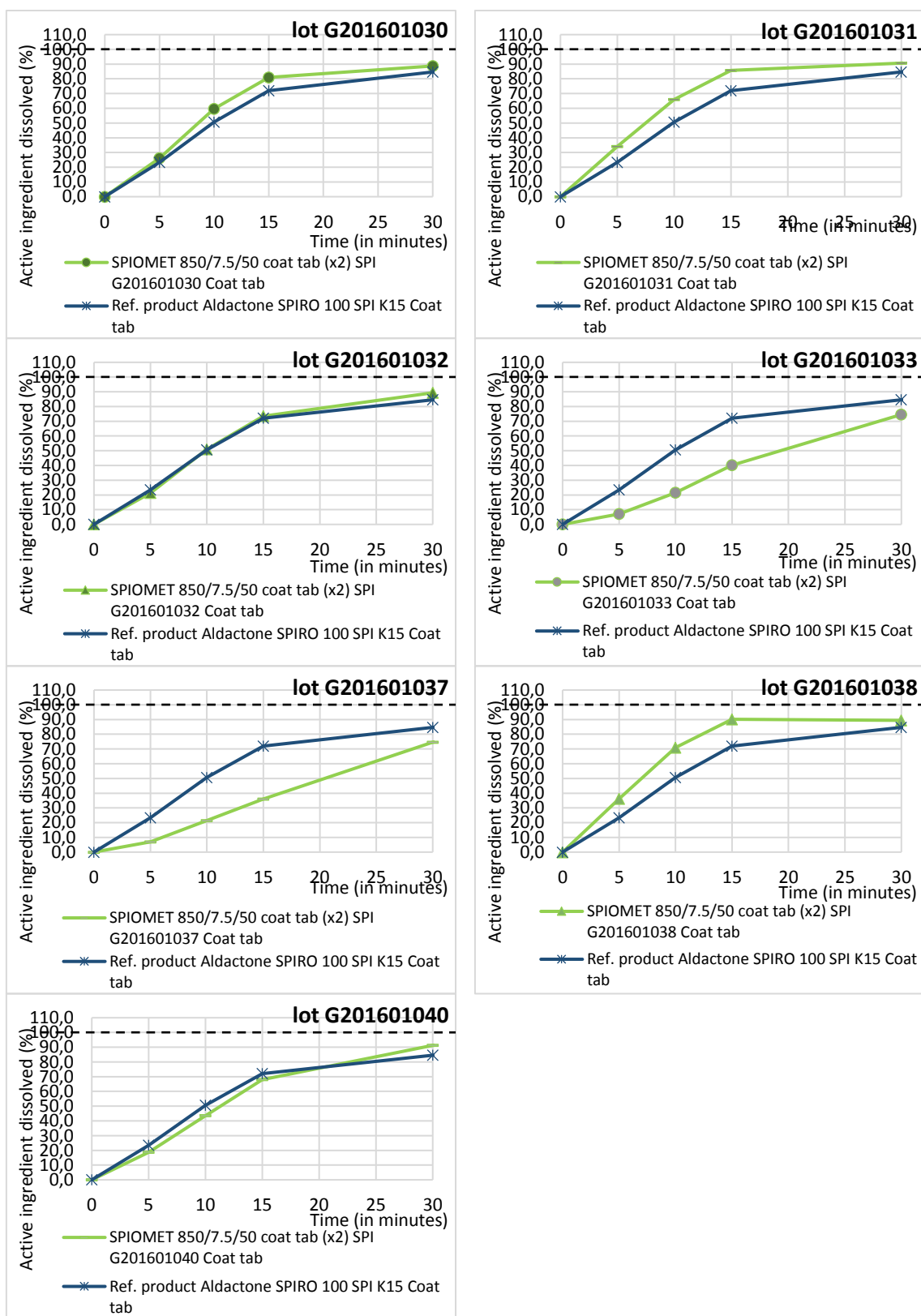


Figura 19. Perfil de dissolució comparatiu de EPIRONOLACTONA dels prototips recoberts de SPIOMET 850/7,5/50mg del DoE versus el producte de referència Aldactone 100mg®(SPI) a pH 2,5+0,5% polisorbat 80, 1000ml i 75rpm. 7 Prototips

RESULTATS

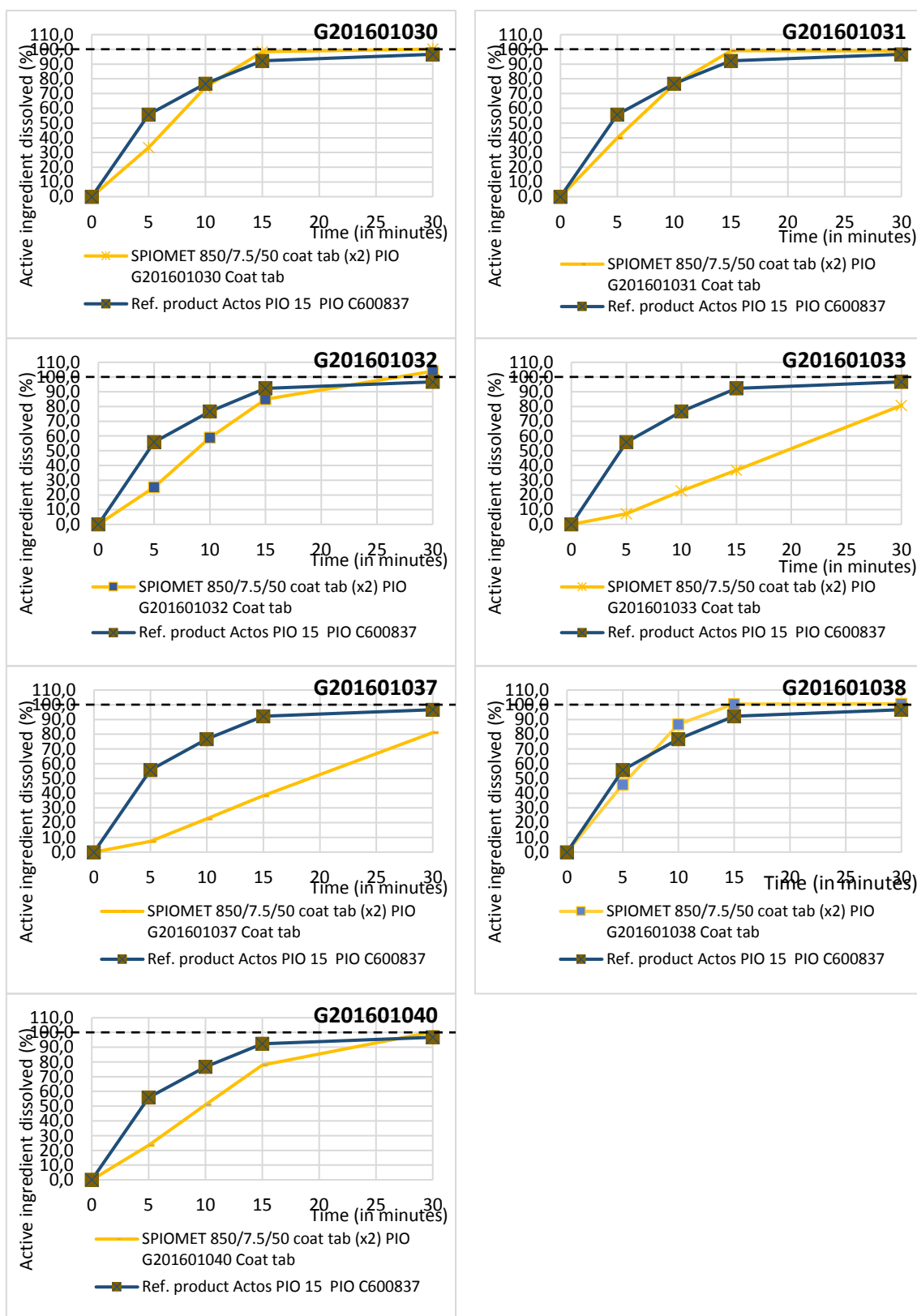


Figura 20. Perfil de dissolució comparatiu de PIOGLITAZONA dels prototips recoberts de SPIOMET 850/7.5/50mg del DoE versus el producte de referència Actos® 15mg (PIO) a pH 2,5+0,5% polisorbato 80, 1000ml i 75rpm. 7 Prototips

RESULTATS

Les condicions de dissolució a pH 2,5+0,5% de polisorbat 80 (*Tween*) pels prototips recoberts tenen suficient poder discriminatori per detectar diferències entre els prototips. El recobriment mostra una lleugera disminució del perfil de dissolució dels comprimits en els 2-3 primers punts:

- MET: quasi tots els prototips , excepte el G201601040, tenen un perfil més ràpid que Dianben® (Prod. De referència). El risc és baix perquè és un classe BCS 3, i per tant tot i que la permeabilitat és baixa, la alta solubilitat en el rang de pH fisiològic, fa que les possibles diferències en perfil de dissolució *in vitro* tinguin un menor impacte *in vivo* enfront els altres principis actius de BCS 2 amb baixa solubilitat i alta permeabilitat.
- SPI: El prototip G201601030 és el més similar a Aldactone® (Prod. De referència) mentre que G201601031 també presenta un perfil similar. Els prototips G201601032 i G201601040 són els que millor compleixen l'especificació de similitud (>85% dissolt als 30 minuts) en comparació a Aldactone® però justament aquests són prototips amb perfils massa lents per PIO.
- PIO: els prototips G201601030 i G201601031 són similars a Actos® (Prod. De referència) perquè el 85% dissolt s'assoleix als 30 min. La resta mostren un perfil de dissolució més lent que el producte de referència.

Com a resultat de les dades experimentals d'aquesta fase, i les dades establides analitzades la formulació més balancejada considerant totes les variables de resposta analitzades i el seus models és la **G201601031**, la qual suposa la selecció d'una formulació amb **alt % d'aglutinant (polivinilpirrolidona/Povidona 7,2%)** i de **disgregant (croscarmel·losa sòdica 4%)**.

4.1.3 Procés de fabricació

A continuació es descriu el **mapa de procés** establert per la fabricació dels comprimits SPIOMET durant la fase de desenvolupament. Per cada fase s'han definit els paràmetres de procés que permeten obtenir el producte segons els CQA's definits i que garanteixen un procés robust i reproduïble (**Taula 32**).

RESULTATS

Taula 32. Mapa de procés i definició de paràmetres de fabricació pels comprimits recoberts de SPIOMET 50/7,5/850mg

Fase del procés	Atributs d'entrada	Paràmetres del procés		Atributs de sortida
Granulació humida (Tamisat+Assecat)	<ul style="list-style-type: none"> - PSD dels 3 principis actius - PSD/grau dels excipients - Solubilitat dels principis actius 	Impeller (Velocitat de les pales)	151 rpm±2	-Contingut d'aigua %
		Temps granulació	7min	
		Chopper (velocitat trossejador)	Fixe: 3000rpm ±2	
		% ocupació de l'equip granulator	75 %	
		Grandària tamís	>4,00mm	
		Velocitat	Fixe: 1500rpm	
		T°C aire entrada	70°C	
		T°C de producte	40±5°C	
		Flux aire	>260m ³ ±50	
		Humitat aire sortida	<11%	
Tamisat oscil·lant (grànul sec)	- Contingut d'aigua %	Grandària tamís	1,04mm	<ul style="list-style-type: none"> - Contingut d'aigua % - PSD del grànul tamisat sec - Característiques reològiques (fluïdesa i densitats)
		Velocitat	Fixe: >150rpm	
Mescla final del granulat amb excipients extra-granulars	<ul style="list-style-type: none"> - Contingut d'aigua - PSD del grànul tamisat sec - Característiques reològiques (fluïdesa i densitats) - Graus seleccionats dels excipients extra-granulars (croscarmel·losa 	Velocitat	Fixe: 11,6rpm	<ul style="list-style-type: none"> - Característiques reològiques (fluïdesa i densitats) - PSD de la mescla
		% ocupació de l'equip mesclat	65 %	

RESULTATS

Fase del procés	Atributs d'entrada	Paràmetres del procés		Atributs de sortida
	sòdica, cel·lulosa microcristal·lina, estearat de magnesi, PEG 4000)	Temps de mesclat	20 min (15min+5min amb estearat)	
Compressió	-Característiques reològiques (fluïdesa i densitats) - PSD de la mescla	Força principal	18-32kN	-Uniformitat de pes -Friabilitat i temps de disgregació -Duresa -Alçada -Riquesa i uniformitat de contingut -Perfil de dissolució
		Precompressió	≤20% de la principal	
Recobriments	-Uniformitat de pes -Friabilitat i temps de disgregació -Duresa -Alçada -Riquesa i uniformitat de contingut - Format de comprimit - % partícules suspensió de recobriments	Velocitat tambor	18rpm	-Uniformitat de pes -Friabilitat i temps de disgregació -Duresa -Alçada -Perfil de dissolució -Riquesa i uniformitat de contingut - Aspecte comprimit recobert.
		Velocitat pulverització	4-6g/min	
		% ocupació equip	80 %	
		Pressió pulverització	1,2 bar	
		Mida broquet pistola	1,00mm	
		Cabal aire entrada	250m ³ /h	
		Temperatura producte	43-45°C	
		Humitat aire d'entrada (HR)	< 5%	
		Distància de les pistoles (cm)	10-15	

PEG: Polietilenglicol; PSD: distribució de mida de partícula; rpm: revolucions per minut.

RESULTATS

El procés de fabricació resultant es dibuixa a continuació. En base al coneixement obtingut en anteriors etapes de desenvolupament de fórmula y procés es fixen els controls de procés (IPC- *In Process Controls*) representats a la **Figura 21**.

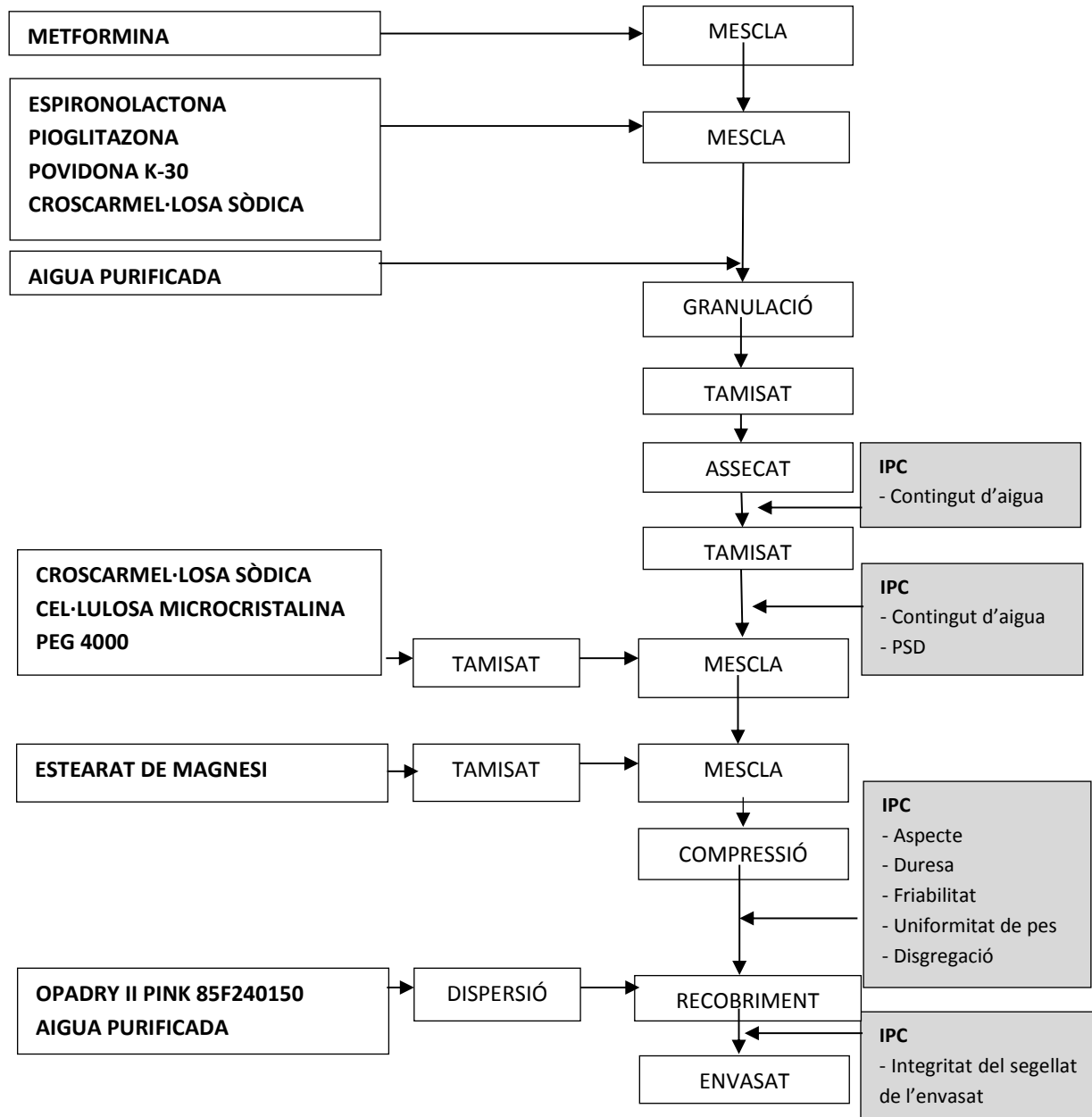


Figura 21. Esquema del procés de fabricació dels comprimits recoberts SPIOMET (50/7,5/850mg)

RESULTATS

4.1.4 Formulació qualitativa/quantitativa

A continuació es mostra la formulació seleccionada dels comprimits recoberts de SPIOMET 50/7,5/850mg (SPI/PIO/MET, respectivament) resultant d'aquesta fase (**Taula 33**):

Taula 33. Formulació quantitativa/qualitativa de SPIOMET 50/7,5/850mg

Components de la formulació SPIOMET	Funció	Quantitat (mg/ comprimit)	Percentatge en el nucli
Metformina	Principi actiu	850,00	79,4%
Espironolactona	Principi actiu	50,00	4,7%
Pioglitazona (PSD d(90) ≤20µm)	Principi actiu	8,27 ⁽¹⁾	0,8%
Povidona K-30	Aglutinant	76,80	7,2%
Cel·lulosa microcristal·lina	Diluent	26,38	2,5%
Croscarmel·losa sòdica.	Disgregant	42,80	4,0%
Estearat de magnesi	Lubricant	15,75	1,5%
Aigua purificada*	Solvent	q.s.*	---
Total pes nucli	---	1070mg	100%
Recobriments Opadry II pink 85F240150	Recobriments a base de polímer PVA	21,40	---
Aigua purificada**	Solvent	q.s.**	---
Total pes comprimit recobert	---	1091,4 mg	---

* q.s.= quantitat suficient per granulació. S'elimina durant el procés de fabricació.

** q.s.= quantitat suficient per la dispersió del Opadry en pols fins a un 25%. S'elimina durant el procés

¹ 8,27 mg de salt de pioglitazona correspon a 7,5 mg de base.

Per verificar que la formulació definida compleix el QTPP, manté els atributs de qualitat i té un perfil de dissolució similar amb els productes de referència es fabrica un nou lot (G201701335), equivalent al prototip G201601031 seleccionat, amb la composició definida a la taula anterior (**Taula 33**) i es sotmet a:

- **Un estudi d'estabilitat** seguint la normativa ICH Q1A (R2) *Stability testing of new Drug Substances and Products* envasats en pots amb dessecant (sílice).
- **Un estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada** en 14 voluntàries sanes (codi: KPI-002-CL-001)

RESULTATS

Els **resultats de l'estudi d'estabilitat** es mostren a continuació. Com es veu a la **Taula 34**, la formulació definida de comprimits recoberts de SPIOMET 50/7,5/850mg es manté estable complint les especificacions definides després de 6 mesos en condicions accelerades (40°C/75% d'Humitat relativa-HR). La qual cosa **permet donar-li una caducitat en aquesta formulació de fins a 12 mesos segons la ICH Q1A (R2)**.

Taula 34. Resultats de l'estudi d'estabilitat ICH del lot G2017010335 a 40°C/75%HR en pots amb sílice.

Prova	Especificacions de vida útil	Temps d'anàlisi			
		Inicial	1 mes 40°C/75%RH	3 mesos 40°C/75%RH	6 mesos 40°C/75%RH
Aspecte	Comprimits recoberts, roses, oblongs, amb una ranura en ambdues cares	Compleix	Compleix	Compleix	Compleix
Contingut aigua	Max, 2,5%	1,9	1,7	1,7	1,7
Disgregació	Paràmetre intern (informatiu)	<15 min	<15 min	<15 min	<15 min
Duresa	Paràmetre intern (informatiu)	217 N	215 N	200 N	218 N
Dissolució (30 min.)	MET: Q = 80% PIO: Q = 80% SPI: Q=80%	Mitjana: 102 min: 99 mitjana: 101 min: 96 Mitjana: 102 min: 98	Mitjana: 101 min: 97 Mitjana: 103 min: 98 Mitjana: 101 min: 95	Mitjana: 102 min: 97 Mitjana: 102 min: 98 Mitjana: 104 min: 100	Mitjana: 98 min: 96 Mitjana: 100 min: 96 Mitjana: 100 min: 96
Productes degradació (HPLC): -Impuresa F (SPI) -Altres impur. no conegudes -Total productes degradació	Max 3,0% Max 0,2% Max 3,5%	<0,05% <0,05% <0,05%	0,25% 0,06% 0,37%	0,45% <0,05% 0,45%	0,62% <0,05% 0,62%
Riquesa: -MET -PIO -SPI	95,0 – 105,0%	99,0 100,5 100,6	96,1 97,0 99,5	98,2 99,0 102,1	97,9 98,3 99,4

RESULTATS

Per l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada també s'utilitza el lot de SPIOMET G201701335 com a formulació de Prova (SPIOMET comp. recoberts combinació dels 3 principis actius a les dosis de 50mg SPI, 7,5mg PIO, 850mg MET), i els productes de Referència Dianben® 850mg/comp. lot 19641, Actos® 15mg/comp. lot C6000837, i Aldactone® 50mg/comp. lot K17 co-administrats. El resum dels paràmetres de PK obtinguts a l'estudi es resumeixen a la **Taula 35**. La taula mostra el ràtio obtingut entre la medicació Prova/Referència dels principals paràmetres de PK (AUC_0^t i C_{max}) junt amb l'interval de confiança (IC) del 90% i els coeficients de variació intraindividuals pels 3 principis actius. Els resultats detallats de l'estudi es mostren a l'**ANNEX 1**, on es mostren els perfils de PK comparatius obtinguts per cada principi actiu versus el seu producte de referència.

Taula 35. Resum dels paràmetres de PK obtinguts a l'estudi clínic pilot de biodisponibilitat comparada (KPI-002-CL-001).

		AUC_0^t P/R	AUC_0^t IC90%	C_{max} P/R	C_{max} IC90%
MET	Dades PK	0,92	83-102	0,94	84- 106
	Variabilitat intraindividual	15,4%		17,3%	
PIO	Dades PK	1,00	84-120	1,34	117-154
	Variabilitat intraindividual	26,2%		20,7%	
SPI	Dades PK	0,99	82-120	0,83	60-117
	Variabilitat intraindividual	27,7%		49,8%	

P/R: Ràtio medicació Prova vs medicació Referència; IC90%: Interval de confiança del 90%; PK: Farmacocinètica

Com s'observa a la **Taula 35**:

- Per **MET**, els IC del 90% per AUC_0^t i C_{max} es troben dins l'interval d'acceptació del 80-125% del ràtio P/R.
- Per **PIO**, els IC del 90% per AUC_0^t es troben dins de l'interval d'acceptació del 80% - 125% del ràtio P/R, mentre que la formulació de SPIOMET tendeix clarament a tenir una biodisponibilitat oral major en velocitat (per C_{max})
- Per **SPI**, els IC del 90% per AUC_0^t es troben dins de l'interval d'acceptació del 80% - 125% del ràtio P/R, mentre que la formulació de la SPIOMET sembla tenir un biodisponibilitat oral inferior en velocitat (per C_{max}). Però donada la alta variabilitat observada i la poca grandària de mostra de l'estudi pilot, es considera que aquesta petita infra-equivalència per SPI és orientativa, i que amb un disseny d'estudi apropiat s'aconseguiria demostrar biodisponibilitat comparada de forma més precisa.

Amb aquests resultats *in vivo* exploratoris es confirma que la **composició qualitativa/quantitativa de la formulació seleccionada**, tot i semblar similar amb els productes de referència *in vitro* pels tres principis actius, **és insuficient per oferir una**

RESULTATS

biodisponibilitat oral comparada amb els 3 productes de referència *in vivo*. En concret per **PIO**, on sembla ser que la biodisponibilitat oral en velocitat és més gran en el comprimit recobert SPIOMET que en el producte de referència Actos® (ràtio P/R =1,34 per Cmax). Per MET i SPI els resultats de l'estudi pilot són positius, i es confirma que la formulació seleccionada tendeix a tenir una biodisponibilitat comparada en velocitat i en magnitud respecte els productes de referència (Dianben® i Aldactone®, respectivament).

Aquest fet fa que s'hagi de plantejar una **reformulació** de la fórmula SPIOMET 50/7,5/850mg inicialment plantejada **Taula 33**. En aquesta fase de reformulació, s'introdueixen dos canvis a la formulació amb dos objectius:

1. **Optimitzar el perfil de dissolució de PIO del comprimit SPIOMET i que sigui més similar a Actos®**- Per tal de no afectar l'alliberació del comprimit de MET i SPI, es porta a terme una experimental per incrementar el PSD de la PIO respecte la fórmula anterior ($d(90) \leq 20\mu\text{m}$) i disminuir així la dissolució. D'entre els PSD's de PIO que es proven, s'observa que la **d(90) entre 30 μm i 40 μm** ofereixen una disminució que aconseguix tenir uns perfils *in vitro* més comparables (**Figura 22**).

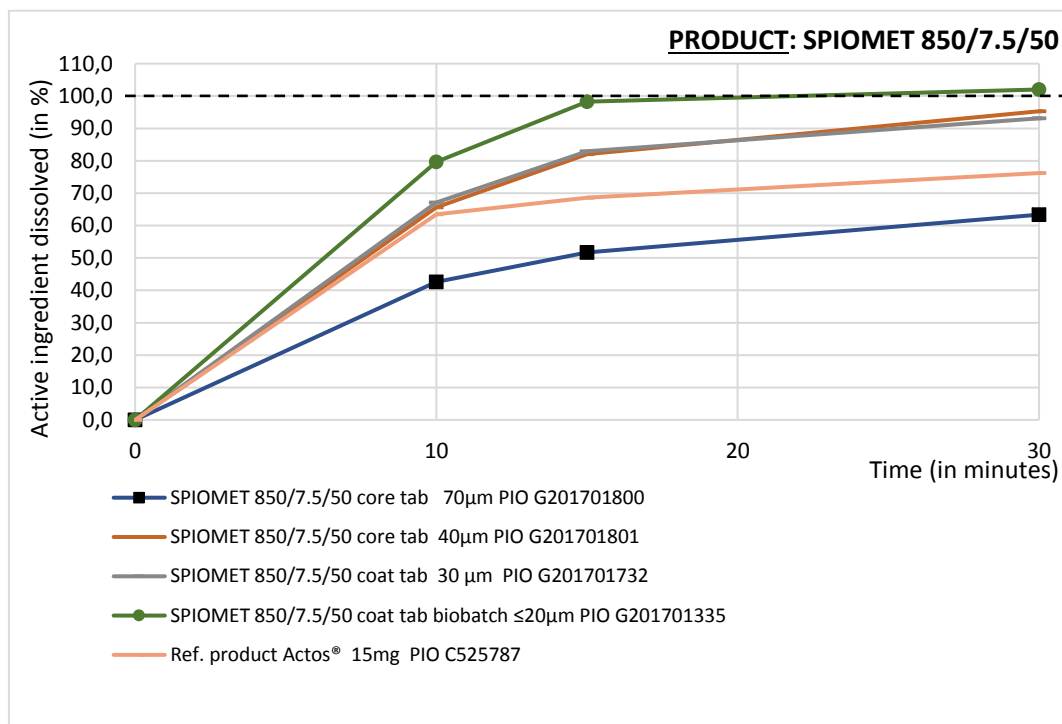


Figura 22. Perfils de dissolució comparatius de prototips de SPIOMET amb diferents graus de PSD ($d(90)$: $\leq 20, 30, 40$ i $70\mu\text{m}$) versus el producte de referència Actos® a pH 3,0, 1000ml i 100rpm.

RESULTATS

2. **Millorar la compressibilitat i robustesa del comprimit introduint un excipient adicional** per obtenir un procés de fabricació més robust que el que s’aconseguia amb la fórmula anterior (G2017010335). Es proven fins a 3 excipients: aluminometasilicat de magnesi (Neusilin®) , diòxid de silici (Syloid®) i polietilenglicol 4000 (PEG 4000). El resultats de la **Taula 36** mostren com el lot G201801911 amb PEG és el que arriba als valors més alts de duresa (213,6 N) a la posició més baixa del rodet inferior (3,8 mm). També és el que ofereix una millora més significativa del rang de compressibilitat, robustesa i friabilitat del comprimit, així com millor estabilitat química amb la resta de components de la formulació. En conseqüència es selecciona **PEG 4000** com l’excipient a afegir a la formulació per optimitzar la robustesa del comprimit per fases d’escalat.

Taula 36. Paràmetres de procés obtinguts dels prototips de SPIOMET (nuclis) de la fase d’optimització.

		Prototips de SPIOMET per optimització (nuclis)					
		Lot	G201701632 (com el lot clínic)		G201701633 (amb Neusilin®)	G201701634 (amb Syloid®)	G201801911 (amb PEG)
PARÀMETRES MÀQUINA COMPRIMIR	Velocitat d'alimentació de força	Rpm	30		30	30	30
	Posició rodet inferior	mm	3,6	3,4	3,6	3,6	3,8
	Pre-compressió	KN	4,0	4,6	4,7	4,5	2,5
	Força compressió principal	KN	18,9	23,6	23,3	23,0	30,0
PARAMETERS DEL COMPRIMIT NO RECOBERT	Uniformitat de pes (RSD)	Mitjana (mg)	1076,7	1079,8	1103,65	1096,4	1154,0
		n	20	20	20	20	20
		RSD (%)	1,19	1,04	0,63	0,55	1,34
	Duresa	Mitjana (N)	146,9	175,8	207,5	193,0	213,6
		n	10	10	10	10	10
		RSD (%)	9,2	7,3	5,39	4,2	9,7
	Temps disgregació	Mitjana (min)	< 7	< 7	< 7	< 7	< 9
		n	6	6	6	6	6
	Friabilitat	(%)	0,08	0,06	0,09	0,05	0,08
	Aspecte (després friabilitat)	---	Erosió superficial	Erosió mínima a la vora	Erosió mínima a la vora	Superfície perfecte, No s'observa cap defecte	Superfície perfecte, No s'observa cap defecte

Neusilin: Aluminometasilicat de magnesi; Syloid:diòxid de silici; PEG: Polietilenglicol
RSD: Desviació estàndard relativa; n: número de repeticions.

RESULTATS

En base a l'última fase de reformulació indicada anteriorment, a continuació es mostra la **composició de la fórmula qualitativa i quantitativa de SPIOMET 50/7,5/850mg optimitzada (Taula 37).**

Taula 37. Formulació quantitativa/qualitativa de SPIOMET 50/7,5/850mg optimitzada

Components de la formulació SPIOMET	Funció	Quantitat (mg/ comprimit)	Percentatge en el nucli
Metformina	Principi actiu	850,00	73,9%
Espironolactona	Principi actiu	50,00	4,3%
Pioglitazona (PSD d(90) 30µm)	Principi actiu	8,27 ⁽¹⁾	0,7%
Povidona K-30	Aglutinant	76,80	6,7%
Cel·lulosa microcristal·lina	Diluent	26,38	2,3%
Croscarmel·losa sòdica.	Disgregant	42,80	3,7%
PEG 4000	aglutinant	80,00	7,0%
Estearat de magnesi	Lubricant	15,75	1,4%
Aigua purificada*	Solvent	q.s.*	---
Total pes nucli	---	1150mg	100%
Recobriments Opadry II pink 85F240150	Recobriments a base de polímer PVA	21,40	---
Aigua purificada**	Solvent	q.s.**	---
Total pes comprimit recobert	---	1171,4 mg	---

* q.s.= quantitat suficient per granulació. S'elimina durant el procés de fabricació.

** q.s.= quantitat suficient per la dispersió del Opadry en pols fins a un 25%. S'elimina durant el procés.

¹ 8,27 mg de salt de pioglitazona correspon a 7,5 mg de base.

Com l'anterior, aquesta fórmula optimitzada (nº lot H1756A) es sotmet a un estudi d'estabilitat ICH en pot amb sílice per valorar l'estabilitat química de la nova composició. Els **resultats de l'estudi d'estabilitat** mostren com la formulació optimitzada definida de comprimits recoberts de SPIOMET 50/7,5/850mg es manté estable complint les especificacions definides després de 6 mesos en condicions accelerades (40°C/75% d'Humitat relativa-HR). La qual cosa **permet donar a aquesta formulació una caducitat de fins a 12 mesos.**

Adicionalment, per verificar la idoneïtat de la formulació del nou medicament SPIOMET 50/7,5/850mg, es sotmet aquesta fórmula optimitzada (nº lot H1756A) a un segon **estudi clínic**

RESULTATS

pilot Fase I de biodisponibilitat comparada (codi: KPI-002-CL-002), amb el mateix disseny que l'anterior estudi i els següents objectius específics: i) Disminuir l'alliberació de PIO del comprimit modificant el PSD d'aquest principi actiu per tal que sigui més similar al producte de referència; ii) Confirmar els resultats per SPI i MET i, iii) Confirmar la variabilitat intraindividual de la SPI.

Els resultats preliminars d'aquest segon estudi es mostren a la següent **Taula 38**, que agrupa també els resultats de PK de l'anterior estudi clínic pilot per fer la comparativa. Les dades preliminars presentades es consideren suficients per avaluar i extreure conclusions de la idoneïtat de la formulació.

Taula 38. Resultats del segon estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada (KPI-002-CL-002) amb la fórmula optimitzada i comparativa amb els resultats del primer estudi (KPI-002-CL-001)

		Estudi 2: KPI-002-CL-002 Lot Prova: H1756A				Estudi 1: KPI-002-CL-001 Lot Prova: G201701335			
		AUC ₀ ^t P/R	AUC ₀ ^t IC90%	C _{max} P/R	C _{max} IC90%	AUC ₀ ^t P/R	AUC ₀ ^t IC90%	C _{max} P/R	C _{max} IC90%
MET	Dades PK	0,99	90-111	0,99	77-129	0,92	83-102	0,94	84-106
	Variabilitat intraindividual	14,7%		34,2%		15,4%		17,3%	
PIO	Dades PK	1,04	100-109	1,18	106 -133	1,00	84-120	1,34	117-154
	Variabilitat intraindividual	6,2%		14,8%		26,2%		20,7%	
SPI	Dades PK	1,02	86-122	0,94	62-144	0,99	82-120	0,83	60-117
	Variabilitat intraindividual	23,2%		56,0%		27,7%		49,8%	

P/R: Ràtio medicació Prova vs medicació Referència; IC90%: Interval de confiança del 90%; PK: Farmacocinètica

Com s'observa a la **Taula 38**:

- Per **PIO** s'aconsegueix disminuir el perfil de dissolució *in vivo* obtenint un ràtio P/R de 1,18 per C_{max}, inferior al 1,34 observat en el primer estudi. El resultat amb aquesta fórmula optimitzada amb un PSD d(90) de PIO de 30 µm va en línia al observat en els perfils *in vitro* en la fase d'optimització de la fórmula, els quals confirmen que modificant el PSD de PIO es pot alentir el perfil de dissolució assolint més similitud al producte de referència. Per tant, per assolir un ràtio més proper a 1 (objectiu per demostrar equivalència), es plantejaria ajustar la formulació augmentant del PSD PIO d(90) entre 40-50 µm, ja que s'esperaria observar una major disminució de la biodisponibilitat relativa respecte el producte de referència.
- Per **MET**, es confirma que la formulació tendeix a la equivalència tant per AUC₀^t i C_{max} versus el Producte de referència, amb un bon ràtio P/R de 0,99.

RESULTATS

- Per **SPI**, es confirma per una banda l'alta variabilitat intraindividual d'aquest principi actiu, ja que en els dos estudis és > al 45% per Cmax. És per això que es confirma que, per poder demostrar biodisponibilitat comparada en un estudi confirmatori seria necessari dur a terme un disseny replicat o semi- replicat, on es controla la variabilitat intraindividual.

Per tant, els resultats d'aquest estudi són positius per l'objectiu proposat, ja que s'esperava reduir l'alliberació de la PIO i confirmar la variabilitat intraindividual de la SPI.

Es confirma que la fórmula optimitzada és la fórmula qualitativa/quantitativa idònia a proposar pel pla de desenvolupament plantejat, per la que s'ha fet una sol·licitud de patent europea, els detalls de la qual es mostren a l'**ANNEX 2** (EP18382586.8, 2018)

Aquests resultats, confirmen també la necessitat de plantejar el disseny replicat de l'estudi Fase I confirmatori a EU i EUA degut a l'elevada variabilitat intraindividual observada per SPI (> al 45%).

4.1.5 Anàlisi de risc actualitzat

En global, els estudis de desenvolupament de la formulació realitzats pels comprimits recoberts SPIOMET han permès reduir els riscos inicialment identificats tal com es mostra a les següents taules visuals i justificacions que les acompanyen.

Impacte dels principis actius

Taula 39. Avaluació del risc actualitzat dels principis actius MET, SPI i PIO

CQA's producte	Atributs dels principis actius									
	Estat sòlid o polimorfisme	PSD MET	PSD SPI	PSD PIO	Solubilitat MET	Solubilitat SPI	Solubilitat PIO	Dissolvents residuals	Impureses	Estabilitat química
Atributs físics										
Riquesa										
Uniformitat contingut			Mitigat	Mitigat						
Productes degradació										
Dissolució			Mitigat	Mitigat		Mitigat	Mitigat			

CQA: Atributs crítics de qualitat; PSD: distribució de mida de partícula.

- Risc baix Atributs que no són crítics pel CQA del producte
- Risc mitjà Atributs que podrien ser crítics pel CQA del producte
- Risc alt Atributs crítics pel CQA del producte

Taula 40. Justificació de l'avaluació del risc actualitzat dels principis actius MET, SPI i PIO

Atributs dels principis actius	Justificació
PSD SPI	<p>El risc es redueix d'alt a mitjà gràcies als bons resultats en uniformitat de contingut i perfils de dissolució a les condicions seleccionades, on es demostra que amb un d(90) entre 15-30µm és possible tenir perfil de dissolució similar al de referència.</p> <p>Aquest risc s'ha mitigat</p>
PSD PIO	<p>El risc es redueix d'alt a mitjà en el perfil de dissolució, ja que a les condicions seleccionades, s'ha pogut controlar i acotar que es necessita una d(90) entre 40-50 µm per assolir perfils similars amb el producte de referència.</p> <p>Es redueix a mitjà en la uniformitat de contingut pels bons resultats obtinguts de contingut en el comprimit tot i el poc % que representa a la fórmula (<1%) .</p> <p>Aquest risc s'ha mitigat</p>
Solubilitat SPI	<p>El risc es redueix a mitjà. Encara que la solubilitat afecta la dissolució , els perfils fets a diferents condicions estan en línia</p>

RESULTATS

Atributs dels principis actius	Justificació
	amb els resultats del producte de referència. Aquest risc s'ha mitigat
Solubilitat PIO	El risc es redueix d'alt a mitjà . Els resultats del segon l'estudi pilot permeten mitigar el risc perquè s'ha aconseguit tenir una correlació de perfil d'alliberació <i>in vitro</i> amb les dades <i>in vivo</i> (si es modifica el PSD el perfil es modifica <i>in vitro</i> i també s'observa <i>in vivo</i>). El risc es manté mig i no baix perquè és un principi actiu de baixa solubilitat que afecta al perfil de dissolució. Aquest risc s'ha mitigat

Impacte de la formulació

Taula 41. Avaluació del risc actualitzat dels components de la formulació

CQA's producte	Components de la formulació (comprimat recobert)				
	Nucli				Recobriments
	Diluent	Aglutinant	Disgregant	Lubricant	Recobriments estètic d'alliberació immediata
Atributs físics	Mitigat	Mitigat		Mitigat	Mitigat
Riquesa	Mitigat				
Uniformitat contingut	Mitigat				
Productes degradació					
Dissolució	Mitigat	Mitigat	Mitigat	Mitigat	Mitigat

CQA: Atributs crítics de qualitat.

Risc baix	Atributs que no són crítics pel CQA del producte
Risc mitjà	Atributs que podrien ser crítics pel CQA del producte
Risc alt	Atributs crítics pel CQA del producte

Taula 42. Justificació de l'avaluació del risc actualitzat dels components de la formulació

Components formulació		Justificació
Nucli	Diluent	La naturalesa del diluent es selecciona per balancejar les propietats hidrofòbiques-lifíliques de la formulació. Gràcies a l'experimental de formulació es mostra com la incorporació del diluent aporta robustesa a la fórmula i per tant el risc es redueix de mitjà a baix . Aquest risc s'ha mitigat
	Aglutinant	El risc es redueix de mitjà/alt a baix , i per tant s'ha mitigat , ja que es selecciona un aglutinant basat en la naturalesa hidròfil del principi actiu amb més percentatge a la formulació (MET).

RESULTATS

Components formulació		Justificació
		Gràcies a la experimental i al DoE es defineix el % i el tipus. A més, la inclusió del polietilenglicol 4000 (PEG) a la formulació minimitza l'impacte de pas de granulació (la mida de partícula i la consistència dels grànuls obtinguts) en la compressibilitat del comprimit, proporcionant robustesa en fases posteriors d'escalat.
	Disgregant	Gràcies al DoE de formulació es defineix el tipus i el % (nivell alt). El risc es redueix d'alt a baix. Aquest risc s'ha mitigat
	Lubricant	El % de lubricant de la formulació s'ajusta per obtenir una força d'expulsió acceptable que mostra tenir robustesa en el procés de fabricació. El risc passa de mitjà/alt a baix. Aquest risc s'ha mitigat
Recobriments	Recobriments estètics d'alliberació immediata	El risc passa de mitjà a baix . Durant desenvolupament es fixen paràmetres de recobriments que permeten controlar el procés i disminuir el risc. Aquest risc s'ha mitigat

Impacte del procés de fabricació

Taula 43. Avaluació del risc actualitzat del procés de fabricació

CQA's producte	Passos del procés de fabricació			
	Granulació i tamisat	Mescla amb lubricant	Compressió	Recobriments
Atributs físics		Mitigat		
Riquesa				
Uniformitat contingut	Mitigat		Mitigat	
Productes degradació				
Dissolució	Mitigat	Mitigat	Mitigat	

CQA: Atributs crítics de qualitat.

- Risc baix Atributs que no són crítics pel CQA del producte
- Risc mitjà Atributs que podrien ser crítics pel CQA del producte
- Risc alt Atributs crítics pel CQA del producte

RESULTATS

Taula 44. Justificació de l'avaluació del risc actualitzat del procés de fabricació

Procés	Justificació
Granulació i tamisat	<p>Els estudis de uniformitat de contingut dels 3 principis actius donen bons resultats, per tant es redueix el risc.</p> <p>La inclusió del polietilenglicol 4000 (PEG) a la formulació minimitza l'impacte del pas de granulació (la mida de partícula i la consistència dels grànuls obtinguts) en la compressibilitat del comprimit, proporcionant robustesa en fases posteriors d'escalat</p> <p>El risc es redueix d'alt a mitjà. Aquest risc s'ha mitigat</p>
Mescla de lubricant	<p>Durant el desenvolupament es fixa un temps de mesclat curt que no demostra no tenir impacte en dissolució.</p> <p>El risc es redueix d'alt a baix. Aquest risc s'ha mitigat</p>
Compressió	<p>Els estudis d'uniformitat de contingut dels 3 principis actius donen bons resultats dins les especificacions definides, per tant el risc es redueix d'alt a baix. Aquest risc s'ha mitigat</p> <p>Les forces de compressió tenen un impacte en els atributs físics del comprimit (friabilitat, pes o duresa). S'estableix una força de compressió principal entre 18-32kN, que es correspon a una duresa de >140N. L'ús de certes forces de precompressió poden ajudar a millorar la duresa del comprimit i la consistència entre lots.</p> <p>La inclusió del polietilenglicol 4000 (PEG) a la formulació minimitza l'impacte del pas de compressió, proporcionat un procés de fabricació robust.</p> <p>El risc es redueix d'alt a mitjà. Aquest risc s'ha mitigat</p>

4.2 Marc legal aplicable i estratègia reguladora

La sol·licitud d'autorització de comercialització d'un nou medicament (SPIOMET) per una nova indicació (PCOS) requereix la definició clara de la base legal aplicable i també del procediment requerit per l'avaluació del dossier.

Les consideracions clau que s'han contemplat per la selecció del marc legal són:

- Els tres principis actius de SPIOMET (SPI+PIO+MET) són compostos químics aprovats i estan actualment en ús a EU i EUA per indicacions en adults en diverses formes farmacèutiques i dosis, però predominantment en forma de presentacions sòlides orals.
- Actualment aquests productes no tenen indicacions específiques per a la indicació proposada (PCOS) en dones adultes ni en adolescents, però tenen altres indicacions que es poden superposar d'alguna manera amb PCOS i se'n coneix l'ús fora de fitxa tècnica en ambdues poblacions.
- El període de deu anys (8 + 2) de protecció de dades i mercat d'aquests productes a EU i EUA ha expirat.
- Actualment, no hi ha cap producte de combinació amb d'aquests tres principis actius disponible al mercat.

4.2.1 Europa (EU)

Les bases legals potencials per l'aprovació rellevants per la naturalesa del nou medicament SPIOMET que s'han revisat es resumeixen a la **Taula 45** juntament amb els conceptes clau associats i les consideracions extretes. A continuació de la taula es descriu amb més detall la definició de l'estratègia resultant de la revisió.

RESULTATS

Taula 45. Resum de les bases legals a EU possibles per l'autorització de comercialització del nou medicament de combinacions de dosis fixes SPIOMET.

Base legal	Procediment d'avaluació	Requeriments de dossier	Pla pediàtric	Exclusivitat	Definició	Consideracions
Article 30 i 31 Reglament 1901/2006/EC Autorització de Comercialització per Ús Pediàtric (PUMA)^a	Centralitzat, nacional, descentralitzat, reconeixement mutu. Accés automàtic a procediment centralitzat, si es sol·licita	Dossier complet o mixt ^b	Sí	8 anys protecció dades +2 anys protecció mercat	S'aplica a "medicaments indicats exclusivament per al seu ús en la població pediàtrica, o subconjunts d'aquests, amb, si escau, una formulació apropiada per l'edat, per promoure el desenvolupament pediàtric de productes ja autoritzats que ja no estan coberts per un certificat de protecció complementària (CPP) o una patent que qualifica per a un CPP"	<i>Definició s'aplica clarament a les substàncies actives individuals, però és poc clara en referència a productes que contenen diversos principis actius (tres), com SPIOMET</i>
Article 10b Directiva 2001/83/EC Medicaments de combinacions de dosis fixes (FDC)	Centralitzat, nacional, descentralitzat, reconeixement mutu.	Dossier complet o mixt ^b	Sí	8 anys protecció dades +2 anys protecció mercat	Les FDC es defineixen com "medicaments que contenen substàncies actives utilitzades en la composició de medicaments autoritzats, però que fins ara no s'utilitzaven en combinació amb finalitats terapèutiques"	<i>Aquesta definició aplicaria a SPIOMET</i>
Article 8(3) Directiva 2001/83/EC Principis actius coneguts	Centralitzat, nacional, descentralitzat, reconeixement mutu.	Dossier complet o mixt ^b	Sí	8 anys protecció dades +2 anys protecció mercat	La definició d'un principi actiu conegut és "constituent d'un producte ja autoritzat per una autoritat competent o la Unió Europea".	<i>Es podria aplicar teòricament a components individuals ja que els principis actius ja estan aprovats i es comercialitzen actualment, però NO a un producte de triple combinació.</i>

^a La legislació PUMA/pediàtrica no defineix una base legal per la sol·licitud.

^b Amb una part de dades bibliogràfiques i una altra de dades/estudis propis.

RESULTATS

En base a l'esmentat a la taula anterior, **la via de Principis actius coneguts (Article 8(3) Directiva 2001/83/EC)**, per la definició, és la que menys encaixa en el marc del nou medicament SPIOMET, ja que només es podria aplicar a components individuals, i no a una triple combinació, i és per això que es decideix descartar-la ja en aquesta fase com a via potencial. D'aquesta forma es segueixen explorant les altres dues vies per la definició del marc regulador aplicable al projecte.

Autorització de Comercialització per Ús Pediàtric (PUMA)

Es tracta d'una via reguladora designada pel nou Reglament pediàtric (Reglament 1901/2006/EC i les seves actualitzacions) amb l'objectiu de promoure el desenvolupament pediàtric de productes que es troben autoritzats al mercat que ja no es trobin protegits per cap patent ni cap certificat complementari de protecció (CCP). Engloba el desenvolupament de noves indicacions pediàtriques, o dels seus subgrups, noves vies d'administració i/o formulació de productes existents per noves indicacions, o per indicacions ja autoritzades (EMA/753370/2011, 2011).

Tal com s'indica a la nota de peu de la **Taula 45**, aquesta legislació PUMA (*Paediatric-Use Marketing Authorization*) no és una base legal per sí sola per la MAA, sinó que està pensada per complementar-la i gaudir dels beneficis que ofereix.

Pel registre, aplicarien les següents consideracions:

Contingut del dossier: S'ha de proporcionar el mateix rang de documentació de suport que amb altres MAA a través d'una combinació de dades noves i/o dades existents. En aquest cas, una aplicació mixta amb referències bibliogràfiques es considera apropiada i es pot fer referència creuada a les dades contingudes en el dossier d'un medicament autoritzat si la protecció de dades rellevant ha caducat.

Requisits del Pla d'investigació Pediàtrica (PIP): una aplicació PUMA ha de contenir els resultats de tots els estudis realitzats en població pediàtrica i els detalls de tota la informació recollida d'acord amb una aplicació PIP acordada.

Els incentius que ofereix la legislació PUMA són els següents:

- Accés automàtic al procediment centralitzat (Article 31 de la Reglament 1901/2006/EC)
- 8+2 anys d'exclusivitat de dades i de mercat, respectivament (Article 38 Reglament 1901/2006/EC).
- En sol·licituds de procediments centralitzats, hi ha una exempció parcial del pagament de les taxes que s'estableixen per aquest procediment .

RESULTATS

- Possibilitat de tenir la denominació comercial ja existent pel producte en adults. Això no aplicaria a nou medicament SPIOMET perquè no existeix.

Atès que el text és ambigu, no està clar si l'enfocament regulador basat en PUMA pot ser una via elegible per productes en combinació. Tampoc si aquesta legislació inclou medicaments de combinacions de dosis fixes que no provenen estrictament d'un producte equivalent aprovat fora de patent, però sí que els components individuals o en combinació almenys de dos dels tres components, com és MET+PIO (Competact®, *Takeda Pharmaceuticals*), sí que tinguin el seu producte equivalent aprovat.

Això és el que posa en dubte l'aplicabilitat de la legislació PUMA en el desenvolupament del projecte plantejat.

Medicaments de combinacions de dosis fixes (FDC)

La definició de FDC (*Fixed-Dose Combination product*) a l'article 10b de la Directiva 2001/83/EC es descriu a la **Taula 45**. La guia sobre el desenvolupament clínic pels medicaments de FDC ha estat en fase de consulta pública des de 2015 i recentment a 2017 ha entrat en vigor la definitiva. En conseqüència, les dues s'han consultat determinar els requeriments (EMA/CHMP/281825/2015, 2015)(EMA/CHMP/158268/2017, 2017). L'autorització de comercialització de productes de FDC generalment requereix la justificació de 4 conceptes importants:

- **El racional farmacològic i mèdic de la combinació:** L'elecció de cada principi actiu en la combinació proposat en la indicació ha d'estar justificat, basat en principis terapèutics vàlids i ha de tenir en compte el mecanisme d'acció.
- **La contribució de cada component a l'efecte terapèutic:** cada principi actiu ha de demostrar el seu efecte terapèutic a la combinació proposada.
- El **balanç risc-benefici** ha de ser positiu
- **La rellevància de l'evidència que suporta la base** de la sol·licitud.

Pel registre, aplicarien les següents consideracions:

Procediment d'avaluació: són possibles tots els procediments d'avaluació (centralitzat, descentralitzats, nacionals i reconeixement mutu), segons correspongui. Tanmateix, a diferència amb la base legal PUMA, no s'inclou l'accés automàtic al procediment centralitzat. Tot i que es pot fer una sol·licitud d'elegibilitat d'aquest procediment.

Contingut del dossier: és possible un dossier complet o mixt (estudis i bibliografia). És possible, per tant, referir-se als dossiers originals dels tres principis actius que s'utilitzen individualment (NtA Volume 2A, 2017).

RESULTATS

Requisits del PIP: els productes de FDC no estan exempts dels requisits d'un PIP acordat.

Exclusivitat: els productes de FDC gaudeixen del període de protecció estàndard de 8+2 anys d'exclusivitat de dades i mercat respectivament. A més, pel compliment del Reglament pediàtric sota un PIP, s'atorga una extensió de 6 mesos del CPP si existeix una patent pel producte "patent general" o "patent bàsica".

Aspectes generals de productes de FDC: la indicació reivindicada ha de ser una entitat patològica reconeguda i els principis actius d'una FDC han d'actuar per diferents mecanismes per evitar potenciar-se i augmentar així el risc de sobre-dosificació o problemes de seguretat. Hi ha requisits generals que els estudis clínics confirmatoris per demostrar l'eficàcia estiguin dissenyats com a comparacions de grups paral·lels en què la FDC es compara amb els seus components individuals, també es pot presentar un anàlisi bibliogràfic ben fonamentat en suport de la seguretat quan la FDC es correspon amb components individuals que ja es troben en ús. Tot i que siguin productes coneguts i amb amplia experiència prèvia no sempre estan exempts els estudis per determinar la dosi i la posologia.

Escenari terapèutic: la nova guia de FDC, fa èmfasi en la definició de l'escenari terapèutic que es proposa pel producte FDC. En conseqüència és un punt que s'ha d'indicar clarament en qualsevol sol·licitud (EMA/CHMP/158268/2017, 2017), ja que en funció de l'escenari que apliqui pel producte els requeriments d'estudis clínics per registre poder variar lleugerament. Els escenaris terapèutics de la guia són:

- "Tractament addicional" de pacients que no responen suficientment a una teràpia existent amb un o més components individuals ;
- "Tractament de substitució" en pacients adequadament controlats amb dos o més components individuals usats en combinació;
- "Teràpia de combinació inicial" per als pacients que no han rebut cap dels components prèviament i es proposa començar el tractament ja amb la combinació.

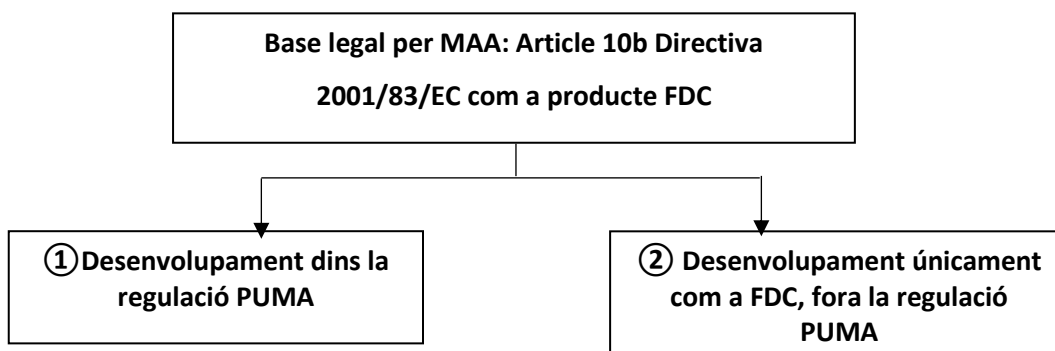
El nou medicament SPIOMET, es podria considerar com un "tractament de combinació inicial" segons la guia FDC, ja que es pretén tractar immediatament amb SPIOMET després del diagnòstic de les pacients amb PCOS. Així doncs, SPIOMET no està destinat a ser tractament addicional a altres teràpies o substituir l'ús de components individuals.

La guia FDC indica també que en casos que es pretengui obtenir algunes de les dades clíniques que estableixen la contribució de cada substància activa i el benefici-risc d' estudis previs amb l'ús combinat dels components individuals, es demana la demostració de farmacocinètica similar (generalment a través de la demostració de bioequivalència) del medicament de FDC versus la co-administració dels components individuals. Això és per satisfer el quart requisit bàsic d'una MAA per a medicaments de FDC.

Estratègia reguladora a EU

Independentment de l'estratègia reguladora, la **base legal** per la MAA que encaixa més amb al producte FDC (SPIOMET) a EU és l'**article 10b de la Directiva 2001/83/EC**, com un producte FDC. Ja que com s'ha comentat el programa PUMA no és una base legal per a una MAA per sí sola.

Ara bé, després de la revisió de les diferents guies, es dibuixen **dos possibles enfocaments per a l'estratègia reguladora del producte SPIOMET**:



La comparativa dels dos enfocaments es resumeixen a continuació a la **Taula 46** L'elecció d'una estratègia o altra depèn de si la legislació PUMA pot aplicar o no pel producte FDC SPIOMET, tal com s'ha indicat anteriorment.

Taula 46. Comparativa dels dos enfocaments en l'estratègia reguladora pel projecte a EU.

	① FDC+PUMA	② FDC sol
Accés a procés registre centralitzat	Automàtic, si es sol·licita	Probable, per productes amb indicacions pediàtriques
Exclusivitat i extensió del CPP	8+2 anys NO extensió 6mesos ^a	8+2 anys Extensió 6 mesos ^b
Necessitat de PIP	Sí	Sí
Possibilitat de desenvolupament en adults	No	Sí
Reduccions de taxes per MAA	Sí, parcial pel la MAA i el primer any post-comercialització	No
Taxes d'assessorament científic	Per projectes exclusivament pediàtrics gratuïts	Per projectes exclusivament pediàtrics gratuïts.
Estudis preclínics necessaris	Possibilitat d'utilitzar dades existents dels estudis de	Possibilitat d'utilitzar dades existents dels estudis de

RESULTATS

	① FDC+PUMA	② FDC sol
	components individuals, si s'accepta la proposta.	components individuals, si s'accepta la proposta.
Estudis clínics necessaris	Estudis de Biodisponibilitat comparada; estudis d'eficàcia confirmatoris	Estudis de Biodisponibilitat comparada; estudis d'eficàcia confirmatoris

Conceptes equivalents ambdues estratègies (en groc). Conceptes que afavoreixen una estratègia (en verd).

Conceptes que desfavoreixen una estratègia (en vermell)

^a CCP no rellevant perquè en el Reglament PUMA la patent de qualsevol producte està expirada

^b Només en cas d'existència d'una patent

Com es pot observar a la taula anterior, hi ha poques diferències entre les dues aproximacions, principalment perquè qualsevol desenvolupament que considera població pediàtrica, automàticament té certs avantatges i incentius. La principal diferència entre les dues aproximacions és la limitació del desenvolupament del producte en població adulta si s'opta per la via ① FDC+PUMA (marcat en vermell a la **Taula 46**), ja que el desenvolupament exclusivament en pediatria és el principal requisit de la legislació. Una altra diferència rellevant és la protecció de mercat (a través de l'extensió de 6 mesos del CPP que s'atorga pel desenvolupament d'estudis sota un PIP), ja que la via ② FDC permet l'extensió de 6 mesos del CPP, en cas d'existència d'una patent, mentre que en la via ① FDC+PUMA el requisit principal de la legislació PUMA és que la patent del producte en adults hagi expirat i per tant no és possible cap extensió del CPP encara que es facin estudis sota un PIP.

L'elecció d'un enfocament o altre per tant depèn de si les reduccions de taxes al llarg del desenvolupament que ofereix la via ① FDC+PUMA són prou importants per passar per sobre la limitació de desenvolupament en adults i la reducció potencial del període de protecció de mercat que té aquesta via.

Després d'analitzar-ho i en base a tot el comentat anteriorment, s'acaba seleccionant l'estratègia de la via ② Desenvolupament únicament com a FDC, fora el Reglament PUMA pels següents motius:

- La possibilitat de desenvolupar el producte també en dones adultes, sense limitar-lo a adolescents, per optar així a un mercat potencial més gran.
- La possibilitat d'ampliar la protecció de mercat en 6 mesos pel compliment del PIP, en cas que del producte acabi tenint una patent.

Pla d'investigació pediàtrica (PIP)

Com a resultat de l'avaluació del Reglament pediàtric (Reglament 1901/2006/EC) es detecta que és necessari dur a terme de forma proactiva un PIP amb el comitè pediàtric de la EMA per la futura autorització del producte SPIOMET a Europa, ja que el desenvolupament del projecte plantejat inclou en qualsevol dels escenaris població adolescent (<18 anys).

Des de 2006 el Reglament pediàtric introdueix el requisit de dur a terme estudis en població pediàtrica, en els casos que apliqui, d'acord amb un PIP acordat amb la EMA per qualsevol nou medicament en desenvolupament o medicaments ja autoritzats pels quals es busqui una nova indicació, nova via d'administració o nova fórmula farmacèutica. La introducció del PIP en el marc legal referent als medicaments per a l'ús humà té com a finalitat garantir que el desenvolupament de medicaments que puguin ser utilitzats potencialment per a la població pediàtrica esdevingui una part integral del desenvolupament de medicaments incorporats al programa de desenvolupament per a adults.

Segons l'article 16, el termini de presentació hauria de ser posterior als estudis en voluntaris sans o de PK, que podria coincidir amb l'inici dels estudis de tolerabilitat o de Fase II en adults (PoC). En qualsevol cas, no pot ser després de l'inici d'estudis clínics pivotals o confirmatoris (Fase III) (EMA Q&A/PIP, 2018).

Per confirmar certs aspectes del Reglament del PIP en el context del projecte plantejat per SPIOMET es porta a terme una consulta al comitè pediàtric de la EMA sobre el contingut dels estudis clínics del PIP i la temporalitat per l'inici del procediment PIP. A continuació es resumeixen les consultes i respostes obtingudes (**Taula 47**).

RESULTATS

Taula 47. Preguntes i respostes recollides al comitè pediàtric de la EMA sobre el PIP en el context del projecte

Preguntes	Resposta del comitè pediàtric de la EMA
<p>1- <u>Temporalitat PIP:</u> Seria possible iniciar estudis clínics no confirmatoris en població mixta (adolescents/adults) sense que s'hagi presentat el PIP?</p> <p>Racional:</p> <ul style="list-style-type: none"> - El PIP normalment s'ha de presentar després de la Fase I (PK), però en aquest cas ja hi ha un desenvolupament extens realitzat en estudis pilot tan en adolescents com en adultes - Legalment és acceptat fer estudis en població pediàtrica sense un PIP. - Si es requereixen estudis de Prova de Concepte (PoC), es voldria procedir el més aviat possible per generar l'evidència per evitar retards en el desenvolupament global del projecte 	<p><i>Resposta 1:</i></p> <p><i>"La proposta és presentar el PIP abans que s'iniciï un estudi de Fase II o PoC per complir amb el Reglament pediàtric. "</i></p>
<p>2- <u>Contingut PIP:</u> Si es fessin més d'un estudi en el pla de desenvolupament clínic en població mixta i el PIP s'inicia just abans dels estudis confirmatoris (Fase III), seria possible incloure l'estudi Fase III com l'únic estudi pel compliment del PIP?</p>	<p><i>Resposta 2:</i></p> <p><i>"Això podria ser acceptable si no s'inclouen adolescents en cap altre estudi. En cas que s'incloguin adolescents, aquests estudis haurien de formar part del PIP siguin confirmatoris o no".</i></p>

Les consideracions més rellevants per tenir en compte pel PIP del projecte són:

- En un pla de desenvolupament on es consideri incloure en el desenvolupament clínic població adolescent i adulta, és recomanat, però no obligatori, iniciar el procediment PIP abans de fer qualsevol estudi clínic que inclogui adolescents.
- No tota la població pediàtrica és susceptible de patir PCOS. Només la poden desenvolupar noies adolescents en edat post-menarquia. Per tant en aquest projecte no aplicarien les categories d'edat estàndards de la ICH E11 (CPMP/ICH/2711/99, 2001). A més, el diagnòstic de PCOS en adolescents ha de ser com a mínim 2 anys després de la menarquia. En conseqüència, s'haurà de sol·licitar una exempció per la

RESULTATS

indicació PCOS de SPIOMET en noies joves en edat pre-menarquia i noies per sota els 18 anys.

- La PIO és una molècula que actualment té concedida una exempció de PIP per alertes de seguretat en la indicació de DT2. Tot i que això no impedeix el desenvolupament de nous productes amb aquesta substància per noves indicacions, pot suposar una preocupació addicional pel comitè pediàtric en el PIP, i podria implicar una justificació addicional del nivell de dosi i la seguretat.
- Les formulacions plantejades en el PIP han de tenir en compte consideracions especials per població pediàtrica que permetin una dosificació del medicament a administrar segura i precisa, com són per exemple: assegurar que la mida de formulacions sòlides orals sigui adequada per la població, selecció de components adequada evitant excipients potencialment tòxics o no aptes per a nens segons la Guia sobre el desenvolupament farmacèutic de medicaments pediatria (EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2, 2013).

4.2.2 Estats Units (EUA)

Per la identificació del marc legal aplicable al nou medicament SPIOMET per la nova indicació PCOS, s'ha revisat la llei aplicable als EUA per aquest tipus de producte, tenint el compte les consideracions rellevants que envolten el producte esmentades a l'inici d'aquest apartat. Els resultats obtinguts de la revisió es detallen a continuació.

Base legal per MAA

Als EUA, la llei que habilita la FDA pel Reglament dels medicaments és la llei Federal d'Aliments, Medicaments i Cosmètics (FFDCA- *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*). La FDA codifica la FFDCA i les esmenes corresponents en el Codi Federal de Normatives (CFR-*Code of Federal Regulations*), sota la secció 21, on explica en detall com les lleis del FFDCA s'han de implementar.

Els requeriments per una MAA o NDA, com s'hi refereixen als EUA, es mencionen a **la FFDCA § 505**. Es defineixen en concret dos tipus de sol·licituds, conegudes com la sol·licitud 505(b)(1) i 505(b)(2):

- **Sol·licitud 505(b)(1)**: implica un dossier complet on s'inclouen informes sencers dels estudis rellevants. I en aquest cas tots els estudis han estat realitzats per la companyia sol·licitant, o s'han obtingut uns drets per incloure estudis determinats.
- **Sol·licitud 505(b)(2)**: en aquest cas, els estudis i requeriments pel dossier són els mateixos que en la secció 505 (b)(1) , però no tots els estudis han estat realitzats pel

RESULTATS

sol·licitant ni tampoc s'ha obtingut un dret específic per incloure'ls, de manera que el sol·licitant en aquest cas no és propietari de totes les dades. Aquesta sol·licitud és rellevant per principis actius, o productes amb noves formules o indicacions, incloent medicaments de FDC. Permet incloure informació (informes complerts) de literatura publicada i/o de veredictes de seguretat i eficàcia emesos per la FDA de medicaments ja aprovats. Aquest marc legal per la sol·licitud no permet incloure informacions d'altres agències que no siguin la FDA.

En base a tot l'anterior, el tipus de sol·licitud que es considera aplicable com a base legal pel nou medicament de FDC SPIOMET és la **Sol·licitud 505(b)(2)**, també incorporada a la normativa de la **FDA 21 CFR § 314.54**, (FDA (CDER), 1999), pels següents motius:

- Els tres principis actius estan fora de patent i han estat prèviament aprovats;
- Les dades clíniques de seguretat es preveu que es recolzin, entre d'altres, amb dades clíniques publicades pels tres principis actius;
- La secció de preclínica del futur dossier es pretén construir amb les dades existents generades pels tres principis actius sense necessitat de repetir-les; i
- A més, es la base legal més equivalent a la base de l'article 10b de la Directiva 2001/83/EC sota la qual es presenten de sol·licituds europees híbrides.

Les consideracions rellevants extretes de la base legal sol·licituds 505 (b)(2), que aplicarien en el marc del projecte:

- *Estudis pont:* Per qualsevol dada d'un producte ja autoritzat que es vulgui incloure com a suport d'estudis pel dossier, el sol·licitant ha demostrar mitjançant un estudis pont la idoneïtat científica d'aquesta dependència, és a dir demostrar que el producte pel qual es sol·licita l'autorització és científicament rellevant al(s) producte(s) al(s) qual(s) es fa referència. Com es preveu fer referència creuada a dades de seguretat dels principis actius individuals es possible que apliqui la necessitat d'un estudi pont de biodisponibilitat comparada (BA) o bioequivalència
- *Exclusivitat:* La normativa preveu atorgar, per si mateixa, un període d'exclusivitat de 3 anys, sempre i quan el sol·licitant hagi portat a terme una o més investigacions clíniques, a part dels estudis de BA o bioequivalència (detallat en la secció **21 CFR 314.108 (b)**)

RESULTATS

Normativa aplicable per la definició de medicaments de FDC

En la cerca de definicions aplicables per medicaments de FDC s'extreuen dues normatives que defineixen productes en combinació, es detallen a la taula següent (**Taula 48**):

Taula 48. Normatives de la FDA referents a combinacions de productes i/o fàrmacs

Normativa	Definició
21 CFR §300.50 Medicaments amb recepta de combinació de dosis fixa per a humans^a	S'aplica a "dos o mes principis actius es poden combinar en una única forma farmacèutica quan cada un dels components que la integren tenen una contribució als efectes reivindicats i, la dosificació de cada component (quantitat, freqüència, duració) és tal que la combinació és segura i eficaç per a una població diana significativa que requereix el tractament concurrent que es defineix a l'etiqueta del medicament".
21 CFR §3.2 (e) Producte combinat	S'aplica a "Dos o més components regulats, és a dir, fàrmacs/dispositius, biològics/dispositius, fàrmacs/biològics o fàrmacs/dispositius/biològics, físicament, químicament combinats o produïts com una sola entitat".

^aA final de 2015, la FDA va emetre una proposta de revisió de normativa sobre medicaments de FDC amb prescripció actual (21 CFR §300.50) per aplicar la normativa tant a medicaments FDC de prescripció com no prescripció i medicaments co-empaquetats (FDA-2015-N-1260, 2015). L'objectiu d'aquesta revisió és harmonitzar els requisits per aquest tipus de productes amb prescripció i sense, doncs fins ara s'havien contemplat per separat.

Com es pot extreure de la taula anterior (**Taula 48**), la definició que en caixa més bé pel producte SPIOMET (un medicament de FDC) és la de la normativa **21CFR §300.50**, que es refereix específicament a productes de FDC que impliquen la combinació de dos o més principis actius, al contrari de la definició de la **21 CFR §3.2 (e)** que es refereix a combinacions heterogènies de productes, i no inclou combinacions fàrmac-fàrmac. Hi ha publicada una proposta de revisió de la normativa **21 CFR §300.50**, no vigent encara, que s'haurà de contemplar en el marc del projecte (FDA-2015-N-1260, 2015).

A més, s'han revisat diverses guies per la indústria rellevants pel desenvolupament de productes de FDC als EUA, que es detallen a continuació amb anotacions referents a la seva aplicabilitat per aquest projecte (**Taula 49**).

RESULTATS

Taula 49. Guies per la Indústria de la FDA que poden ser rellevants pel projecte de SPIOMET.

Guia i referència	Consideracions i aplicabilitat
<p>Guia per la Indústria: Avaluació de la Seguretat preclínica de combinacions de fàrmacs o biològics (FDA (CDER), 2006)</p>	<p>Aquesta guia té una secció que contempla els estudis preclínic necessaris per combinacions de fàrmacs ja comercialitzats, com es el cas de SPIOMET, i per tant aquesta secció aplica pel projecte.</p> <p>En aquesta situació la FDA contempla que en general, hi haurien suficients dades clíniques i preclíniques generades dels productes individuals per separat i que no serien necessàries noves dades preclíniques. Tot i així, es suggereix revisar si les indicacions aprovades difereixen molt de la proposada per valorar estudis addicionals potencials.</p>
<p>Guia per la Indústria: Co-desenvolupament de dos o mes nous fàrmacs en investigació per l'ús en combinació (FDA (CDER), 2013)</p>	<p>Aplica a “dos o mes nous fàrmacs per ser utilitzats en combinació per tractar una malaltia o condició que no han estat aprovats per cap indicació prèviament”. Per tant, estrictament no aplicaria perquè no estem parlant de nous fàrmacs. Malgrat això alguns conceptes de la guia podrien ser rellevants.</p>
<p>Guia per la Indústria: Biodisponibilitat i Bioequivalència per productes administrats via Oral- Consideracions generals (FDA (CDER), 2014)</p>	<p>Com marca la normativa aplicable a sol·licituds 505 (b)(2), quan es volen utilitzar dades d'altres estudis per donar suport a seccions del dossier (p.e preclínica) s'ha de fer estudis pont per demostrar la idoneïtat de la referència creuada, i per tant en el marc del projecte SPIOMET poden aplicar estudis pont de biodisponibilitat comparada.</p>

En aquest cas, els requeriments de la normativa **21CFR §300.50** per un nou medicament de FDC de components coneguts coincideixen amb els extrets de la EMA, i passen per:

- Demostrar que **la contribució de cada principi actiu de la combinació en l'efecte terapèutic** reivindicat, millora la seguretat o eficàcia d'un principi actiu, o minimitza l'abús potencial d'un principi actiu i;
- La dosi de cada principi actiu és tal que la **combinació és segura i eficaç i proporciona un racional per la teràpia simultània.**

La mateixa guia proposa diverses opcions per complir aquests requeriments, i inclouen per exemple estudis clínics controlats que mostrin contribució de cada principi actiu en l'efecte reivindicat i/o en algun paràmetre farmacològic o biomarcador que sigui predictiu de l'efecte terapèutic. Altres opcions inclouen dades *in vitro*, dades en models animals, etc. Per la demostració de la combinació és més efectiva que els components individuals la FDA recomana l'ús d'un estudi factorial. Quan això no és possible, la FDA diu que es poden emprar

RESULTATS

diferents enfocaments per demostrar la contribució dels components individuals a l'efecte de la combinació identificant una població específica on es pugui demostrar l'efecte additiu de cada component .

Legislació pediàtrica

Igual que passa a EU, als EUA, hi ha també una legislació pediàtrica específica que aplica a qualsevol nova MAA que inclogui població pediàtrica (<18anys), i per tant s'ha de considerar pel projecte de SPIOMET. Aquesta llei està codificada en el **21 USC § 355a-Estudis pediàtrics per medicaments**. Com en el PIP, aquesta llei estableix el requeriment de dur a terme estudis pediàtrics per qualsevol nova MAA independentment de si el nou medicament va adreçat a població pediàtrica o no.

En concret hi ha dues legislacions amb requeriments i aplicabilitats diferenciades. A la següent **Taula 50** es resumeixen les principals característiques i a sota es detallen aspectes i consideracions d'aplicabilitat en el marc del projecte de les dues legislacions.

RESULTATS

Taula 50. Resum de la revisió de la legislació pediàtrica a EUA.

	Llei pel desenvolupament adequat de medicaments per a població pediàtrica (BPCA- <i>Best Pharmaceuticals for Children Act</i>)(BPCA, 2002)	Llei d'Equitat de la Recerca Pediàtrica (PREA- <i>Pediatric Research Equity Act</i>) (PREA, 2003)
Requeriment legal	Opcional	Obligatòria (a excepció de medicaments orfes)
Incentius	Extensió 6 mesos addicionals de exclusivitat de mercat	No
Instruments pel procediment	<ul style="list-style-type: none"> • Sol·licitud de propostes d'estudis pediàtrics (PPSR- <i>Proposed Pediatric Study Request</i>) • Sol·licitud per escrit (WR- <i>Written Request</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pla d'estudis pediàtrics inicial (iPSP- <i>Initial Pediatric Study Plan</i>)
Revisors	Divisió de revisors de FDA. A excepció del WR que el revisa el comitè pediàtric (PeRC).	Divisió de revisors de FDA. El PSP el revisa el comitè pediàtric (PeRC).
Fase de desenvolupament per iniciar-los	<p>Dues possibilitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La FDA és qui fa la proposta inicial d'estudis pediàtrics en fases molt inicials del desenvolupament, durant el assessorament científic inicial (pre-IND Meeting) i emet el WR sense un PPSR previ. Això passa en casos que la FDA considera que hi ha un benefici per la salut pública significatiu • El sol·licitant proactivament fa la proposta PPSR per avaluació de la FDA i que aquesta emeti el WR. 	Generalment, al final de Fase II (on es discuteixen amb la FDA els resultats del Fase II i es prepara el pla pel Fase III confirmatori). Podria ser sol·licitat abans en casos de programes orientats per pediatria

La **BPCA és un procediment voluntari** amb uns incentius (6 mesos exclusivitat), per contra, és obligatori satisfer els requeriments **del PREA abans de la MAA** de nous medicaments que es vulguin registrar als EUA. De fet, el PREA és la normativa més equivalent al PIP a EU (FDA (CDER), 2005).

Tot i ser voluntari, es considera que el BPCA és rellevant pel projecte de SPIOMET i per tant es selecciona com a normativa pediàtrica aplicable en el pla de desenvolupament del projecte, amb l'objectiu d'optar a l'exclusivitat pediàtrica que ofereix. El racional resultant per **l'aplicabilitat del BPCA** és el següent:

RESULTATS

- Projecte amb enfocament i origen en població adolescent amb PCOS, tot i no ser exclusiu per aquesta població, els estudis preliminars de SPIOMET amb els components per separat suggereixen el seu ús potencialment segur i eficaç.
- PCOS és una síndrome greu i crònica que afecta a adolescents, particularment adolescents en edat post-menarquia.
- No hi ha tractament aprovat per aquesta síndrome i és una necessitat mèdica no coberta.
- Contribuirà a reduir el us fora de fitxa tècnica per aquesta indicació dels components individuals, especialment en adolescents.

En el **l'assessorament científic fet a la FDA al Setembre de 2017** es planteja inicialment la següent estratègia per l'abordatge dels procediments pediàtrics EUA al pla de desenvolupament (**Figura 23**) :

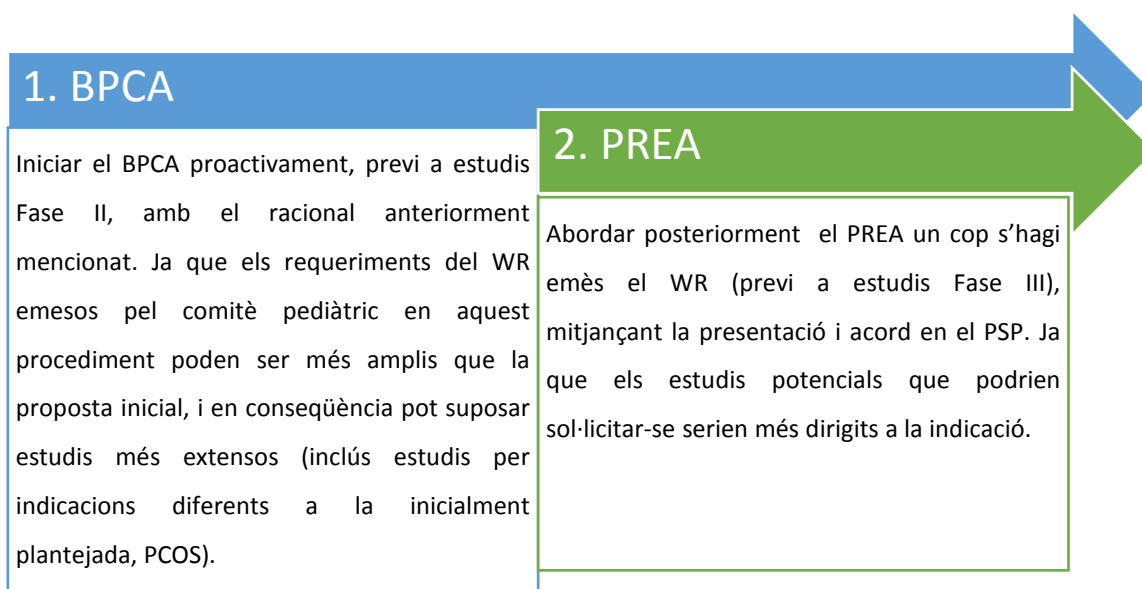


Figura 23. Estratègia reguladora plantejada inicialment a l'assessorament científic a la FDA per l'abordatge de les regulacions pediàtriques

La resposta de la FDA a aquesta consulta en l'assessorament científic canvia lleugerament l'estratègia pre-definida, doncs es considera que és prematur abordar el BPCA i proposa que en el context **del projecte de SPIOMET és més recomanable sol·licitar i rebre acord amb el iPSP** (d'acord amb el PREA obligatori) abans que fer un PSP (en el marc del BPCA). En aquest sentit, s'extreu d'aquesta consulta que la FDA vol veure més dades del projecte i plantejaments per valorar les possibilitats d'obtenir el reconeixement d'exclusivitat sol·licitat amb el BPCA en el context del projecte.

RESULTATS

4.2.3 Estratègia reguladora combinada EU i EUA

Com a resultat de l'avaluació de les bases legals i normatives aplicables al projecte SPIOMET es dibuixa l'estratègia reguladora pel pla de desenvolupament del producte (**Taula 51**).

Taula 51. Estratègia reguladora combinada EU i EUA

	EU	EUA
Base legal per MAA	Article 10b Directiva 2001/83/EC [Medicaments de combinacions de dosis fixes (FDC)]	Sol·licitud 505(b)(2) (Mixta)
Exclusivitat (protecció de dades i de mercat)	8+2 anys	3 anys ^b
Possibilitat de desenvolupament en adultes	Possible	Possible
Requeriments pediàtrics	PIP	1. PREA (obligatori) 2. BPCA (opcional)
Extensió de l'exclusivitat	PIP acordat amb EMA → +6 mesos extensió CCP ^a	BPCA+WR acordat amb FDA → +6 mesos exclusivitat de mercat
Requeriments de medicaments FDC	Evidència per demostrar contribució de cada component a l'efecte terapèutic	Evidència per demostrar contribució de cada component a l'efecte terapèutic
Estudis preclínic addicionals	Possibilitat d'utilitzar dades existents dels estudis de components individuals, si s'accepta la proposta.	Possibilitat utilitzar dades dels estudis dels components individuals contemplada en normativa
Estudis clínics necessaris	Estudis de biodisponibilitat comparada. Estudis d'eficàcia	Estudis de biodisponibilitat comparada. Estudis d'eficàcia

^a Només en cas d'existència d'una patent

^b Només si la sol·licitud de MAA mixta incorpora investigacions clíniques realitzades pel sol·licitant amb el nou medicament de FDC a part dels estudis de biodisponibilitat comparada o bioequivalència.

RESULTATS

Com a resultat d'aquesta estratègia reguladora combinada a EU i EUA s'extreu que:

- Ambdues regions, on es preveu un dossier amb dades mixtes, es necessària la demostració de la idoneïtat de les dades que s'utilitzen com a base pel suport de l'evidència clínica i preclínica i per tant es requereixen estudis **pont de biodisponibilitat comparada o bioequivalència**
- Seguint les guies que defineixen els **medicaments de FDC**, s'extreu que els **requeriments d'ambdues regions són similars**, i ambdues guies posen especial èmfasi en la demostració de la **contribució de cada component de la combinació** en l'efecte terapèutic reivindicat.
- A nivell **preclínic** les guies dels EUA contempnen ja, en la normativa de noves MAA amb dades mixtes, la possibilitat d'utilitzar **dades dels components individuals** com a suport de seguretat preclínica. En comptes, la guia de la EMA, no ho deixa tan clar i podria ser necessari algun estudi addicional.

4.3 Anàlisis i identificació d'estudis clínics necessaris

En base l'evidència clínica, les dades existents dels tres components i la base legal aplicable a cadascun dels territoris s'analitza i s'extreu el número d'estudis clínics (Fase I de seguretat i Fase II /III d'eficàcia) que es considera que seran necessaris per la MAA de SPIOMET a EU i EUA, i que per tant, hauran de formar part del desenvolupament clínic del projecte. En aquesta avaluació s'ha interactuat amb les agències reguladores del medicament per la validació de l'aproximació clínica plantejada. El resultat d'aquest anàlisis es mostra a continuació. El primer apartat tracta dels estudis de Fase I de seguretat i el segon tracta dels estudis Fase II/III.

4.3.1 Estudis Fase I de Biodisponibilitat comparada

Pel fet de plantejar un dossier mixt, amb dades existents dels principis actius individuals ja autoritzats i noves dades generades amb el nou medicament basat en una triple de combinació (SPIOMET), les bases legals aplicables en cada país coincideixen en el requeriment de demostració de la similitud del nou producte amb el producte de referència mitjançant **estudis clínics pont de biodisponibilitat comparada (BA- Bioavailability) o bioequivalència (BE) (Figura 24)**

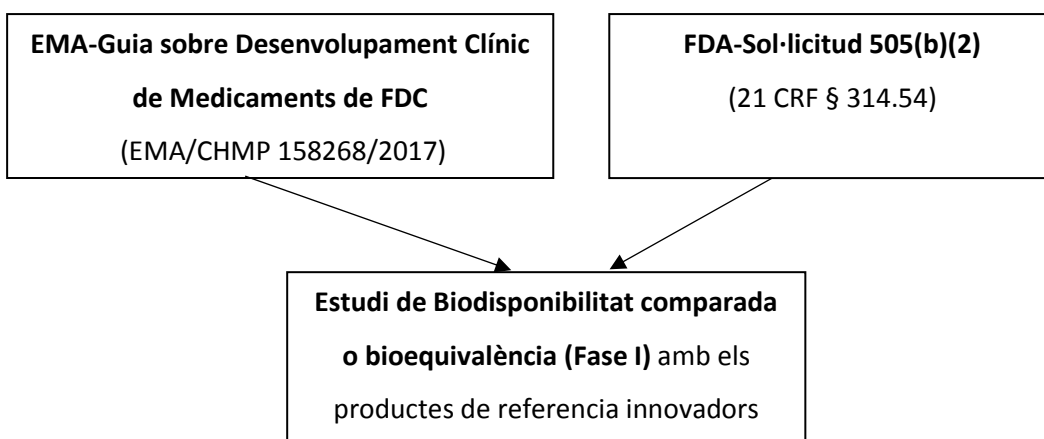


Figura 24. Necessitat de l'estudi de biodisponibilitat comparada resultant de les bases legals aplicables ambdues regions (EMA i FDA)

RESULTATS

Plantejament inicial dels estudis Fase I a la EMA i la FDA

Segons les bases legals aplicables, el plantejament fet a les agències (EMA i FDA) en relació als estudis de BA comparada del projecte SPIOMET es mostra a continuació:

- 1) **Fer un estudi clínic Fase I de BA comparada a EU** amb els productes innovadors individuals d'EU en combinació (Aldactone®- SPI; Actos®-PIO; Dianben®-MET) front la FDC SPIOMET que fos vàlid tant per EU com pels EUA (**Taula 52**)
- 2) **Fer un estudi *in vitro* de dissolució** per comparar i demostrar que la dissolució dels productes de referència a EUA són similars als productes de referència de EU a tres pH's diferents (**Taula 53**).

Taula 52. Resum del disseny de l'estudi clínic Fase I de BA comparada plantejat a la EMA i la FDA

Disseny	De dosis única, creuat, aleatoritzat, obert, dos períodes, dos tractaments
Centres	Un únic centre
Fase	Fase I de Biodisponibilitat comparada
Població d'estudi	Dones voluntàries sanes Grandària de mostra (N): calculada per tenir suficient poder estadístic. Es defineix en base la variabilitat intraindividual dels principis actius en estudis de BA pilot.
Tractaments	PROVA: 1 comprimit recobert de SPIOMET (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg) amb aliments. REFERÈNCIA: Productes individuals d'EU co-administrats (2 comprimets Aldactone® 25g, 1 comprimit Actos®15mg, 1 comprimit Dianben® 850mg) amb aliments.
Duració	1 administració en cada un dels dos períodes, separats l'un de l'altre per una fase de rentat mínima de 7 dies
Objectiu primari	Avaluar la biodisponibilitat comparada (en magnitud - AUC_0^t - i en velocitat - C_{max} -) dels dos tractaments (PROVA versus REFERÈNCIA) en dones sanes amb aliments
Objectius secundaris	Avaluar la seguretat i tolerabilitat dels productes així com altres paràmetres farmacocinètics.
Punts d'extracció mostra (23)	Extraccions de sang: basal (pre-administració), [+0,5h], [+1h], [+1,3h], [+1,6h], [+2h], [+2,3h], [+2,6h], [+3h], [+3,3h], [+3,6h], [+4h], [+4,3h], [+4,6h], [+5h], [+5,5h], [+6h], [+7h], [+8h], [+9h], [+12h], [+24h], [+48h].
Criteri per avaluació de biodisponibilitat comparada	Interval de confiança del 90% del ràtio dels tractaments Prova i Referència dins de l'interval d'acceptació de 80,00 a 125,00%.

AUC_0^t : Àrea sota la corba de concentracions plasmàtiques de 0 al temps t; C_{max} : Concentració màxima en plasma.

RESULTATS

Taula 53. Resum dels protocols per l'estudi *in vitro* de dissolució comparatiu plantejats a la EMA i la FDA.

	Productes de referència EU	Productes de referència EUA	Test de dissolució	Referències
SPI	Aldactone® 25mg	Aldactone® 25 mg (NDA #012151)	pH 0,1 N HCl	(USPharmacopeia, 2018d)
			pH 4,5	(EMA-CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **, 2010)
			pH 6,8	
PIO	Actos® 15mg	Actos® 15mg (NDA 021073)	pH 2,0	(USPharmacopeia, 2018c)
			pH 4,5	(EMA-CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **, 2010)
			pH 6,8	
MET	Dianben® 850mg	Glucophage® 850mg (NDA #020357)	pH 2,5	(USPharmacopeia, 2018b)
			pH 4,5	(EMA-CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **, 2010)
			pH 6,8	

En aquesta estratègia es planteja substituir l'estudi clínic de BA (Fase I) amb els productes de referència dels EUA per la combinació d'un estudi clínic Fase I de BA comparada fet amb els productes de EU i un estudi *in vitro* de dissolució que demostrï la similitud dels productes de referència a EUA front els de EU de manera que es cobreixen les finalitats plantejades de les dues regions, sense necessitat de dur a terme dos estudis clínics Fase I, un a cada regió. A més de buscar l'acceptabilitat del disseny de l'estudi Fase I de BA comparada plantejat per EU.

El racional que acompanya aquest plantejament és el següent:

- SPIOMET no està dissenyat per reproduir el perfil de PK dels productes individuals per si mateix, sinó per aconseguir la mateixa exposició relativa (BA) que garanteixi la seva seguretat i eficàcia i que permeti extrapolar dades dels estudis previs.
- SPIOMET no ha de demostrar bioequivalència als productes de referència autoritzats perquè no pretén ser un producte genèric dels individuals, doncs es busca una nova indicació amb la combinació triple dels principis actius.
- No s'estudiarà l'efecte del menjar en la PK de SPIOMET amb estudis de BA amb aliments i amb dejú, perquè segons les guies d'ambdós territoris, es recomana i és justificat realitzar només l'estudi amb aliments:
 - Segons la guia de la EMA (EMA- CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **, 2010), la BA comparada s'ha de dur a terme amb el producte administrat amb aliments quan la recomanació en la fitxa tècnica del(s) producte(s) de referència recomana que s'ha d'administrar amb aliments → Com s'observa a la **Taula 54** MET I SPI s'han d'administrar amb aliments i per tant es justifica fer l'estudi de BA amb aliments.

RESULTATS

- Segons FDA (FDA (CDER), 2014), la BA sempre s'ha de dur en condicions de dejuni excepte quan es preveuen problemes de tolerància en dejú amb alguns dels productes → Com s'observa a la **Taula 54** l'administració de MET+PIO es recomana amb aliments per problemes gastrointestinals de la MET i per tant es justifica fer l'estudi de BA només amb aliments.

Taula 54. Recomanacions sobre l'administració amb aliments a les Fitxes Tècniques dels productes de referència individuals

Països ^a	MET (Dianben [®] o Glucophage [®])	SPI (Aldactone [®])	PIO (Actos [®])	MET+PIO (Competact [®])
Espanya	Amb aliments	-	Amb o sense aliments ^b	Amb aliments, en dejú pot donar problemes gastrointestinals ^b
Regne Unit	Amb aliments	Amb aliments		
Canadà	Amb aliments, en dejú pot donar problemes gastrointestinals	Amb aliments	Amb o sense aliments	-
EUA	Amb aliments	-	Amb o sense aliments	Amb aliments, en dejú pot donar problemes gastrointestinals

^a Derivat de bases de dades de medicaments aprovats de les diferents agències: Espanya– AEMPS, Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitari (www.aemps.gob.es); Regne Unit– MHRA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (<http://www.mhra.gov.uk>); Canadà– *Health Canada* (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/>); EUA- FDA (<https://www.accessdata.fda.gov>)

^b La Pio (Actos[®]) va ser aprovada pel procediment centralitzat i, per tant, té una fitxa tècnica homogenia.

Resultat de la consulta sobre els estudis clínics Fase I

L'aproximació plantejada no sembla suficient i la FDA no accepta aprofitar l'estudi *in vivo* de BA d'EU junt amb l'estudi *in vitro* de dissolució com a estratègia per fer el pont de les dades dels components individuals i exposa que seran necessaris estudis de BA comparada als EUA, com a mínim un, utilitzant els productes de referència dels EUA.

Per tant és necessari considerar en el pla de desenvolupament clínic de SPIOMET els **2 estudis de BA comparada resultants**, un a EU (amb els productes de referència d'EU) i un als EUA (amb els productes dels EUA) per tal de poder fer el pont de les dades preclíniques dels productes individuals autoritzats a cada regió, a més de fer el pont d'eficàcia i seguretat dels estudis clínics pilot previs amb els components individuals per EU.

A continuació es mostren les consideracions (comunes i diferencials) emeses de les agències en relació al disseny d'aquests estudis de BA (**Taula 55**).

RESULTATS

Taula 55. Resum del resultat de les consideracions de la EMA i la FDA en relació al disseny dels estudis clínics de Fase I (BA) pel projecte SPIOMET.

	EMA (EU)	FDA (EUA)
Estudi de BA comparada	Acceptat, no és un producte genèric, no necessita estrictament BE	
Criteri per avaluació de BA	Només aplica el límit superior de l'interval de confiança del 90% del ràtio dels tractaments Prova i Referència $\leq 125,00\%$. No és necessari aplicar el límit inferior del 80%	
Població	Dones voluntàries sanes	
Grandària de mostra	Amb poder suficient per detectar que AUC_0^t i C_{max} dels tres principis actius són significativament inferiors o iguals als productes de referència	
Tractament Prova	SPIOMET (amb la formulació definitiva a ser comercialitzada)	
Tractament de Referència	Acceptat. Productes d'EU	No acceptat, necessari productes dels EUA.
Grups	2 grups acceptat. <ul style="list-style-type: none"> • PROVA: SPIOMET • REFERÈNCIA: Co-administració Aldactone®25mg x2, Actos®15mg, Dianben® 850mg 	Necessaris 4 grups , els productes de referència s'han d'administrar en grups independents, sinó hi ha dades que demostrin que no hi ha interaccions en la co-administració dels tres productes de referència dels EUA. <ul style="list-style-type: none"> • TEST: SPIOMET • REFERÈNCIA 1: Aldactone®25mg x2 • REFERÈNCIA 2: Actos® 15mg • REFERÈNCIA 3: Glucophage® 850mg
Administració amb aliments	Acceptat només fer estudi amb aliments	Podria ser necessari estudiar efecte dels aliments a la PK del medicament. Recomanen estudi en dejú i amb aliments
Interaccions entre fàrmacs	Necessari estudiar la interacció entre els 3 fàrmacs (SPI, PIO, MET).	

Respostes d'ambdues agències comunes (1 sola columna) i diferenciades (en dos columnes)

4.3.2 Estudis Fase II/III

Cerca i revisió d'estudis clínics publicats de l'ús dels components de SPIOMET per PCOS

En l'avaluació dels estudis clínics d'eficàcia i seguretat necessaris per completar el desenvolupament clínic de SPIOMET s'ha dut a terme una extensiva revisió de l'evidència clínica ja disponible a la literatura sobre l'ús dels components de SPIOMET per PCOS que podria servir per donar suport al racional de la triple combinació SPIOMET.

Els resultats de l'evidència clínica seleccionada com a evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET es mostren a **ANNEX 3**, que inclou les següents taules:

- A la taula 1 (**de l'ANNEX 3**) es recullen agrupats els estudis que usen els components de SPIOMET tant en monoteràpia com combinacions dobles i/o triples. Per cada estudi s'indica la referència, el disseny, els grups i dosificació, duració, població i l'efecte observat en les variables d'avaluació rellevants per PCOS. Els estudis compilats inclouen els estudis realitzats pels investigadors Dra. Lourdes Ibáñez de l'Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (HSJD) en col·laboració amb Prof. Francis de Zegher de la Universitat de Leuven, Bèlgica (KU Leuven) (codificats amb la següent codi: HSJD/KU Leuven), així com estudis d'altres investigadors publicats a la literatura. En tots ells les combinacions dobles i/o triples han estat co-administrades de forma individual.
- A la taula 2 (**de l'ANNEX 3**) es recullen per separat els 11 estudis clínics realitzats per la Dra. Ibáñez i el Prof. De Zegher en les fases inicials de la investigació de la combinació on es va utilitzar FLU com a antiandrogènic en comptes de SPI. En aquests estudis, FLU es va investigar tant en monoteràpia com en combinació amb PIO/MET i/o anticonceptius orals (OC) i es va avaluar el seu efecte en el tractament PCOS.

Plantejament inicial del estudis Fase II/III a EMA i FDA

En base als requeriments de les guies de medicaments de FDC de la EMA i la FDA revisades en la secció de marc legal:

1. Per un nou medicament de FDC és necessària evidència per demostrar contribució de cada component a l'efecte terapèutic (PCOS);
2. Per gaudir dels 3 anys exclusivitat per la nova MAA als EUA s'han de dur a terme investigacions clíniques a part de les de BA/BE;
3. Per una nova indicació és necessari realitzar estudis eficàcia i seguretat confirmatoris amb el nou medicament de FDC;

i tenint en compte les evidències resultants compilades (**ANNEX 3**), es considera que:

- hi ha suficient evidència científica derivada dels estudis clínics realitzats per la Dra. Ibáñez i Prof. de Zegher i altres grups d'investigació on s'ha demostrat la **contribució de cada principi actiu de SPIOMET en l'hiperandrogenisme i el component endocrino-metabòlic que defineix la PCOS**, els quals donen suport al benefici de l'ús en combinació de SPIOMET. Satisfent així el Punt 1 dels requisits anteriors.
- l'evidència és limitada per la **confirmació de l'eficàcia i seguretat de SPIOMET per PCOS** i per tant és necessari realitzar, amb el medicament de FDC SPIOMET desenvolupat, **un estudi confirmatori de Fase III d'eficàcia i seguretat** per satisfer els Punts 2 i 3 anteriors.

De manera que es proposa realitzar **un sol estudi de Fase III confirmatori** per completar la MAA SPIOMET a EU i als EUA (**Taula 56**), el qual es sumarà al programa de desenvolupament clínic de SPIOMET ja completat amb els estudis compilats de HSJD/KU Leuven i els altres de la literatura.

Taula 56. Resum dels estudis Fase II/III proposats inicialment per completar el pla de desenvolupament clínic de SPIOMET

Estudi	Objectiu	Disseny	Població	Duració (mesos)	Grups
Fase III	Avaluar la seguretat i eficàcia de SPIOMET	Aleatoritzat, doble-cec, multicèntric A EU i EUA	Adolescents post-menarquia i adultes. 75% EU i 25% dels EUA PCOS (criteri NIH)	12 tractament 6 seguiment post-tractament	3 - SPIOMET - Placebo - Tractament estàndard (OC)

OC: anticonceptius orals

RESULTATS

Els següents punts resumeixen la justificació considerada pel plantejament d'aquest desenvolupament clínic d'eficàcia:

- El desenvolupament clínic complert compilat (**ANNEX 3**) inclou administració dels components individuals comercials per separat.
- Hi ha un gran nombre d'estudis realitzats només amb els **components individuals en monoteràpia** amb un número adequat de dones i adolescents, i en tots els casos es mostra el **benefici en alguns dels aspectes de PCOS però no en tots**. Per tant nous estudis amb els productes en monoteràpia no es consideren necessaris, i no aportarien dades científiques noves i rellevants. A més, aquests estudis s'han fet a dosis i posologies més freqüents a les proposades amb SPIOMET.
- Les taules mostren com molts estudis han **comparat l'eficàcia i seguretat de la doble combinació de dos dels principis actius**. La majoria del quals han demostrat millor eficàcia de les dobles combinacions en comparació amb la monoteràpia en alguns dels aspectes de PCOS.
- Tot i que alguns dels estudis del desenvolupament inicial s'han fet amb FLU en comptes de SPI, es considera que **els estudis amb FLU poden donar suport al racional del potencial medicament FDC SPIOMET**. Doncs, els dos han demostrat tenir una eficàcia comparable en variables d'excés androgènic om hirsutisme o nivells d'andrògens en sèrum, entre d'altres variables de PCOS i és per això que es consideren intercanviables (**Taula 57**).

Taula 57. Comparativa resultats obtinguts ens variables d'avaluació de PCOS a 12 mesos de tractament amb FLU+PIO+MET versus SP+PIO+MET en els estudis HSJD/KU Leuven 13 i 14. Canvi respecte dada basal ($\Delta 0-12$ m)

Codi estudi (referència)	HSJD/KU Leuven 13 (Díaz et al., 2012)	HSJD/KU Leuven 14 (Ibáñez, del Río, et al., 2017)
Tractament^a	FLU (62,5 mg) + PIO (7,5 mg) + MET (850mg)	SPI (50 mg) + PIO (7,5 mg) + MET (850mg)
Regularitat Menstrual (%)	53	66
Hirsutisme (% , escala F&G)	-5,7 ± 0,8	-6 ± 1
Acne (escala de Leeds)	-1,2 ± 0,2	-1,1 ± 0,2
Testosterona (nmol/L)	-22 ± 6 (ng/dL) -0,8 ± 0,2 (nmol/L) ^b	-0,6 ± 0,1
SHBG (nmol/L)	8 ± 2	6 ± 3
Adiponectina HMW (mg/L)	1 ± 2	15,6 ± 3,1
Insulina en dejú (pmol/L)	-5,9 ± 1,8 (µU/mL) -42,33 ± 12,9 (pmol/L) ^c	-33 ± 8

RESULTATS

Codi estudi (referència)	HSJD/KU Leuven 13 (Díaz et al., 2012)	HSJD/KU Leuven 14 (Ibáñez, del Río, et al., 2017)
Tractament ^a	FLU (62,5 mg) + PIO (7,5 mg) + MET (850mg)	SPI (50 mg) + PIO (7,5 mg) + MET (850mg)
Proteïna C-Reactiva (CRP) (mg/L)	-0,7 ± 0,2	-1,0 ± 0,3
Densitat òssia (g/cm ²)	-0,01 ± 0,02	0,01 ± 0,01
Massa magra (kg)#	0,6 ± 0,3	-0,2 ± 0,3
Massa greixosa (kg)#	0,6 ± 0,6	-0,1 ± 0,7
Greix visceral (cm ²)¶	-5 ± 2	-16 ± 5
Greix hepàtic (%)¶	-3,5 ± 1,1	-6 ± 1

Valors expressats com a mitjana ± error estàndard de la mitjana (SEM), a menys que s'indiqui
F&G: Ferriman-Gallwey; HMW: alt pes molecular; SHBG: globulina transportadora d'hormones sexuals.

^a En aquests estudis es van co-administrar els tractaments com a mono-components individuals

^b Factor de conversió de Testosterona ng/dL a nmol/L multiplicar per 0,0346

^c Factor de conversió de insulina µU/mL a pmol/L multiplicar per 7,175

- Els estudis realitzats amb la **triple combinació administrada individualment** han demostrat **bona seguretat, tolerància i eficàcia de SPIOMET**, incloent efectes sostinguts en el temps després del tractament.
- La majoria d'estudis publicats són comparatius amb altres actius, no amb placebo i són d'una **durada de 6 mesos**, la majoria mostren resultats d'eficàcia ja a aquest temps.
- En les evidències clíniques compilades, es mostra com s'han estudiat **dosis diferents de cada component**, la dosi final proposada de SPIOMET s'ha basat doncs en evidències clíniques de seguretat i eficàcia. Les dosis, han seguit un desenvolupament de més a menys dosis i reflecteixen l'ús de dosis baixes que actuen a través de tres vies diferents, però amb mecanismes complementaris.
- Els nivells de dosi de SPIOMET es consideren adequats per PCOS ja que (i) els estudis previs completats o en marxa suggereixen i reforçaran que hi ha beneficis en variables clíniques de PCOS als nivells proposats; (ii) dosis més elevades dels components individuals i en combinacions dobles han estat estudiades i han demostrat alguns beneficis que podrien donar suport al desenvolupament de la triple combinació; (iii) la dosi de SPIOMET (50mg SPI, 7,5mg PIO, 850mg MET, 1 comp./dia) són les mínimes dosis aprovades (o inferiors en el cas de PIO) i han demostrat tenir un bon perfil de seguretat inclús en l'ús en combinació. Probablement són més segures que les dosis elevades dels productes que s'utilitzen individualment fora de fitxa tècnica per PCOS.

RESULTATS

- El conjunt de dades dels estudis compilats es consideren suficients per fer **un sol estudi Fase III confirmatori** amb el medicament SPIOMET per la nova indicació PCOS de cara a la MAA (EMA-CPMP/EWP/2330/99, 2001)

Resultat de la consulta dels estudis Fase II/III

A continuació es mostra el resultat de les interaccions amb les agències EMA (EMA Scientific Advice, 2017b) i FDA (FDA Scientific Advice, 2017b) per l'acceptació del pla inicial proposat. S'inclou tan la resposta obtinguda (**Taula 58**), com les propostes addicionals discutides al llarg del procediment.

Taula 58. Resum de les respostes de la EMA i la FDA a la proposta del programa de desenvolupament clínic d'eficàcia (Fase II/III) per SPIOMET

	EMA (EU)	FDA (EUA)
Estudis previs com a base d'evidència pel rol dels components a la FDC i selecció de dosis (Taula 1 de l'ANNEX 3)	<ul style="list-style-type: none"> > Racional SPIOMET reconegut. > Dades de suport al racional poc robustes (estudis petits, no comparacions directes, oberts, etc.). > Dades de suport insuficients per la contribució dels components a l'efecte terapèutic. Balanç risc/benefici de PIO qüestionat. > Dades pel suport a la selecció de dosis, insuficients. Es necessitaria un estudi Dosis-Resposta (D-R) detallat. > Necessari estudi Fase II de rol de components FDC i selecció de dosis com a mínim amb els grups: MET, SPI+MET, SPIOMET 	<ul style="list-style-type: none"> > Racional SPIOMET reconegut, especialment per dones amb PCOS i resistència insulina (IR) > Dades de suport insuficients per demostrar contribució dels components a l'efecte terapèutic, sobretot per PIO. > Dades de selecció òptima de dosis (mg, freqüència, posologia) també insuficients i necessàries. > Necessari estudi Fase II de D-R que avalui les dosis mínimes eficaces de cada component, de forma individual i en combinació a la FDC (disseny factorial).
Estudis amb FLU (Taula 2 de l'ANNEX 3)	No acceptades com a suport per la MAA. Només suport pel racional de la triple FDC	
Estudi Fase III confirmatori	No acceptat un sol Fase III confirmatori, i recomanat dos estudis perquè: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nou medicament de FDC SPIOMET dirigit a nova indicació i cap dels components té aquesta indicació aprovada. ○ Necessitat de replicació de resultats científics per MAA 	

Durant la fase intermèdia del procediment d'assessorament científic, veient la **necessitat expressada per ambdues agències de demostració de Dosis-Resposta (D-R) i contribució dels components** de SPIOMET en el tractament de PCOS, s'aprofita per fer una **proposa d'un estudi clínic de Fase II** amb l'objectiu d'extreure el disseny idoni que respongui a les necessitats

RESULTATS

trobades en el projecte per les agències EMA i FDA en aquesta fase. L'estudi proposat i discutit es resumeix a la **Taula 59**. Amb aquesta proposta es pretén cobrir:

- Contribució dels components de la FDC en PCOS (específicament rol de PIO que és el component que s'havia posat més en dubte)
- Demostració d'eficàcia de SPIOMET comparat amb placebo, per tal que l'estudi permeti generar dades d'eficàcia per la nova indicació PCOS, i reduir així la necessitat de dos estudis Fase III confirmatoris.

Taula 59. Esquema del disseny de l'estudi clínic Fase II plantejat durant l'assessorament científic

Disseny	<p>Fase II principal, aleatoritzat, doble-cec, tres grups paral·lels, multicèntric</p> <p style="text-align: center;"> Primary outcome measure Versus placebo </p> <p style="text-align: center;"> Secondary outcome measures Rational for FDC </p>
Població d'estudi	<p>Adolescents post-menarquia i adultes. 100% d'EU PCOS (criteri NIH)</p>
Tractaments	<p>3 grups:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prova: SPIOMET (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg) 1 comp. /dia 12 mesos • Comparador: SPI+MET (SPI 50MG, MET 850mg) 1 comp./dia 12 mesos • Placebo. 6 mesos
Duració	<p>1 administració oral al dia durant 12 mesos – Grup SPIOMET i SPI+MET 1 administració oral al dia durant 6 mesos – Grup placebo. Després de 6 mesos, els subjectes amb placebo canviaran a SPIOMET durant els següents 6 mesos</p>
Objectiu primari	<p>Demostrar eficàcia de SPIOMET versus placebo en la millora de l'hiperandrogenisme mesurat amb la reducció de l'índex d'andrògens circulants (FAI) als 6 mesos</p>
Objectius secundaris	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar seguretat i tolerabilitat de SPIOMET • Demostrar el racional de la contribució de PIO en la FDC comparant SPIOMET versus SPI+MET en variables clíniques de PCOS i variables de risc metabòlic i cardiovascular. • Demostrar eficàcia de SPIOMET versus placebo en variables clíniques de PCOS per donar suport al desenvolupament clínic.

RESULTATS

Els comentaris obtinguts de les agències a aquesta proposta es resumeixen a continuació. Tant EMA i FDA coincideixen en suggerir que:

- Un estudi de Fase II que avalui la contribució dels components de SPIOMET **no serviria com un dels estudis confirmatoris d'eficàcia pel registre**. Hauria de donar resultats d'eficàcia versus placebo molt significatius per ser-ho.
- L'estudi hauria d'estudiar la relació D-R de SPIOMET pel tractament de PCOS, per confirmar que el règim de dosis és òptim, així com la contribució de tots els components. El **disseny proposat és acceptat però no és suficient** per donar resposta a aquestes necessitats de medicaments de FDC.
- Les variables **d'avaluació de l'estudi**, si són bioquímiques i no clíniques, haurien d'estar **validades** i per tant que es puguin relacionar amb una millora dels símptomes de PCOS.

Pla de desenvolupament clínic (estudis Fase II/III) resultant

En base al resultat obtingut de les agències es planteja a la **Taula 60** el pla de desenvolupament clínic per la MAA de SPIOMET en el tractament de PCOS que:

- sigui òptim pels dos territoris EUA i EU;
- que anticipi elements crítics que poden condicionar la viabilitat del projecte (incertesa tècnica inherent a les dosis de SPIOMET: SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg); i
- que estigui alineat amb les recomanacions recollides de les agències EMA i FDA.

Taula 60. Resum dels estudis Fase II/III dissenyats finalment per completar el pla de desenvolupament clínic de SPIOMET

Estudi	Objectiu	Disseny	Població	Duració (mesos)	Grups
Fase II (D-R)	Demostrar la dosi eficaç i el racional de la FDC SPIOMET pel tractament de PCOS	D-R, exploratori, Aleatoritzat, doble-cec, multicèntric A EU	Adolescents post-menarquia i adultes. PCOS (criteri NIH)	6 tractament 6 seguiment post-tractament	6
Fase III	Avaluar la seguretat i l'eficàcia de SPIOMET	Aleatoritzat, doble-cec, multicèntric A EU	Adolescents post-menarquia i adultes. PCOS (criteri NIH)	12 tractament 6 seguiment post-tractament	3
Fase III	Avaluar la seguretat i l'eficàcia de SPIOMET	Aleatoritzat, doble-cec, multicèntric A EUA	Adolescents post-menarquia i adultes. PCOS (criteri NIH)	12 tractament 6 seguiment post-tractament	<i>Per confirmar</i>

RESULTATS

Amb aquest pla es contempla:

- 1- Anticipar el risc de que les dosis eficaces dels components siguin diferents a les inicialment plantejades (SPI 50mg, PIO 7.5mg, MET 850mg) abans de fer estudis confirmatoris d'eficàcia.
- 2- Cobrir la necessitat de dos estudis confirmatoris pel nou medicament per la nova indicació realitzant dos estudis Fase III, un a EU i l'altre a EUA i que ambdós serveixin pel registre als dos territoris. D'aquesta manera es cobreix també la necessitat expressada per la FDA de que la població tractada al llarg del desenvolupament de SPIOMET sigui representativa de la població dels EUA (dieta, activitat física, IMC).

4.4 Variables d'avaluació per PCOS i estimacions de grandària de mostra

Pel disseny dels estudis clínics del projecte, s'ha fet una cerca i selecció de les variables d'avaluació més adients en PCOS per determinar l'eficàcia de la intervenció amb el nou medicament SPIOMET. En base a l'efecte esperat per cada variable en estudis previs amb SPIOMET (**ANNEX 3**) s'ha determinat la grandària de mostra (N) que es necessitaria per assolir diferències de superioritat estadísticament significatives en les variables de l'estudi clínic respecte placebo a 6 mesos.

A continuació es mostren els resultats de les variables estudiades, s'agrupen en tres seccions segons si són **(i) variables clíniques de PCOS**, o **(ii) bioquímiques de PCOS**, o **(iii) variables metabòliques i de factors de risc cardiovascular (CV)**. La proposta de variables es basa per una banda en la necessitat mostrada per les agències en seleccionar variables d'avaluació clíniques per avaluar l'eficàcia de SPIOMET, i per l'altra en el rol que s'espera de SPIOMET en el component més metabòlic de PCOS (variables metabòliques i de risc CV).

Com a resultat de les propostes de les variables, cal destacar l'èmfasi que han mostrat tant la FDA com la EMA en l'ús de variables clíniques per la determinació de l'eficàcia de PCOS, inclús la EMA ha fet una proposta d'ús d'una variable composta per abordar els símptomes que engloben PCOS en l'avaluació de l'eficàcia de SPIOMET, que també es descriu en aquest apartat.

4.4.1 Variables clíniques de PCOS

Hirsutisme

És un dels símptomes clínics més característics de PCOS. És una variable present en els principals criteris diagnòstics existents –i imprescindible pel diagnòstic en adolescents- i és un dels marcadors més fiables per determinar l'excés androgènic.

- *Determinació:* quantificació mitjançant escala de puntuació de Ferriman-Gallwey modificada, com a variable continua, millora respecte basal. Hi ha nou llocs anatòmics on s'avalua el pèl corporal i es dona una puntuació de 0 (sense creixement del cabell terminal excessiu) a 4 (ampli creixement del cabell terminal), amb un recompte màxim de 36. La classificació utilitzada generalment és:

8 a 15 hirsutisme lleu

16 a 25 hirsutisme moderat

>25 indica hirsutisme sever.

RESULTATS

El cicle biològic del pèl pot variar segons la zona del cos, però pel pèl facial és aproximadament de 4 a 6 mesos. I per tant l'efecte de qualsevol tractament, perquè sigui màxim, s'ha de determinar als 6 mesos (B. Fauser et al., 2012).

- *Efecte esperat a 6 mesos (respecte basal)*
 - **Grup SPIOMET (μ_1):** s'espera una reducció de **4 punts**, la qual seria clínicament rellevant pels clínics. S'ha definit en base a les diferències observades en estudis previs descrits a l'**ANNEX 3**, principalment en l'estudi més recent i que utilitza els 3 components a les mateixes dosis (Ibáñez, del Río, et al., 2017)
 - **Grup placebo (μ_2):** s'espera una reducció per efecte placebo d'**entre 0,5 -1 punts**. Definit en base les diferències observades en placebo en estudis previs descrits en **ANNEX 3**, principalment de: (Aroda et al., 2009; Moghetti et al., 2000; Naka et al., 2011)
 - **Diferència en mitjanes ($\mu_1-\mu_2$):** entre **3 - 3,5 punts**
 - **Desviació estàndard (SD):** fixada en **6,6**, basada en valors més alts observats a la literatura. Atès que és una variable clínica (més subjectiva), és més conservador considerar un valor elevat per la variabilitat que pot presentar.
- *Estimacions de grandària de mostra (N):* El càlcul dels escenaris de N s'han considerat de superioritat de tractament SPIOMET respecte placebo. La taula següent mostra els diferents escenaris considerant diferència de mitjanes entre 3-3,5 i una SD de 6,6.

Taula 61. Estimacions de N per hirsutisme amb potències del 80 i 90%

Escenaris	Potència 90%		Potència 80%	
	1	2	3	4
Nivell de significança de l'assaig (α)	0,05	0,05	0,05	0,05
Assaig unilateral (1) o bilateral (2)	2	2	2	2
Diferència de mitjanes, $\mu_1-\mu_2$	3,00	3,500	3,00	3,500
SD, σ	6,6	6,6	6,6	6,6
Grandària de l'efecte, $\delta= \mu_1-\mu_2 /\sigma$	0,455	0,530	0,455	0,530
Potència (%)	90	90	80	80
N per grup	103	76	76	56

Acne

Tot i que, junt amb l'hirsutisme, és una variable present en els principals els criteris diagnòstics de PCOS per determinar el grau d'HA clínic, el seu ús no és tan extens en la pràctica clínica, i no es considera, en la majoria de casos, un bon marcador per l'HA, sobretot en adolescents (B. Fauser et al., 2012). Es per això tot i proposar-la com una variable a mesurar per l'eficàcia de SPIOMET, es considera secundària.

- *Determinació:* No hi ha un sistema de qualificació uniforme, estandarditzat, reproduïble i únic per a la severitat de l'acne. Es pot quantificar mitjançant escales pre-definides de puntuació on es valora la millora de acne facial, millora respecte basal. L'escala proposada es basa en el sistema de classificació Leeds de tres graus, utilitzat en estudis previs de HSJD i KU Leuven amb la triple combinació, on es proposa una escala d'acne facial de tres punts: Grau 1 (=1, acne lleu), Grau 2 (=2, acne moderat) i Grau 3 (=3, acne sever) (O'Brien et al., 1998).

En general, es necessita una durada mínima de tractament de 12 setmanes per demostrar l'eficàcia d'un tractament per acne.

Es proposa determinar-la com a variable continua (millora de la puntuació mitjana respecte basal, diferència de mitjanes).

- *Efecte esperat a 6 mesos:*
 - **Grup SPIOMET (μ_1):** s'espera una reducció de **0,9-1,1 punts**, la qual seria clínicament rellevant pels clínics. S'ha definit en base a les diferències observades en estudis previs de HSJD/KU Leuven a l'**ANNEX 3**, principalment en l'estudis més recents (Ibáñez, del Río, et al., 2017).
 - **Grup placebo (μ_2):** no es disposen de dades a la literatura ni en estudis previs amb escala de puntuació Leeds. Malgrat això, s'estima que l'efecte en el grup placebo no serà 0, i per tant es considera que hi haurà un efecte placebo que reduirà la diferència de mitjanes entre SPIOMET i placebo, aquest s'ha establert que pot ser entre **0,3 -0,4 punts**.
 - **Diferència en mitjanes ($\mu_1-\mu_2$):** entre **0,5 – 0,8 punts**
 - **Desviació estàndard (SD):** fixada a **1,0**, basada en valors observats en estudis (Ibáñez, del Río, et al., 2017)(Díaz et al., 2012)(Ibáñez et al., 2011). Tot i que la variabilitat màxima observada en aquests estudis ha estat d'aproximadament 0,8 es fixa en 1 com a mesura conservadora.

RESULTATS

- *Estimacions de grandària de mostra (N):* El càlcul dels escenaris de N s'han considerat de superioritat de tractament SPIOMET respecte placebo. La taula següent mostra els diferents escenaris considerant diferència de mitjanes entre 0,5-0,8 i una SD de 1,0

Taula 62. Estimacions de N per acné amb potències del 80 i 90%

Escenaris	Potència 90%				Potència 80%			
	1	2	3	4	5	6	7	8
Nivell de significança de l'assaig (α)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Assaig unilateral (1) o bilateral (2)	2	2	2	2	2	2	2	2
Diferència de mitjanes, $\mu_1-\mu_2$	0,50	0,60	0,70	0,80	0,50	0,60	0,70	0,80
SD, σ	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Grandària de l'efecte, $\delta= \mu_1-\mu_2 /\sigma$	0,50	0,60	0,70	0,80	0,50	0,60	0,70	0,80
Potència (%)	90	90	90	90	80	80	80	80
N per grup	86	60	44	34	64	45	34	26

Irregularitat menstrual

És la variable que s'utilitza majoritàriament per determinar el grau d'oligo-anovulació (disfunció ovàrica) de PCOS. Està present en els principals criteris diagnòstics de PCOS. És per això que es selecciona com una de les principals variables clíniques per determinar eficàcia de SPIOMET. A més, és un dels dos criteris imprescindibles per fer el diagnòstic en adolescents.

- *Determinació:* Quantificació com a variable binària, determinada com la millora respecte basal percentatge de pacients que assoleixen regularitat menstrual, caracteritzada per la durada dels cicles (% pacients amb cicles regulars). La classificació proposada dels tipus de cicles segons la seva durada, seguint la pràctica clínica, és la següent:

Amenorrea: cicles de >90 dies

Oligomenorrea o cicles irregulars: cicles de >35-90 dies o < a 21 dies

Cicles regulars: cicles de 21 - 35 dies

Aquesta variable podria també quantificar-se com a variable continua (Nº de cicles/any) com s'ha observat que es fa en diversos estudis clínics. Tot i així, per la determinació de la N necessària s'ha contemplat com a variable binària, degut a que les dades de irregularitat menstrual dels estudis previs de HSJD/KULeuven estaven extretes de binària (dicotòmica)

- *Efecte esperat a 6 mesos:*
 - **Grup SPIOMET (Proporció Grup 2):** s'espera que el % de pacients amb cicles regulars augmenti **entre un 36 - 45%** respecte basal, el qual es consideraria un increment clínicament rellevant. S'ha definit en base a les diferències observades en estudis

RESULTATS

previs descrits a l'**ANNEX 3**, principalment en l'estudi més recent i que utilitza els 3 components a les mateixes dosis (Ibáñez, del Río, et al., 2017).

- **Grup placebo (Proporció Grup 1):** s'espera que el % de pacients amb cicles regulars augmenti un **10-20%** respecte basal. En els estudis previs de l' **ANNEX 3** no hi ha cap dada de referència que pugui ser indicativa de l'efecte placebo, i és per això que aquest marge s'ha estimat en base de altres referències de metanàlisis disponibles (Tang et al., 2012), junt amb les recomanacions dels investigadors clínics originadors de l'ús de SPIOMET (Dra. Ibáñez i Prof. F.de Zegher).
- *Estimacions de grandària de mostra (N):* El càlcul dels escenaris de N s'han considerat de superioritat de tractament SPIOMET respecte placebo. La taula següent mostra els diferents escenaris assumint un increment del 10-20% en placebo, i del 36-45% en SPIOMET.

Taula 63. Estimacions de N per irregularitat menstrual amb potències del 80 i 90%

Efecte esperat grup placebo	Potència 90%				Potència 80%			
	Grup 1=10%		Grup 1=20%		Grup 1=10%		Grup 1=20%	
Escenaris	1	2	3	4	5	6	7	8
Nivell de significança de l'assaig (α)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Assaig unilateral (1) o bilateral (2)	2	2	2	2	2	2	2	2
Proporció Grup 1	0,10	0,10	0,20	0,20	0,10	0,10	0,20	0,20
Proporció Grup 2	0,36	0,45	0,36	0,45	0,36	0,45	0,36	0,45
Oportunitat relativa (OR)	5,06	7,36	2,25	3,27	5,06	7,36	2,25	3,27
Potència (%)	90	90	90	90	80	80	80	80
N per grup	53	33	164	72	40	25	123	54

Taxa d'ovulació

Es tracta d'una variable que no es troba directament en els criteris diagnòstics de PCOS, tot i així totes les guies clíniques recomanen que es mesuri junt amb la irregularitat menstrual. Els cicles mensuals irregulars (> 35 dies i <21 dies) en dones adultes reflecteixen clínicament la disfunció ovàrica. Per contra, hi ha casos on la disfunció ovàrica pot estar present encara que els cicles siguin regulars, i és en aquests casos que es recomana determinar la taxa ovulació. És una variable de molta rellevància clínica per PCOS, sobretot en pacients adultes, però que no es considera principal en el desenvolupament de SPIOMET, perquè l'objectiu del tractament amb SPIOMET no és la inducció de la ovulació per buscar l'embaràs.

RESULTATS

- *Determinació:* Quantificació dels nivells de progesterona sèrics en fase luteínica del cicle menstrual. Es considera generalment un cicle anovulatori si els nivells son inferiors a 3-4ng/mL (Dumesic et al., 2015; McCartney et al., 2016).
- *Efecte esperat a 6 mesos:*
 - **Grup SPIOMET (Proporció Grup 2):** s'espera que la taxa d'ovulació respecte basal s'incrementi en un **50-60%**.
 - **Grup placebo (Proporció Grup 1):** s'espera que la taxa d'ovulació respecte basal s'incrementi en un **30%**, per efecte placebo.

Tant pel grup SPIOMET com placebo, les estimacions de l'efecte esperat no s'han extret dels estudis previs de l'**ANNEX 3**, doncs no mostren dades d'ovulació durant tractament, i és per això que per l'estimació s'han revisat metanàlisis disponibles en l'ús de PIO i MET per PCOS (Tang et al., 2012), juntament amb les recomanacions dels investigadors clínics.

- *Estimacions de grandària de mostra (N):* El càlcul dels escenaris de N s'han considerat de superioritat de tractament SPIOMET respecte placebo. La taula següent mostra els diferents escenaris assumint un increment del 30% en placebo, i del 50-60% en SPIOMET.

Taula 64. Estimacions de N per taxa d'ovulació amb potències del 80 i 90%

Escenaris	Potència 90%		Potència 80%	
	1	2	3	4
Nivell de significança de l'assaig (α)	0,05	0,05	0,05	0,05
Assaig unilateral (1) o bilateral (2)	2	2	2	2
Proporció Grup 1	0,30	0,30	0,30	0,30
Proporció Grup 2	0,50	0,60	0,50	0,60
Oportunitat relativa (OR)	2,33	3,50	2,33	3,50
Potència (%)	90	90	80	80
N per grup	134	63	103	49

4.4.2 Variables bioquímiques de PCOS

Generalment la PCOS es diagnostica per simptomatologia clínica. Poques variables bioquímiques es descriuen en els criteris diagnòstics, en concret només es contempla el HA bioquímic (nivells d'andrògens circulants com nivells de T lliure o biodisponible). S'ha seleccionat el marcador que s'ha considerat més rellevant, amb una significança clínica i amb assajos de determinació més evolucionats i precisos.

FAI

És la variable més recomanada per la determinació dels nivells de T lliure. Està aprovada com a marcador diagnòstic en les principals les definicions de PCOS per la caracterització del HA bioquímic. Tot i no estar formalment validada, s'ha correlacionat amb una millora de múltiples símptomes d'excés androgènic de PCOS, i per tant podria ser útil per determinar l'eficàcia d'una intervenció. S'utilitza molt freqüentment en estudis de PCOS de la literatura, i té l'avantatge que és una variable que es pot determinar de manera sensible i objectiva. Es selecciona com una de les variables principals per determinar eficàcia de SPIOMET en el desenvolupament clínic, encara que no sigui una variable clínica.

- *Determinació:* la T lliure es calcula a partir dels nivells de T total i la SHBG en plasma, segons la fórmula: $FAI = (T \text{ total} / SHBG) * 100$ (Vermeulen et al., 1999). La T total es determina preferiblement en fase fol·licular, i mitjançant cromatografia líquida d'alta resolució acoblada a espectrometria de masses (LC-MS/MS). Degut a la variabilitat dels assajos de T total i la fluctuació dels nivells de T al llarg de l'adolescència, no existeixen valors de referència. Els assajos més sensibles (LC-MS/MS) poden determinar valors més baixos i el límit superior de FAI podria estar entre 5-6.
- *Efecte esperat a 6 mesos:*
 - **Grup SPIOMET (μ_1):** s'espera una reducció d'entre **3-4 punts**. Aquesta millora es considera clínicament acceptable ja que s'ha correlacionat en millores en el HA clínic en estudis previs amb la triple combinació. S'ha definit en base a les diferències observades en estudis previs descrits a **l'ANNEX 3**, principalment en l'estudi més recent i que utilitza els 3 components a les mateixes dosis i determina FAI en LC-MS/MS (Ibáñez, del Río, et al., 2017)
 - **Grup placebo (μ_2):** No s'espera una reducció en el grup placebo, excepte per variacions menors o variabilitat interindividual. Al ser una variable objectiva, no s'espera que redueixi per efecte placebo, i es confirma en la literatura revisada on s'ha observat que no varia en grups sense tractament o placebo (Naka et al., 2011).

RESULTATS

- **Diferència en mitjanes ($\mu_1-\mu_2$): entre 3 - 4 punts**
- **Desviació estàndard (SD):** fixada en **6**, basada en valors observats a la literatura per aquesta variable. Per ser conservadors, s'ha seleccionat un valor de variabilitat més elevat atès que és una variable clínica (més subjectiva), és més conservador considerar un valor elevat per la variabilitat que pot presentar.
- *Estimacions de grandària de mostra (N):* El càlcul dels escenaris de N s'han considerat de superioritat de tractament SPIOMET respecte placebo. La taula següent mostra els diferents escenaris considerant diferència de mitjanes entre 3-4 i una SD de 6,0.

Taula 65. Estimacions de N per FAI amb potències del 80 i 90%

Escenaris	Potència 90%			Potència 80%		
	1	2	3	4	5	6
Nivell de significança de l'assaig (α)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Assaig unilateral (1) o bilateral (2)	2	2	2	2	2	2
Diferència de mitjanes, $\mu_1-\mu_2$	3,00	3,50	4,00	3,00	3,50	4,00
SD, σ	6	6	6	6	6	6
Grandària de l'efecte, $\delta= \mu_1-\mu_2 /\sigma$	0,500	0,583	0,667	0,500	0,583	0,667
Potència (%)	90	90	90	80	80	80
N per grup	86	63	49	64	48	37

4.4.3 Variables metabòliques i de factors de risc cardiovascular

Tot i no ser variables directes per determinació de l'eficàcia d'una intervenció en PCOS, s'ha revisat i seleccionat un panell de variables metabòliques relacionades amb la determinació de risc cardiovascular, per avaluar l'efecte de la intervenció en el component metabòlic que es detallen a la **Taula 66**.

Algunes són variables subrogades acceptades (variables que avaluen l'impacte del tractament de forma indirecte com a substitut a una variable clínica), mentre que altres són variables que es citen en guies reguladores per patologies específiques (tractament obesitat, DT2, dislipèmies, prevenció del risc cardiovascular) que estan acceptades com a variables secundàries per determinar l'efecte d'un tractament, tot i no estar totes elles validades.

S'espera que **SPIOMET** tingui un **efecte notori** en aquest **component metabòlic de PCOS** que el pugui diferenciar d'altres opcions terapèutiques estàndard fora de fitxa tècnica (OC). També es considera que la determinació d'aquestes variables podria contribuir a demostrar la

RESULTATS

necessitat dels 3 dels components de SPIOMET pel tractament de PCOS i el benefici potencial de l'estat metabòlic.

Les variables seleccionades podrien servir com a **variables d'avaluació secundàries** i segons les guies s'haurien de determinar **després 12 mesos de tractament** (temps mínim per determinar els factors de risc cardiovascular).

Taula 66. Llistat de variables metabòliques i de factors de risc cardiovascular seleccionades per avaluació del tractament amb SPIOMET en pacients amb PCOS

Variab les	Descripció i referència
IMC	<ul style="list-style-type: none"> • Marcador de risc cardiovascular. • Variable acceptada per determinar efectes d'un tractament per composició corporal (CPMP/EWP/1080/00_Rev1, 2012)
cIMT	<ul style="list-style-type: none"> • Variable secundària acceptada per estudis exploratoris per efectes d'un tractament per prevenció cardiovascular o per avaluar dany vascular (p.e aterosclerosis) (EMEA/CHMP/EWP/311890/2007, 2008) (EMA/CHMP/748108/2013_Rev3, 2017)
Pressió arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Variable subrogada validada per malalties cardiovasculars (FDA-NIH, 2018) • Marcador de risc cardiovascular (EMEA/CHMP/EWP/311890/2007, 2008)
Circumferència de la cintura	<ul style="list-style-type: none"> • Variable acceptada per determinar efectes d'un tractament per composició corporal (CPMP/EWP/1080/00_Rev1, 2012)
CRP	<ul style="list-style-type: none"> • Variable secundària acceptada per estudis exploratoris per efectes d'un tractament per prevenció cardiovascular (EMEA/CHMP/EWP/311890/2007, 2008)
Marcadors del metabolisme lipídic: <ul style="list-style-type: none"> - Triglicèrids - Colesterol LDL - Colesterol HDL 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcador de risc cardiovascular (EMEA/CHMP/EWP/311890/2007, 2008) • Colesterol LDL i HDL: Variables subrogades validades per malalties cardiovasculars, (FDA-NIH, 2018) • Variable primària acceptada per determinar eficàcia d'un tractament per trastorns lipídics (EMA/CHMP/748108/2013_Rev3, 2017)
Marcadors del metabolisme de la glucosa: <ul style="list-style-type: none"> - FPG - Sensibilitat insulina - OGTT 	<ul style="list-style-type: none"> • Variables acceptades per determinar eficàcia d'un tractament en control glucèmic ja sigui com secundàries (FPG), o complementaries per avaluar l'efecte en la prevenció DT2 (OOGT) (CPMP/EWP/1080/00_Rev1, 2012)
Adiponectina HMW Greix hepàtic per ressonància magnètica	<ul style="list-style-type: none"> • Variables que no apareixen encara en guies reguladores per avaluar efecte d'un tractament. Però que per SPIOMET en els estudi previs han mostrat una reducció molt significativa que es correlaciona amb millores clíniques com ovulació.

IMC: Índex de Massa Corporal; cIMT: Guix de l'artèria caròtida ; CRP: Proteïna C-reactiva; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; FPG: Glucosa plasmàtica en dejú; OGTT: Test de tolerància oral a la glucosa

4.4.4 Variable composta

La PCOS és un desordre multisistèmic amb diferents signes i símptomes fisiopatològics en el diagnòstic, i en conseqüència, es proposa plantejar, com a **variable primària en els estudis confirmatoris**, un tipus de **variable composta** que permeti avaluar l'eficàcia de SPIOMET. Les guies permeten l'ús d'aquest tipus de variable com a estratègia a útil quan no es pot seleccionar una única variable principal.

Aquesta consisteix en integrar o combinar les determinacions múltiples en una única o composta, utilitzant un **algoritme pre-definit** associat a l'objectiu principal. Aquest enfocament aborda el problema de multiplicitat sense requerir l'adaptació a l'error de tipus I (només es fa un anàlisi estadístic de la variable composta). En aquest cas el mètode de combinació de les mesures múltiples s'hauria d'especificar en el protocol i s'ha de proporcionar una interpretació de l'escala resultant en funció del benefici clínicament rellevant considerat de cada component de la variable, que s'analitza individualment (ICH E9, 1998).

La variable composta es podria definir com una taxa de resposta al tractament (número i % de pacients en cada grup d'estudi que responen al tractament). La **taxa de resposta** es podria definir de la següent manera:

Es considera que una pacient respon si mostra millora en els dos punts següents:

- 1) Variable bioquímica (objectiva): una millora significativa respecte basal de FAI, i**
- 2) Variables clíniques (subjectives): una millora clínicament significativa respecte basal en hirsutisme o acne o irregularitat menstrual**

La grandària de l'efecte esperat que defineix la millora seria la que s'ha especificat en els apartats 4.4.1 i 4.4.2 per cadascuna de les variables. Es consideraria que SPIOMET demostra eficàcia si s'assoleix aquest efecte en qualsevol dels 3 símptomes clínics, **només** si hi ha **també** una millora de FAI. En l'anàlisi per tant es donaria prioritat a FAI, si aquest no surt significatiu, ja no s'avaluarien les variables clíniques de la composta. D'aquesta manera es condiona la demostració d'eficàcia a una variable objectiva, tal com recomanen les guies (ICH E8, 1997), la qual es correlacionaria amb una, dos o les tres variables clíniques de PCOS.

En base als escenaris de càlcul de grandària exposats anteriorment per cada variable individual (**Taula 61, Taula 62, Taula 63, Taula 65**), s'han extret els escenaris per cada component que permetria una valoració positiva de la variable composta de taxa de resposta al tractament. Es mostra que amb una **N estimada de 63 pacients/grup** seria suficient per la demostració d'eficàcia de SPIOMET en la variable composta de forma significativa ($p < 0,05$) amb una potència entre el 80 i el 90%, les quals es consideren adequades en un estudi confirmatori (**Taula 67, Taula 68**).

RESULTATS

Taula 67. Escenari per cada variable contínua que permetria la valoració positiva de la variable composta de taxa de resposta al tractament amb SPIOMET.

Variables contínues	Hirsutisme	Acne	FAI
Escenaris*estimacions en taules anteriors	4	2	2
Nivell de significança de l'assaig (α)	0,05	0,05	0,05
Assaig unilateral (1) o bilateral (2)	2	2	2
Diferència de mitjanes, $\mu_1-\mu_2$	3,500	0,60	3,50
SD, σ	6,6	1,0	6
Grandària de l'efecte, $\delta= \mu_1-\mu_2 /\sigma$	0,530	0,60	0,583
Potència (%)	80	90	90
N per grup	56	60	63

Taula 68. Escenari de la variable dicotòmica que permetria la valoració positiva de la variable composta de taxa de resposta al tractament amb SPIOMET

Variable dicotòmica	Irregularitat menstrual
Escenaris*estimacions en taules anteriors	8
Nivell de significança de l'assaig (α)	0,05
Assaig unilateral (1) o bilateral (2)	2
Proporció Grup 1	0,20
Proporció Grup 2	0,45
Oportunitat relativa (OR)	3,27
Potència (%)	80
N per grup	54

Amb una N de 63 pacients per grup es podria detectar, en concret:

- Hirsutisme: millora de fins a 3,5 punts amb una SD conservadora de 6,6 i una potència del 80%
- Acne: millora d'entre a 0,6-0,8 punts amb una SD de 1,0 i una potència del 90%
- FAI: millora de fins a 3,5 punts amb una SD de 6 i una potència del 90%. En aquest cas, si la millora no arribés als 3,5 punts i fos menor, 3 punts, amb la N de 63 encara es podrien detectar diferències significatives amb una potència menor, del 80%.
- Irregularitat menstrual: millora fins a un 45% en el grup SPIOMET, assumit una millora per efecte placebo en el grup placebo de 20% (cas més conservador) amb una potència del 80%. Aquest escenari de N també cobriria una millora de 36% en grup SPIOMET, assumint

RESULTATS

un efecte placebo menor, del 10% amb una potencia del 80% i 90%. Per tant, es cobriria una OR de 3,27 mínim entre SPIOMET versus placebo.

Aquesta variable composta es podria determinar als 6 o 12 mesos en el(s) estudi(s) Fase III d'eficàcia confirmatori, no s'utilitzaria en un estudi de Fase II. Es podria incloure un objectiu exploratori en l'estudi fase II per investigar i afinar més en la construcció de l'algoritme per aquesta variable.

La proposta de variables d'avaluació de l'eficàcia de SPIOMET s'ha plantejat en les **consultes a les agències EMA i FDA**. Les dues agències coincideixen en la necessitat d'utilitzar variables clíniques que defineixen la PCOS per demostrar l'eficàcia de SPIOMET, i per tant descarten l'ús individual de FAI en estudis confirmatori (Fase III). La **EMA** està d'acord en plantejar **una variable composta en el Fase III**, per contra, la **FDA** sembla que no contemplaria l'ús d'una variable composta, i seria més partidària d'una **sola variable o dues variables primàries** (controlant la multiplicitat). Malgrat aquesta darrera opinió, es considera que amb les dades que es poguessin recollir del Fase II seria possible tornar a estudiar amb la FDA la possibilitat d'acceptar aquest plantejament inicial.

4.5 Disseny del pla de desenvolupament optimitzat per Europa i Estats Units

El pla de desenvolupament dissenyat fins a MAA es mostra a l'ANNEX 4. Inclou la definició del perfil de producte (TPP- *Target Product Profile*), el detall de les activitats del pla de desenvolupament, el disseny proposat dels estudis clínics, el calendari, el pressupost global i una justificació del pla de desenvolupament dissenyat.

4.6 Anàlisi de riscos i oportunitats

A continuació es mostra l'anàlisi de riscos resultant del pla de desenvolupament dissenyat pel projecte SPIOMET.

Taula 69. Anàlisi de risc del projecte SPIOMET

Risc	Probabilitat	Impacte	Valor del risc	Classificació del risc	Mesures de contingència
Problemes amb el producte (validació procés, escalat, estabilitats)	2	3	6	APRECIABLE	Tenir acotats atributs de qualitat en un espai de disseny definit seguint ICH Q8/9
Presència d'interaccions PK entre components	2	4	8	IMPORTANT	Avaluar en els estudis de biodisponibilitat comparada els nivells plasmàtics esperats dels productes individuals per detectar absència d'interaccions molt significatives de PK entre components.
Formulació en Fase I no mostra BA comparada	2	5	10	IMPORTANT	Abans dels Fases I confirmatoris es fan estudis clínics pilot per assegurar fórmula definitiva
No demostració rol dels 3 components de la triple FDC (Fase II)	3	5	15	IMPORTANT	Disseny del Fase II amb varies avaluacions per tenir més oportunitats de demostrar benefici de la triple FDC vs doble FDC (anàlisi de variables d'eficàcia en 3 aspectes: grandària de l'efecte, temps per assolir l'efecte i duració d'aquest)
Manca eficàcia en estudis Fase III	3	5	15	IMPORTANT	Els estudis es dissenyaran per assolir les variables d'avaluació clínicament rellevants segons dades d'estudi Fase II

RESULTATS

Risc	Probabilitat	Impacte	Valor del risc	Classificació del risc	Mesures de contingència
Problemes de seguretat en Fase III	2	2	4	APRECIABLE	Durant Fase I i II es fa anàlisi exhaustiu de seguretat del producte.
No autorització del dossier per MAA	2	5	10	IMPORTANT	Contacte constant amb les agències EMA i FDA (assessorament científics) al llarg desenvolupament i seguiment de les guies reguladores aplicables al producte identificades.
Baix període d'exclusivitat (rellevant a EUA)	5	4	20	GREU	Creació de capes de propietat intel·lectual addicionals al llarg del desenvolupament.
Canvis en el mercat que facin que sigui poc atractiu	2	3	6	APRECIABLE	Revisions de mercat periòdiques per veure tendències en mercat en PCOS
Aparició de competència al mercat amb anterioritat (PCOS és necessitat mèdica)	4	2	8	IMPORTANT	Anàlisi periòdic de nous competidors i seguiment dels coneguts en desenvolupament amb bases de dades de intel·ligència competitiva privades o bases dades públiques
Poca penetració de mercat	2	4	8	IMPORTANT	Es formarà un CAB amb líders d'opinió (endocrinòlegs, ginecòlegs i pediatres) pel seguiment de cada pas en el desenvolupament clínic

CAB: Comitè d'assessorament clínic o *Clinical Advisory Board*

RESULTATS

Finalment, per tal de dur a terme una anàlisi de situació del pla de desenvolupament del projecte SPIOMET, es realitza un **anàlisi DAFO** que resumeix els punts forts, febles, oportunitats i amenaces identificats en el projecte.

Taula 70. Anàlisi DAFO del projecte SPIOMET

Debilitats	Riscs
<ul style="list-style-type: none"> • Patents amb una activitat inventiva mitjana. Moltes publicacions existents relacionades amb SPIOMET i PCOS. • Competència. Productes genèrics individuals (genèrics) al mercat en dosis similars. Potencial competència del producte. • Preu a EU (si es vol finançar) potencialment baix per l'existència de genèrics dels components al mercat. 	<p>Detallats a la Taula 69</p>
Fortaleses	Oportunitats
<ul style="list-style-type: none"> • Principis d'eficàcia de SPIOMET ja demostrats en estudis previs pilot • Seguretat. Components són principis actius coneguts (genèrics) amb àmplia experiència al mercat > de 20 anys. • PCOS és una necessitat mèdica no coberta • Accés a mercat: components de SPIOMET s'utilitzen fora fitxa tècnica per PCOS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducció del nº d'estudis clínics Fase III, si s'obtenen resultats d'eficàcia molt significatius en el Fase II. • Generació de propietat intel·lectual • Introducció nou tractament de PCOS que retardi o reverteixi aparició de comorbiditats associades. • Estendre el producte a altres països fora de EUA i EU amb requeriments regulatoris semblants

5 DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ

Tot i ser el desordre endocrino-metabòlic més comú en dones en edat fèrtil, amb un elevadíssim impacte socioeconòmic en el sistema de salut, actualment no existeix cap tractament específic autoritzat a la EMA ni a la FDA per al tractament de la PCOS (Teede et al., 2018). L'augment de la prevalença de la síndrome en els darrers anys ha aixecat les alarmes a la comunitat científica, que ha posat en rellevància recentment la necessitat de la recerca de tractaments farmacològics específics dirigits a intervenir en la causa de PCOS (Escobar-Morreale, 2018). En general, l'ús indiscriminat i fora de fitxa tècnica dels OC en pacients amb PCOS, principalment a les persones amb sobrepès, obesitat o amb augment de la grassa central o ectòpica, pot augmentar el risc de co-morbilitats en l'edat adulta que han estat reconegudes per tenir importants implicacions per a la salut pública i que tenen una prevalença que va en augment (Azziz et al., 2005).

El projecte que es dissenya té l'objectiu de plantejar una nova aproximació en el tractament de la PCOS en adolescents i dones joves a través del desenvolupament d'una nova combinació de productes genèrics (espironolactona 50mg, pioglitazona 7,5mg i metformina 850mg), a dosis baixes, dirigida a tractar el component metabòlic de la síndrome, mantenint l'eficàcia del tractament estàndard actual en els signes i símptomes de l'excés androgènic (hirsutisme i acne). Per tant, l'arribada al mercat de SPIOMET suposaria un canvi de paradigma en el tractament de la PCOS i permetria controlar i reduir l'impacte socioeconòmic d'aquesta patologia (Medscape Medical News, 2017).

De forma global el pla de desenvolupament fins a dossier de registre a EU i EUA del producte SPIOMET 50/7,5/850mg pel tractament de la PCOS s'ha elaborat per ser eficient i optimitzat de forma que, amb una inversió i risc assumibles, s'arribi quan abans a mercat.

El primer element decisiu per definir la viabilitat del projecte era estudiar la viabilitat del desenvolupament farmacèutic d'aquesta nova combinació de tres principis actius en una forma farmacèutica d'administració oral apte per dones adolescents post-menarquia i dones adultes. El desenvolupament de la formulació SPIOMET ha estat per tant, un determinant que s'ha anticipat en paral·lel a la construcció del pla de desenvolupament del producte fins a presentació del dossier de registre.

En general, en el desenvolupament farmacèutic de combinacions de dosis fixes és imprescindible entendre bé des de l'inici els paràmetres crítics que poden afectar al comportament *in vivo* de la formulació final, i resulta desafiant quan ha de demostrar

DISCUSSIÓ

biodisponibilitat comparada als productes individuals (Kwon et al., 2017). A més, està descrit que encara resulta més complicat aconseguir tenir un producte combinat amb una biodisponibilitat similar als components individuals quan alguns dels principis actius de la combinació són poc solubles (Mitra et al., 2012). Tant l'espironolactona com la pioglitazona són principis actius de classe bio-farmacèutica 2 (poc solubles en els rangs de pH fisiològic, i altament permeables) la qual cosa ha suposat una dificultat afegida en el desenvolupament farmacèutic de la nova combinació. Les complexitats observades en trobar un medi de dissolució *in vitro* que pogués explicar el comportament *in vivo* pels tres principis actius han fet que en el desenvolupament de la formulació s'hagin realitzat dos estudis clínics pilot de biodisponibilitat comparada per verificar la idoneïtat de la formulació. Amb el primer estudi es va poder identificar que en la formulació desenvolupada inicialment només la pioglitazona mostrava una biodisponibilitat diferent al producte de referència (Actos®, Takeda Pharmaceuticals). Amb la modificació únicament dels atributs físics del principi actiu (la distribució de la mida de partícula) és possible modificar el perfil d'alliberació de la pioglitazona del comprimit, sense afectar als altres dos principis actius, segons es demostra als resultats preliminars del segon estudi pilot de biodisponibilitat. A més, en aquest segon estudi es confirma l'alta variabilitat intra-individual de l'espironolactona, tal com s'intueix a la literatura (NL Medicines Evaluation Board, 2016). En general, l'assoliment de biodisponibilitat comparada *in vivo* amb els productes de referència per un medicament de combinacions de dosis fixes pot ser més difícil amb principis actius d'elevada variabilitat (variabilitat intra-individual de C_{max} o AUC_{0-t} superior al 30-40%). En aquests casos, per arribar a demostrar la biodisponibilitat comparada amb el producte de referència es necessita una mostra elevada, i generalment un disseny d'estudi clínic replicat o semi-replicat on s'estudia la variabilitat intraindividual del principi actiu replicant l'administració del producte de referència i del producte en avaluació (en els dissenys replicats) (Mitra et al., 2012). És per aquest motiu que a la sinopsi de l'estudi Fase I de biodisponibilitat comparada pivotal plantejat en el pla de desenvolupament es proposa un disseny replicat.

Una altra de les consideracions importants en el desenvolupament d'un medicament de combinacions de dosis fixes com SPIOMET és la proporció dels principis actius en el comprimit. Si un dels principis actius té una càrrega elevada en el pes total del comprimit es poden veure afectats la dissolució i/o el procés de fabricació, i més si hi ha una restricció en la grandària del comprimit com és també el cas de SPIOMET (Mitra et al., 2012). En la formulació SPIOMET resultant, la metformina representa més d'un 70% del total del pes del comprimit recobert i, per tant, els atributs del principi actiu afecten als paràmetres físics del comprimit com la

DISCUSSIÓ

compressibilitat i la friabilitat. És per aquest motiu que per tal de millorar la compressibilitat i robustesa del comprimit es proposa afegir un excipient menor a la formulació (Polietilenglicol 4000), de forma que s'aconsegueix obtenir un procés de fabricació més robust.

Gràcies al desenvolupament farmacèutic plantejat basat en la qualitat del disseny segons ICH Q8 i Q9 s'aconsegueix al final tenir una formulació del nou medicament de combinacions de dosis fixes viable i estable, per la qual s'ha fet una sol·licitud de patent europea (EP18382586.8, 2018). Aquesta patent hauria d'aportar una capa addicional de protecció al producte SPIOMET. La formulació desenvolupada - comprimets recoberts de SPIOMET 50/7,5/850mg - servirà com a base pel desenvolupament clínic plantejat pel projecte.

L'assessorament científic a les agències EMA i FDA ha estat clau en el disseny del pla de desenvolupament de SPIOMET fins a presentació de dossier de registre. Recentment, s'ha publicat la guia dels principis generals del programa d'assessorament científic paral·lel a EMA i FDA, amb l'objectiu d'intercanviar simultàniament els punts de vista dels assessors de la EMA i la FDA sobre qüestions científiques plantejades durant la fase de desenvolupament de nous medicaments (EMA/309801/2017 et al., 2017). Tot i haver considerat a l'inici seguir aquest programa conjunt, vam decidir finalment dur a terme els procediments d'assessorament científic de forma seqüencial, per tal d'assegurar més acords en les propostes presentades. El *feedback* inicial amb la EMA ha estat lleugerament més llarg i amb unes recomanacions extenses i menys precises que les de la FDA, la qual ha mostrat el seu posicionament de forma més concisa en el pla proposat. Cal destacar però que amb els assessors de la EMA s'ha pogut debatre qüestions en reunions presencials, mentre que la FDA només ha plantejat la resposta per escrit.

En termes generals, probablement gràcies a haver dut a terme els procediments de forma seqüencial, s'ha aconseguit obtenir recomanacions similars en les principals qüestions del pla de desenvolupament proposat. Un dels principals acords ha estat la confirmació de poder utilitzar dades existents dels productes individuals comercialitzats d'estudis preclínic en animals (PK, farmacologia de seguretat, estudis farmacodinàmics, toxicitat regulatoria), sense necessitat d'estudis addicionals. D'aquesta forma es redueix considerablement el paquet d'activitats de desenvolupament preclínic del pla i permet mantenir un pla de desenvolupament a presentació de dossier de registre més ràpid, podent entrar en fases clíniques directament.

DISCUSSIÓ

Pel que fa al desenvolupament clínic del nou medicament de FDC, malgrat no haver aconseguit un ampli acord en el pla proposat, ambdues agències han emès recomanacions en la mateixa línia, proposant la necessitat de fer un estudi Fase II addicional amb la combinació SPIOMET desenvolupada. La EMA posa més èmfasi en un estudi on s'avalui la contribució dels components de SPIOMET en PCOS, especialment pioglitazona, deixant així l'estudi de selecció de dosis en segon pla, mentre que la FDA destaca la necessitat immediata d'estudis de dosis per demostrar la mínima eficaç. El disseny de l'estudi Fase II proposat al pla definitiu pretén cobrir les dues necessitats. S'ha considerat que, donat que existeix un risc tècnic intrínsec en el estudi de D-R, té sentit anticipar aquest estudi i confirmar la dosi eficaç abans de realitzar estudis confirmatoris d'eficàcia, com es proposava inicialment.

Tant la EMA com la FDA coincideixen en la necessitat de demostrar el paper de la pioglitazona en la combinació, ja que actualment per la seva indicació autoritzada (DT2) no es considera fàrmac de primera línia degut al seu ràtio benefici-risc, sinó de segona o tercera línia (Actos®, *Takeda Pharmaceuticals*), i posen en dubte perquè hauria ser de primera línia en el tractament de PCOS juntament amb espirolactona i metformina. Es per això que en el desenvolupament clínic proposat s'inclouen grups d'estudi específics per demostrar que la PIO és necessària en la combinació SPIOMET per l'eficàcia en PCOS. Cal destacar que, tot i no estar autoritzada en població pediàtrica, existeixen un gran nombre d'estudis en nens amb PIO completats, per altres indicacions, a dosis entre 2 i 6 vegades superiors a la dosi de SPIOMET, tal com es mostra a la base de dades *clinicaltrials.gov* i es resumeix a la **Taula 71**. D'altra banda, la PIO i altres fàrmacs de la seva classe (agonistes PPAR- γ) tenen emesa una exempció d'estudis en pediatria per la indicació DT2 degut a la limitació en les dades de seguretat en aquesta població. Malgrat això, cal destacar que en les indicacions exemptes d'estudis no hi ha PCOS i per tant sembla que la EMA hagi deixat la porta oberta a l'ús de PIO en altres indicacions (EMEA/386453/2008, 2008). A més, diversos investigadors clínics han avaluat amb seguretat la dosi de 7,5 mg de PIO per al tractament de DT2 on es demostra que l'ús de PIO és beneficiós per la millora de paràmetres metabòlics sense un increment del pes corporal ni del risc de fractures òssies (Aso et al., 2009)(Rajagopalan et al., 2015)(Yanai et al., 2017).

DISCUSSIÓ

Taula 71. Resum dels estudis en població pediàtrica on s'administra PIO llistats a *clinical.trials.gov*

Codi estudi (Investigador principal i any)	Indicació	Objectiu	Dosis i posologia	Edat (anys)	Estat	Països
NCT01205282 Anagnostou E., 2017	Autisme i desordres associats	Dosis-Resposta	0,25mg/kg/dia 0,5 mg/kg/dia 0,75mg/kg/dia 14 setmanes	5-12 anys	Completat	Canadà
NCT01396564 Wachter N.H., 2011	DT2	Eficàcia	15mg/dia, a les 12 setmanes 60mg/dia	8-17 anys	Completat	Mèxic
NCT00811681 Husson I, 2013	Atàxia	Prova Concepte	15-45mg/dia 2 anys	7-27 anys	Completat	França
NCT00545857 Wilson T.A., 2012	DT1	Eficàcia	15mg/d a 45mg/d	6-18 anys	Completat	EUA

DT1 o 2: Diabetis tipus 1 o 2

Si posem el focus en el desenvolupament clínic de Fase I, també identifiquem petites diferències entre el posicionament de la EMA i la FDA. En aquest cas, la FDA és clara en establir que per l'estudi de BA comparada Fase I, necessari en el marc del projecte, s'han utilitzar els productes de referència registrats com a innovadors als EUA, i per tant un estudi amb els productes de referència de font europea no seria vàlid pel pont de dades de seguretat als EUA.

Aquest és un punt de certa controvèrsia, que s'ha discutit en diverses revisions regulatòries, ja que sovint obliga al patrocinador o *sponsor* a dur a terme diversos estudis de BE/BA per a la mateixa formulació de FDC o entre les referències (Mitra et al., 2012). Específicament, en el cas de SPIOMET els productes de referència a ambdós països són pràcticament els mateixos a excepció de MET que a Espanya es comercialitza sota la marca de Dianben® i als EUA com a Glucophage®. A la taula comparativa que es mostra a continuació (**Taula 72**) es veu com els productes de referència (innovadors) a EU versus EUA no mostren diferències rellevants en relació a la seva composició qualitativa i quantitativa. A més, la majoria estan distribuïts per la mateixa companyia farmacèutica i/o filials/licenciataris, la qual cosa podria portar a pensar que es poden intercanviar en un estudi de BA comparada per ambdues regions.

DISCUSSIÓ

Taula 72. Comparativa entre els productes de referència individuals de EU vs EUA

Mercat	SPI		PIO		MET	
	EU	EUA	EU	EUA	EU	EUA
Marca	Aldactone® 25mg	Aldactone® 25mg (NDA #012151)	Actos® 15mg	Actos® 15mg (NDA 021073)	Dianben® 850mg	Glucophage® 850mg (NDA #020357)
Distribuït per	Pfizer S.L.	G.D Searle (division of Pfizer Inc)	Takeda (Europe) Ltd.	Takeda Pharmaceuticals America	Merck Sante S.A.S	Bristol-Myers Squibb USA
Principi actiu	espironolactona	espironolactona	pioglitazona	pioglitazona	meformina	metformina
Excipients	Sulfat càlcic	Sulfat càlcic	Monohidrat de lactosa	Monohidrat de lactosa	Povidona	Povidona
	Midó de blat de moro	Midó de blat de moro	Hidroxiopropil cel·lulosa	Hidroxiopropil cel·lulosa	Estearat de magnesi	Estearat de magnesi
	Hipromel·losa	Hipromel·losa	Carboximetil cel·lulosa càlcica	Carboximetil cel·lulosa càlcica	Hipromel·losa	Hipromel·losa
	Estearat de magnesi	Estearat de magnesi	Estearat de magnesi	Estearat de magnesi		
	PEG	PEG				
	Povidona	Povidona				
	Menta	Menta				

En la definició de l'estratègia reguladora a EU, tal com s'observa en els resultats, es descarta la via que inclou la regulació PUMA del reglament pediàtric. Tot i els incentius que ofereix la regulació pel desenvolupament exclusivament pediàtric, la impossibilitat de desenvolupar el producte en adultes i per tant optar a una població potencial menor fa que els incentius tinguin menys pes en la decisió. Cal assenyalar també, que el programa PUMA fins ara ha estat considerat poc satisfactori, segons l'informe recent sobre l'èxit de la regulació pediàtrica dels primers 10 anys, només s'han concedit 3 productes sota el programa PUMA, valor que està clarament per sota les expectatives d'aquest programa. Segons aquest informe, en general, es considera que els incentius no es veuen compensats pels costos de desenvolupament en la majoria dels casos, ja que les companyies farmacèutiques temen que un PUMA no impedeixi necessàriament que els metges continuïn utilitzant productes competidors amb el mateix principi actiu però fora de fitxa tècnica, amb costos menors. A més, els sistemes nacionals de

DISCUSSIÓ

salut generalment dubten a acceptar un preu superior per a aquests productes (Tomasi et al., 2017).

El reglament pediàtric dels EUA consta de dos programes: l'obligatori (PREA) i l'opcional (BPCA), que permet estendre 6 mesos el període d'exclusivitat de mercat. Resulta més complex i llarg en comparació a EU on només s'ha de satisfer el PIP.

De fet, el període de protecció de mercat potencial per SPIOMET és la diferència més important i rellevant detectada entre els dos territoris EUA i EU, i és als EUA molt menor que a EU. El fet que la base legal aplicable als EUA només atorgui una exclusivitat de 3 anys, comparat al que s'opta a EU (10 anys), fa que s'hagi proposat en el pla especial èmfasi en el seguiment del procés de concessió als EUA de les patents sol·licitades abans d'iniciar les fases de més inversió en aquest país.

No existeix cap guia clínica pel desenvolupament de nous medicaments per PCOS emesa per les agències reguladores que pugui servir de base pel plantejament del pla de desenvolupament clínic. En altres patologies similars amb un elevat impacte socioeconòmic sí que disposem de guies clíniques reguladores específiques (p.e. DT2, productes pel control del pes, o per desordres lipídics).

El pla de desenvolupament clínic proposat cobreix les recomanacions expressades per les agències per la futura MAA del producte SPIOMET, tenint en compte la voluntat de tenir un pla eficient i optimitzat pels dos territoris. En concret, per una banda pretén anticipar el risc de que les dosis eficaces dels components siguin diferents a les inicialment plantejades (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg) abans de fer front a estudis confirmatoris d'eficàcia de gran inversió. I per l'altra, cobrir la necessitat de demostrar la replicació de dades d'un nou producte per una nova indicació realitzant dos estudis Fase III confirmatoris, un a EU i l'altre a EUA i que ambdós serveixin pel registre als dos territoris. D'aquesta manera es cobreix també la necessitat expressada per la FDA de que la població tractada al llarg del desenvolupament de SPIOMET sigui representativa de la població dels EUA (dieta, activitat física, IMC).

En relació a aquest últim punt, destacar que als EUA és possible presentar una sol·licitud de MAA basada solament amb dades d'estudis clínics fets a fora dels EUA. La normativa dicta una sèrie de requisits que es descriuen a la 12 CFR § 314.106: 1) Les dades clíniques són aplicables a la població dels EUA i a la pràctica mèdica dels EUA; 2) els estudis han estat realitzats per

DISCUSSIÓ

investigadors clínics amb aptituds reconegudes; i 3) les dades es poden considerar vàlides sense la necessitat d'una inspecció *in situ* per part de la FDA o, si la FDA considera necessària aquesta inspecció, la FDA pot validar les dades mitjançant una inspecció *in situ* o un altre mitjà apropiat (FDA (CDER), 2012). Malgrat això, donat que en l'assessorament científic amb la FDA es destaca que la demografia entre EU i EUA pot variar significament, el pla inclou la realització d'estudis clínics als EUA. A més, es considera que per qüestions d'eficiència i logística és més adequat executar els estudis de forma separada un a cada territori encara que es comparteixin la majoria dels aspectes del protocol. Existeix però, un antecedent recent d'un producte que estava en desenvolupament per PCOS on l'estudi Fase IIb es va plantejar a EU i EUA en paral·lel amb una N total de 220, dels quals 30 es reclutaven a EU (EudraCT 2016-002179-91) i la resta als EUA (NCT02865915). Aquest estudi ha estat cancel·lat de forma prematura per l'empresa *Millendo Therapeutics, Inc.* per aspectes de seguretat (Cortellis, 2018).

Encara que la obesitat no està definida com una causa de PCOS, sabem que complica molts aspectes del fenotip, especialment els factors de risc cardiovascular com la intolerància a la glucosa i la dislipèmia, i por minvar la resposta als tractaments, sobretot dels d'infertilitat (Jacewicz-Święcka et al., 2018)(Lim et al., 2013). Es per això, que l'IMC de la població definida pel Fase II proposat a EU es limita a 30kg/m², ja que al ser un estudi exploratori de confirmació de dosis i estudi del rol dels components, considerem que un rang major d'IMC podria introduir cert biaix. Val a dir però que segons el *feedback* de la EMA i la FDA, es recomana estudiar tots els rangs d'IMC en pacients de PCOS quan es vol desenvolupar un tractament per PCOS, ja que l'obesitat afecta a gran part d'aquesta població, en aquest sentit, suggereixen que si no s'estudia aquesta població en el desenvolupament clínic, la indicació final del producte SPIOMET podria quedar limitada i excloure població obesa (IMC ≥ 30 kg/m²). Atès que l'interès del projecte és no limitar la població objectiu potencial tal com es mostra al TPP del pla de desenvolupament, es proposa incrementar la línia de tall de IMC a obesitat classe I (IMC $\leq 34,9$ kg/m²) en els estudis confirmatoris Fase III per tal d'estudiar l'eficàcia de SPIOMET també en aquesta població. Tot i que la FDA recomana incrementar el límit a obesitat classe II (IMC $\leq 39,0$ kg/m²) degut a la major prevalença en aquest país, es descarta incloure-la perquè per una banda SPIOMET no es planteja com producte per la pèrdua de pes ni com a un substitut d'alguna intervenció a l'estil de vida, i per l'altra perquè no disposem de dades prèvies que suggereixin eficàcia de SPIOMET en aquesta població, i suposaria un risc tècnic afegit.

Seguint amb el perfil de la població d'estudi definida, en PCOS existeix una heterogeneïtat en els fenotips possibles degut a la presència de varis criteris diagnòstics. Per tal que la

DISCUSSIÓ

investigació de l'efecte d'un nou medicament no estigui esbiaixada i pugui ser aplicable arreu, és bàsic determinar i definir bé la població d'estudi seguint un criteri de diagnòstic que especifiqui el fenotips a tractar (Bellver 2017). L'ús del criteri NIH 1990 pel diagnòstic de PCOS en els estudis de SPIOMET permetrà incloure a l'estudi els fenotips de PCOS més severos amb més component metabòlic (A i B), així com població adolescent. A més, el criteri NIH 1990 inclou els fenotips A i B que es diagnostiquen amb els altres criteris Rotterdam 2003 o AE-PCOS 2006. És reconegut que en noies joves, els 8 primers anys post-menarquia és freqüent trobar una elevada incidència de ovaris multi-fol·liculars de forma fisiològica sense ser indicatiu de PCOM i per tant l'ús d'un criteri que inclou PCOM no seria adequat quan la població a reclutar inclou adultes i adolescents (Teede et al., 2018) (Witchel et al., 2015).

Un altre dels punts acordats amb les agències pel pla de desenvolupament clínic és el límit inferior d'edat de la població de 2 anys post-menarquia, ja que el diagnòstic de la irregularitat menstrual/disfunció ovàrica és més precís quan ha passat uns anys des de la primera menarquia. La oligo-anovulació pot ser fisiològica en els primers anys de desenvolupament de l'eix hipotàlem-hipòfisis-ovàric (Bellver et al., 2017).

Tot i que la presència de resistència a la insulina (IR) i la hiperinsulinèmia compensatòria són característiques comuns en dones amb PCOS independentment del grau d'adipositat i nivells d'andrògens, no es recomana que sigui un criteri diagnòstic de la població d'estudi (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017).

En el disseny dels estudis clínics d'eficàcia confirmatoris Fase III, les agències recomanen generalment l'ús de comparadors actius autoritzats per la indicació a tractar considerats com a tractament de referència (CPMP/EWP/1080/00_Rev1, 2012). En el cas del projecte SPIOMET però, al no haver-hi cap tractament autoritzat, es proposa l'ús dels OC com a comparador actiu. Tots els consensos científics de PCOS recomanen com a primera línia de tractament farmacològic l'ús de anticonceptius per la simptomatologia de PCOS en dones o adolescents en edat fèrtil sense voluntat d'embaràs tot i no estar autoritzats (Legro et al., 2013a)(Teede et al., 2018). De l'ampli ventall d'opcions entre els anticonceptius es proposa utilitzar-ne un que estigui autoritzat tant a EU com a EUA amb l'objectiu de minimitzar les diferències en el disseny dels dos estudis i assegurar la consistència i resultats comparables d'eficàcia. És per aquest motiu que es selecciona una combinació que conté 3mg/0,02mg drospirenona/etinilestradiol (Yaz®, Bayer Healthcare). Tot i no estar autoritzat per PCOS als EUA està autoritzat per una indicació relacionada que és el tractament de l'acne moderat en dones de com a mínim 14 anys, per contra, a EU només està autoritzat per la prevenció d'embaràs.

DISCUSSIÓ

Sorprenentment, en l'assessorament científic la EMA accepta que en el programa de SPIOMET s'utilitzi aquesta combinació com a comparador actiu encara que no estigui autoritzat. Per contra, la FDA posa en rellevància que ni Yaz® ni altres OC's es consideren el tractament estàndard per PCOS encara que s'utilitzin àmpliament fora de fitxa tècnica, i proposa que en els estudis d'eficàcia s'utilitzi només placebo com a comparador per determinar l'eficàcia de SPIOMET. Finalment però, es proposa incloure els dos grups comparador actiu (OC) i placebo als estudis d'eficàcia, ja que per accés a mercat és considera rellevant disposar de dades comparatives d'eficàcia amb el tractament àmpliament utilitzat encara que no estigui autoritzat. Considerem important que SPIOMET disposi d'evidència suficient per convèncer als potencials prescriptors que és una opció terapèutica d'igual eficàcia en la simptomatologia clínica als OC, però que ofereix un gran avantatge en quan al perfil endocrino-metabòlic i de seguretat, ja que el tractament es centra en la fisiopatologia de la síndrome. A més, de cara a la sol·licitud de patent d'ús en el marc del projecte (WO2017072243, 2017), és d'interès mantenir en el programa de desenvolupament clínic la demostració de superioritat de SPIOMET vs OC en la taxa d'ovulació després d'haver abandonat el tractament, tal com reivindica la patent.

En relació al grup placebo, al tractar-se d'una síndrome caracteritzada per símptomes clínics com hirsutisme i acne en noies relativament joves, es considera que l'exposició a placebo hauria de ser el més curta possible, per evitar abandonaments en aquest grup a mesura que avança l'estudi. De fet, s'ha observat aquesta casuística en estudis per desordres similars com és la obesitat on s'ha detectat un elevat nombre d'abandonaments en el grup placebo, i en conseqüència les guies clíniques recomanen prendre mesures per controlar-ho (EMA/CHMP/311805/2014, 2017). Després del *feedback* amb les agències s'acorda que un temps de 6 mesos seria adequat per l'avaluació de l'eficàcia de SPIOMET enfront placebo en la variable d'avaluació principal.

Les variables d'avaluació per determinar l'eficàcia d'un nou tractament per PCOS ha estat un aspecte àmpliament discutit amb les agències del medicament EMA i FDA. Ambdues han estat clares en definir que, per una síndrome caracteritzada per símptomes clínics, és necessari utilitzar variables clíniques com hirsutisme, acne o irregularitat menstrual. Malgrat això, es considera, i així es justifica a la EMA, que l'ús d'hirsutisme o acne com a marcadors de hiperandrogenisme clínic és més difícil de quantificar com a variable primària en un programa global, per la subjectivitat inherent en la mesura d'aquestes variables. A més, s'ha descrit que l'hiperandrogenisme clínic pot variar entre races (Johnson et al., 2012). Una bona alternativa

DISCUSSIÓ

seria l'ús de variables bioquímiques com l'hiperandrogenisme bioquímic contemplat en els criteris diagnòstics de PCOS, a través de l'índex d'andrògens circulants (FAI) que determina els nivells de testosterona lliure circulant, el qual és el més fiable i àmpliament reconegut (Teede et al., 2018). Tot i no estar formalment validat, es correlaciona amb una millora de múltiples símptomes d'excés androgènic de PCOS, i per tant podria ser útil per determinar l'eficàcia d'una intervenció. A més, té l'avantatge de ser una variable que es pot determinar de manera sensible i objectiva. Malgrat això, tant la EMA com la FDA posen de manifest que qualsevol variable bioquímica que es vulgui utilitzar com a variable primària per determinar l'eficàcia hauria de ser una variable subrogada acceptada, és a dir que avaluï l'impacte del tractament de forma indirecta com a substitut d'una variable clínica, com és per exemple la hemoglobina glicosilada HB1Ac per la DT2 (FDA-NIH, 2018).

En general les variables subrogades són preferides pels programes de desenvolupament clínic perquè escurcen el període d'estudi, redueixen la grandària de la mostra necessària i redueixen els costos de l'estudi (Legro et al., 2004). En PCOS, malgrat el gran nombre de variables subrogades possibles (marcadors bioquímics de hiperandrogenisme o marcadors de risc cardiovascular acceptats per altres patologies) no n'existeix cap de validada i la manca d'estudis que demostrin correlació amb les variables clíniques principals (hirsutisme, irregularitat menstrual) dificulta el seu ús en estudis clínics per PCOS. Per tal d'estimular la recerca de nous tractaments per PCOS, per tant, seria molt interessant validar variables bioquímiques subrogades dels símptomes clínics, com per exemple FAI com a marcador de l'hiperandrogenisme clínic per la seva àmplia evidència, que permetessin utilitzar-les en els programes de desenvolupament clínic i així poder disminuir els costos i temps del desenvolupament. A banda de FAI, alts nivells de hormona antimülleriana s'han associat de forma consistent en dones adultes amb PCOS, i podria plantejar-se com a eina potencial per avaluar l'efecte de tractaments per PCOS si s'investiga més el seu ús en el diagnòstic (Ibáñez, Oberfield, et al., 2017).

Donat que en PCOS no existeix un signe o símptoma acceptat com el *sine qua non* de la síndrome, la proposta dels estudis Fase III passa per combinar les variables clíniques principals (hirsutisme, acne i irregularitat menstrual) amb la variable bioquímica FAI en una única variable composta on l'eficàcia es defineix com l'assoliment en un pacient de qualsevol dels components especificats a la variable composta. D'aquesta manera s'evita utilitzar cada variable com una variable principal individual (creant multiplicitat) o seleccionar només una variable principal i designar les altres com a secundàries. I així es condiona la demostració

DISCUSSIÓ

d'eficàcia a una variable objectiva, tal com recomanen les guies (ICH E8, 1997). Tot i que la FDA no accepta aquesta proposta inicial, sembla que podria arribar a valorar-la de nou quan disposem de dades del Fase II, on es proposa explorar com a variable secundària l'ús d'una variable composta. Especialment tenint en compte que la FDA accepta l'ús de variables compostes en tractaments on l'objectiu és retardar o prevenir esdeveniments clínics importants però poc freqüents (per exemple, l'ús d'un fàrmac antiplaquetari en pacients amb malaltia d'artèria coronària per prevenir infart de miocardi, vessament cerebral i mort) (FDA (CDER), 2017b). No és el primer cop que es proposa l'ús d'aquest tipus de variables, ja que han estat recentment utilitzades en la investigació clínica de PCOS per varis grups nacionals i internacionals com a variable primària d'estudi (Alpañés et al., 2017)(Al Khalifah et al., 2016).

A l'estudi Fase II de dosis-resposta, es proposa utilitzar la millora en la irregularitat menstrual com a variable primària ja que és una variable clínica de PCOS i per tant més acceptada per les agències i és senzilla de determinar, amb un diari per exemple, com s'ha fet ja en anteriors estudis en PCOS. A més, altres empreses l'han utilitzat com a variable principal per productes en desenvolupament per PCOS en fases II, com per exemple la molècula MLE4901 de *Millendo Therapeutics Inc*, a l'estudi Fase IIb anteriorment esmentat.

Tot i que proposem determinar la taxa d'ovulació al costat de la irregularitat menstrual en els estudis d'eficàcia de SPIOMET, no es considera una variable principal perquè el producte SPIOMET no va dirigit a dones que es volen quedar embarassades i per tant busquen un inductor de la ovulació, sinó que l'aproximació terapèutica es centra en millorar la simptomatologia clínica de PCOS tractant el component metabòlic que el desencadena, en adolescents i dones sense voluntat d'embaràs.

La proposta de variables amb un component metabòlic i factors de risc cardiovascular en el programa clínic de SPIOMET està en línia amb les recomanacions de la comunitat científica de PCOS a nivell internacional, que defensen que un tractament per PCOS hauria de contribuir en la millora de la simptomatologia clínica característica (determinant la seva eficàcia) i també en la reducció del component metabòlic àmpliament descrit que presenten les pacients amb PCOS (resistència a la insulina (IR), síndrome metabòlic, pre-diabetes, DT2 i factors de risc cardiovascular) (Teede et al., 2018).

El disseny del pla de desenvolupament del producte SPIOMET 50/7,5/850mg fins a dossier de registre a EU i EUA s'ha fet en funció dels riscos identificats en la fase de desenvolupament

DISCUSSIÓ

actual però és important destacar que el desenvolupament de nous fàrmacs és un procés dinàmic i podria variar lleugerament en funció dels resultats o dels riscos que es vulguin assumir.

En aquest sentit, el pla de desenvolupament es podria optimitzar si els resultats d'eficàcia de l'estudi Fase II dosi-resposta fossin molt contundents en la comparativa versus placebo. En aquest supòsit es podria plantejar en un nou assessorament científic tant a la EMA com la FDA, i plantejar la possibilitat de no dur a terme els dos estudis de Fase III d'eficàcia, i per contra plantejar-ne només un de multicèntric i multi territorial EU i EUA confirmatori, per replicar les dades observades en el Fase II.

Un altre dels elements que podria modificar lleugerament la durada del desenvolupament clínic és la velocitat en el reclutament del número de pacients establert pels estudis clínics Fase II/III. Com més centres clínics s'incloguin a l'estudi, tot i suposar més costos per haver de gestionar més hospitals, més ràpid pot ser el reclutament i menor la seva durada. De forma estimada, per altres productes per PCOS en desenvolupament clínic de Fases II el número de pacients mig a reclutar per un centre clínic independentment del temps és d'entre 4 a 7 pacients/centre (MLE4901 de *Millendo Therapeutics* codi NCT02865915, ESN364 de Ogeda S.A codi EudraCT 2014-004409-34-12 i LIK-006 de Novartis codi NCT03152591) mentre que el proposat per SPIOMET és lleugerament superior entre un 10 i 12 pacients/centre.

Per contra, el pla de desenvolupament proposat es podria veure incrementat en temps i inversió si l'estudi *in vitro* d'interacció de fàrmacs (DDI) proposat abans del Fase I de EUA mostra que hi ha una interacció entre els tres components, ja que implicaria que l'estudi clínic Fase I de biodisponibilitat comparada a EUA s'hauria de fer amb quatre grups (braços) en comptes de dos com s'ha plantejat i explicat al pla de desenvolupament proposat. Malgrat això, s'assumeixen resultats positius de l'estudi DDI (sense interaccions) ja que les dades a literatura anticipen que el risc d'interacció entre els 3 fàrmacs és baix (Walsky et al., 2005).

En relació als procediments regulatoris, el fet de plantejar en el pla de desenvolupament l'inici del PIP a EU després d'iniciar l'estudi Fase II amb població adulta i adolescent podria semblar injustificat per la EMA segons la secció 5.2.3 de la Part 1 de l'Annex 1 de la Directiva 2001/83/EC, i, per tant, un risc pel projecte plantejat. Malgrat que la EMA i el comitè pediàtric recomanin iniciar el PIP abans d'iniciar estudis en adolescents, es considera que les dades obtingudes del Fase II permetran obtenir dades de farmacocinètica en adultes i adolescents i

DISCUSSIÓ

plantejar millor el PIP. A més, es podria justificar que s'inicia el PIP després de la obtenció de dades de farmacocinètica en el Fase II tal com detalla la regulació pediàtrica (EMA Q&A/PIP, 2018). Els riscos assumits segons aquesta estratègia podrien suposar que el comitè pediàtric no estigués d'acord en algun aspecte del disseny del Fase II i que l'aproximació seleccionada per estudiar la farmacocinètica en adolescents no fos l'adequada. Donat que es planteja un estudi Fase III posterior a haver iniciat el PIP es considera que qualsevol requeriment addicional en població adolescent del comitè pediàtric es podria contemplar en el nou estudi, amb la qual cosa es considera que el risc estaria controlat.

El projecte SPIOMET es caracteritza per disposar d'una evidència clínica pilot que permet disminuir considerablement el risc tècnic pel qual la majoria de projectes d'investigació de nous medicaments poden fracassar: manca d'eficàcia o problemes de seguretat (Harrison, 2016). Al tractar-se de principis actius àmpliament coneguts amb dilatada experiència clínica no es tem per potencials problemes de seguretat del producte SPIOMET i, a més, el fet que s'hagin utilitzat els components individuals durant dècades, fora de fitxa tècnica, per PCOS amb dades d'eficàcia consistents li proporciona un gran valor (Ibáñez, del Río, et al., 2017).

Això el transforma en un projecte diferencial i atractiu, ja que a diferència del desenvolupament de projectes de molècules innovadores per noves indicacions que poden durar fins a 12-15 anys, per aquest projecte el desenvolupament és més accelerat i amb una inversió més raonable gràcies al racional científic i regulatori que el suporta (DiMasi et al., 2016).

A més, la creixent prevalença de PCOS està impulsant el creixement d'aquest mercat al món, el qual s'espera arribi fins a 5.100 milions de dòlars al 2025 (Grand View Research, 2017). L'explicació més probable de la manca de tractaments específics per PCOS i el poc interès de les autoritats sanitàries i la indústria farmacèutica podria ser que la síndrome és encara un dels desordres mèdics menys coneguts degut a la incertesa en la seva fisiopatologia (Escobar-Morreale, 2018). Existeix també un suport general entre la comunitat científica per canviar el nom de la síndrome perquè l'actual, "Síndrome de l'Ovari Poliquístic", es considera confús. Es recomana un nom alternatiu que millori la comprensió i el reconeixement de la síndrome i les seves característiques complexes (de Zegher et al., 2018). L'increment de la recerca del PCOS i nous tractaments centrats en tractar la causa de la malaltia és per tant un dels reptes mèdics més importants d'aquesta dècada, pel qual SPIOMET podria ser una opció molt prometedora.

6 CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Dels resultats obtinguts es pot concloure que:

- 1) La **formulació** oral del nou medicament basat en la combinació de 3 principis actius a dosis fixes és viable en forma de comprimits recoberts d'alliberació immediata els quals han mostrat una estabilitat de fins a 6 mesos en condicions accelerades (40°C/75% d'Humitat relativa). A més, es conclou que és la fórmula qualitativa/quantitativa idònia a proposar pel pla de desenvolupament plantejat amb una biodisponibilitat comparable als productes de referència individuals existents, i per tant hauria de permetre fer el pont de dades de seguretat i eficàcia amb els components individuals.

La formulació del nou medicament SPIOMET 50/7,5/850mg de espironolactona, pioglitazona i metformina, respectivament, en forma de comprimits recoberts orals s'ha protegit en una sol·licitud de patent.

- 2) La base reguladora aplicable com a base pel futur dossier de registre és:
 - EU: **Article 10b Directiva 2001/83/EC** [Medicaments de combinacions de dosis fixes (FDC)]
 - EUA: **Sol·licitud 505(b)(2)**

Com que inclou **població pediàtrica** s'ha de contemplar el compliment de les legislacions pediàtriques d'ambdós territoris:

- EU: **PIP**
- EUA: **1.PREA** (obligatori); **2. BPCA** (opcional)

- 3) A nivell clínic es confirma que pel pla de **desenvolupament clínic** de SPIOMET és necessari realitzar una seqüència de cinc estudis de Fase I, II i III per completar el desenvolupament de SPIOMET pel tractament de PCOS en adolescents i dones en edat fèrtil, els quals hauran de permetre demostrar seguretat i eficàcia amb un balanç benefici-risc favorable. Dos són de Fase I de biodisponibilitat comparada (un a EU i l'altre a EUA), un de Fase II de Dosis-Resposta i dos de Fase III confirmatoris d'eficàcia (un a EU i l'altre a EUA).

Per registrar la nova combinació SPIOMET pel tractament de PCOS és imprescindible incloure en els estudis d'eficàcia variables clíniques que reflecteixin la millora de la simptomatologia clínica de la síndrome.

CONCLUSIONS

- 4) Amb un ús adequat dels recursos i en un escenari on no es produïssin resultats tècnics inesperats ni canvis imprevistos de regulació, es pot portar el producte SPIOMET fins a presentació del dossier de registre a EU i EUA amb **8 anys** i una **inversió d'entre 11.047.604,94 i 16.571.407,40 €**.

- 5) El principal **risc del projecte** és l'exclusivitat de mercat, per la debilitat en la propietat intel·lectual, sobretot a EUA. El risc es pot mitigar creant capes de propietat intel·lectual addicionals, protegint la forma farmacèutica, resultats en la clínica, entre d'altres.

7 BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- AEMPS. (2018). :: CIMA :: Centro de información de medicamentos. Recuperat 27 agost 2018, de <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Al Khalifah, R. A., Florez, I. D., Dennis, B., Thabane, L., & Bassilious, E. (2016). Metformin or Oral Contraceptives for Adolescents With Polycystic Ovarian Syndrome: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *137*(5), e20154089-e20154089.
- Alpañés, M., Álvarez-Blasco, F., Fernández-Durán, E., Luque-Ramírez, M., & Escobar-Morreale, H. F. (2017). Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: A one-year randomized clinical trial. *European Journal of Endocrinology*, *177*(5), 399-408.
- Amiri, M., Ramezani Tehrani, F., Nahidi, F., Kabir, A., Azizi, F., & Carmina, E. (2017). Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *73*, 22-35.
- Aroda, V. R., Ciaraldi, T. P., Burke, P., Mudaliar, S., Clopton, P., Phillips, S., et al. (2009). Metabolic and Hormonal Changes Induced by Pioglitazone in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *94*(2), 469-476.
- Aso, Y., Hara, K., Ozeki, N., Yatsuka, C., Nakano, T., Matsumoto, S., et al. (2009). Low-dose pioglitazone increases serum high molecular weight adiponectin and improves glycemic control in Japanese patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *85*(2), 147-152.
- Azziz, R. (2017). POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS): The Latest in PCOS Research. Recuperat de <https://pcoschallenge.org/symposium/2017-atlanta-presentations/pcos-research-azziz.pdf>
- Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S. E., Legro, R. S., et al. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, *2*, 1-18.
- Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., et al. (2006). Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *91*(11), 4237-4245.
- Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E., & Song, P. (2005). Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *90*(8), 4650-4658.
- Badawy, A., & Elnashar, A. (2011). Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International Journal of Women's Health*, *3*(1), 25-35.

BIBLIOGRAFIA

- Bellver, J., Rodríguez-Tabernero, L., Robles, A., Muñoz, E., Martínez, F., Landeras, J., et al. (2017). Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(1), 25-39.
- Bhattacharya, S. M., & Jha, A. (2012). Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 98(4), 1053-1059.
- BPCA. (2002). 'Best Pharmaceuticals for Children Act'. Recuperat de <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS-107s1789enr/pdf/BILLS-107s1789enr.pdf>
- Chen, K. W., Chow, S. C., & Li, G. (1997). A note on sample size Determination for Bioequivalence studies with higher-order crossover designs. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 25(6), 753-765.
- Chen, M. J., & Ho, H. N. (2016). Hepatic manifestations of women with polycystic ovary syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 37(7), 119-128.
- Choi, J. H., Banks, A. S., Estall, J. L., Kajimura, S., Laznik, D., Ruas, J. L., et al. (2010). Obesity-linked phosphorylation of PPAR γ by cdk5 is a direct target of the anti-diabetic PPAR γ ligands. *Nature*, 466(7305), 451-456.
- Christensen, S. B., Black, M. H., Smith, N., Martinez, M. M., Jacobsen, S. J., Porter, A. H., et al. (2013). Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril*, 100(2), 470-477.
- ClinicalTrials.gov. (2018). ClinicalTrials.gov. Recuperat 13 agost 2018, de <https://clinicaltrials.gov/>
- Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Franks, S., Gambineri, A., et al. (2014). The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*, 171(4), P1-P29.
- Cook, D., Brown, D., Alexander, R., March, R., Morgan, P., Satterthwaite, G., et al. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: A five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(6), 419-431.
- Cortellis. (2018). Cortellis - Competitive Intelligence Database. Recuperat 9 abril 2018, de <https://www.cortellis.com/intelligence>
- CPMP/EWP/1080/00_Rev1. (2012). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus- (Last Updated: 2012)*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

BIBLIOGRAFIA

- CPMP/ICH/2711/99. (2001). *ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population- (Last Updated: January 2001)*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
- de Zegher, F., Lopez-Bermejo, A., & Ibáñez, L. (2009). Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 20(9), 418-423.
- de Zegher, F., López-Bermejo, A., & Ibáñez, L. (2018). Central Obesity, Faster Maturation, and 'PCOS' in Girls. *Trends in Endocrinology & Metabolism [Article in Press]*, xx, 1-4.
- de Zegher, F., Reinehr, T., Malpique, R., Darendeliler, F., López-Bermejo, A., & Ibáñez, L. (2017). Reduced Prenatal Weight Gain and/or Augmented Postnatal Weight Gain Precedes Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent Girls. *Obesity*, 25(9), 1486-1489.
- Díaz, M., Chacón, M. R., López-Bermejo, A., Maymó-Masip, E., Salvador, C., Vendrell, J., et al. (2012). Ethinyl estradiol-cyproterone acetate versus low-dose pioglitazone- flutamide-metformin for adolescent girls with androgen excess: Divergent effects on CD163, TWEAK receptor, ANGPTL4, and LEPTIN Expression in subcutaneous adipose tissue. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(10), 3630-3638.
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*, 47, 20-33.
- Ding, T., Hardima, P. J., Petersen, I., Wang, F.-F., Qu, F., & Baio, G. (2017). The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive- aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(56), 96351-96358.
- Dumesic, D., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, 36(5), 487-525.
- Elashoff, J. D. (2007). nQuery Advisor® Version 7.0 User's Guide.
- EMA. (2018). Medicines | European Medicines Agency. Recuperat 27 agost 2018, de <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- EMA- CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. (2010). *Guideline on the investigation of Bioequivalence -(Last Updated:August 2010)*. Recuperat de <http://www.ema.europa.eu>
- EMA-CPMP/EWP/2330/99. (2001). *Guideline Point to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One Pivotal study*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf
- EMA/309801/2017, & FDA. (2017). *General Principles EMA-FDA Parallel Scientific Advice (Human Medicinal Products)*. Recuperat de

BIBLIOGRAFIA

- <https://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofGlobalRegulatoryOperationsandPolicy/OfficeofInternationalPrograms/UCM557100.pdf>
- EMA/339116/2013. (2013). *Assessment report cyproterone acetate/ethinylestradiol (2 mg/0.035 mg) containing medicinal products*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/cyproterone_ethinylestradiol_107i/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144130.pdf
- EMA/4260/2001 Rev. 9. (2017). *Guidance for Companies requesting Scientific Advice and Protocol Assistance. Regulation*.
- EMA/753370/2011. (2011). *Questions and answers on the paediatric use marketing authorisation (PUMA)- (Last Updated: 13/09/2011)*.
- EMA/CHMP/158268/2017. (2017). *Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products- (Last Updated: 23/03/2017)*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/03/WC500224836.pdf
- EMA/CHMP/281825/2015. (2015). *Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products (draft)- (Last Updated: 23/04/2015)*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/05/WC500186840.pdf
- EMA/CHMP/311805/2014. (2017). *Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management-(Last Updated: 2016)*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209942.pdf
- EMA/CHMP/748108/2013_Rev3. (2017). *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders-(Last Updated:2017)*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209944.pdf
- EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev.2. (2013). *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use- (Last Updated: 01/08/2013)*. Recuperat de http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf
- EMA Q&A/PIP. (2018). *Paediatric investigation plans: questions and answers- (Last Updated: February 2018)*. Recuperat 28 maig 2018, de http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000015.jsp&mid=WC0b01ac0580925cc7

BIBLIOGRAFIA

- EMA Scientific Advice. (2017a). *KPI-002 SPIOMET. Briefing document including the questions and company's positions.*
- EMA Scientific Advice. (2017b). *SPIOMET EMA Scientific advice- Final Advice Letter. EMA/CHMP/SAWP/282878/2017.* <https://doi.org/10.1038/213644a0>
- EMA/386453/2008. (2008). *Class waiver decision - Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma modulators, including dual and multiple PPAR modulators (e.g., thiazolidinediones, glitazars, triple modulators).* <https://doi.org/10.1002/sim.2584>
- EMA/CHMP/EWP/311890/2007. (2008). *Guideline on the evaluation of medicinal products for cardiovascular disease prevention-(Last Updated:2008).* Recuperat de <http://www.emea.europa.eu>
- EP18382586.8. (2018). Immediate release formulation of a triple combination of active pharmaceutical ingredients useful in the treatment of polycystic ovary syndrome.(Application). Prioritat: 02/08/2018.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 1-15.
- Escobar-Morreale, H. F., Carmina, E., Dewailly, D., Gambineri, A., Kelestimur, F., Moghetti, P., et al. (2012). Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: A consensus statement by the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Human Reproduction Update*, 18(2), 146-170.
- EU Clinical Trials Register. (2018). EU Clinical Trials Register. Recuperat 13 agost 2018, de <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Fauser, B., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., et al. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*, 97(1), 28-38.e25.
- Fauser, B., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., et al. (2012). Consensus on womens health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 27(1), 14-24.
- FDA. (2018). Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Recuperat 27 agost 2018, de <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
- FDA-2015-N-1260. (2015). Federal Register: Fixed-Combination and Co-Packaged Drugs: Applications for Approval and Combinations of Active Ingredients Under Consideration for Inclusion in an Over-the-Counter Monograph (Proposed Rule) 2015-N-1260. Recuperat 1 juny 2018, de <https://www.federalregister.gov/documents/2015/12/23/2015-32246/fixe->

BIBLIOGRAFIA

- combination-and-co-packaged-drugs-applications-for-approval-and-combinations-of-active
- FDA-NIH. (2018). *BEST (Biomarkers , Endpoints , and other Tools) - (Last Updated: May 2, 2018)*.
- FDA (CDER). (1999). *Guidance for Industry: Applications Covered by Section 505(b)(2)- (Last Updated: October 1999)*. Recuperat de <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>.
- FDA (CDER). (2005). *Guidance for Industry: How to Comply with the Pediatric Research Equity Act- (Last Updated: September 2005)*. Recuperat de <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- FDA (CDER). (2006). *Guidance for Industry: Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations - (Last Updated: March 2001)*. Recuperat de <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
- FDA (CDER). (2012). *Guidance for Industry: FDA Acceptance of Foreign Clinical Studies Not Conducted Under an IND; Frequently Asked Questions- (Last Updated: March 2012)*. Recuperat de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- FDA (CDER). (2013). *Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination - (Last Updated: June 2013)*. Recuperat de <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm236669.pdf>
- FDA (CDER). (2014). *Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs- (Last Updated: March 2014)*. Recuperat de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- FDA (CDER). (2017a). *Guidance for Industry: Formal Meetings Between the FDA and Sponsors or Applicants of PDUFA Products. Draft Guidance*.
- FDA (CDER). (2017b). *Guidance for Industry: Multiple Endpoints in Clinical Trials*. Recuperat de <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
- FDA Scientific Advice. (2017a). *KPI-002 SPIOMET. Meeting Package*.
- FDA Scientific Advice. (2017b). *SPIOMET FDA Scientific advice- Written responses. PIND 136077*.
- Fernandez, R., Moore, V., Varcoe, T., Rodgers, R., March, W., Moran, L., et al. (2018). Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nature of Science and Sleep*, 10, 45-64.

BIBLIOGRAFIA

- Ganie, M. A., Khurana, M. L., Eunice, M., Gulati, M., Dwivedi, S. N., & Ammini, A. C. (2004). Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: An open-labeled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *89*(6), 2756-2762.
- Ganie, M. A., Khurana, M. L., Nisar, S., Shah, P. A., Shah, Z. A., Kulshrestha, B., et al. (2013). Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A six-month, open-label randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(9), 3599-3607.
- Goodman, N. F., Cobin, R. H., Futterweit, W., Glueck, J. S., Legro, R. S., & Carmina, E. (2015). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide To the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. *Endocrine Practice*, *21*(11), 1291-1300.
- Grand View Research. (2017). Polycystic Ovarian Syndrome Treatment Market Worth \$5.1 Billion By 2025. Recuperat 16 agost 2018, de <https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-polycystic-ovarian-syndrome-pcos-treatment-market>
- Harrison, R. K. (2016). Phase II and phase III failures: 2013-2015. *Nature Reviews Drug Discovery*, *15*(12), 817-818.
- Hatch, R., Rosenfield, R. L., Kim, M. H., & Tredway, D. (1981). Hirsutism: Implications, etiology, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *140*(7), 815-830.
- Health Canada. (2018). Drug Product Database Online Query. Recuperat 27 agost 2018, de <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/>
- Ibáñez, L., del Río, L., Díaz, M., Sebastiani, G., Pozo, Ó. J., López-Bermejo, A., et al. (2017). Normalizing Ovulation Rate by Preferential Reduction of Hepato-Visceral Fat in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Adolescent Health*, *61*(4), 446-453.
- Ibáñez, L., Diaz, M., Sebastiani, G., Sánchez-Infantes, D., Salvador, C., Lopez-Bermejo, A., et al. (2011). Treatment of androgen excess in adolescent girls: Ethinylestradiol-cyproteroneacetate versus low-dose pioglitazone-flutamide-metformin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(11), 3361-3366.
- Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S. F., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., et al. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, *88*(6), 371-395.

BIBLIOGRAFIA

- Ibáñez, L., Ong, K. K., López-Bermejo, A., Dunger, D. B., & De Zegher, F. (2014). Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nature Reviews Endocrinology*, *10*(8), 499-508.
- ICH E8. (1997). *General Considerations for Clinical Trials (step 4)*. Recuperat de https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf
- ICH E9. (1998). *Statistical Principles for Clinical Trials ICH E9*. Recuperat de http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf
- ICH Q8. (2009). *Pharmaceutical Development Q8. ICH Harmonised Tripartite Guideline (Vol. 8)*.
- ICH Q9. (2005). *Quality Risk Management Q9. ICH Harmonised Tripartite Guideline*.
- Jacewicz-Święcka, M., & Kowalska, I. (2018). Polycystic ovary syndrome and the risk of cardio-metabolic complications in longitudinal studies: a review of the data. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, [Epub ahead of print].
- Joham, A. E., Teede, H. J., Ranasinha, S., Zoungas, S., & Boyle, J. (2015). Prevalence of Infertility and Use of Fertility Treatment in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Data from a Large Community-Based Cohort Study. *Journal of Women's Health*, *24*(4), 299-307.
- Johnson, T. R. B., Kaplan, L. K., Ouyang, P., & Rizza, R. A. (2012). *National Institute of Health Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. National Institutes of Health*. Recuperat de <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>
- Karjula, S., Morin-Papunen, L., Auvinen, J., Ruokonen, A., Puukka, K., Franks, S., et al. (2017). Psychological distress is more prevalent in fertile age and premenopausal women with pcos symptoms: 15-year follow-up. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(6), 1861-1869.
- Keller, E., Chazenbalk, G. D., Aguilera, P., Madrigal, V., Grogan, T., Elashoff, D., et al. (2014). Impaired preadipocyte differentiation into adipocytes in subcutaneous abdominal adipose of PCOS-like female rhesus monkeys. *Endocrinology*, *155*(7), 2696-2703.
- Kwon, K. C., & Lee, C. (2017). Analysis of Fixed-Dose Combination Products Approved by the US Food and Drug Administration, 2010-2015: Implications for Designing a Regulatory Shortcut to New Drug Application. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, *51*(1), 111-117.
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., et al. (2013a). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *98*(12),

BIBLIOGRAFIA

- 4565-4592.
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., et al. (2013b). Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *98*(12), 4565-4592.
- Legro, R. S., & Myers, E. (2004). Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? *Human reproduction (Oxford, England)*, *19*(8), 1697-1704.
- Lim, S. S., Norman, R. J., Davies, M. J., & Moran, L. J. (2013). The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, *14*(2), 95-109.
- Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, *106*(1), 6-15.
- Mastorakos, G., Koliopoulos, C., Deligeoroglou, E., Diamanti-kandarakis, E., Creatsas, G., & D, M. (2006). Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, *85*(2), 420-427.
- McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2016). Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, *375*(1), 54-64.
- McInnes, K. J., Brown, K. A., Hunger, N. I., & Simpson, E. R. (2012). Regulation of LKB1 expression by sex hormones in adipocytes. *International Journal of Obesity*, *36*(7), 982-985.
- Medscape Medical News. (2017). Early Use of Triple Drug Cocktail Improves Ovulation in PCOS. Recuperat 13 abril 2018, de https://www.medscape.com/viewarticle/878402?src=MKM_endo_170425_MSCPMRK_endoonly&uac=&impID=1334843&faf=1
- MHRA. (2018). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - GOV.UK. Recuperat 27 agost 2018, de <https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>
- Mitra, A., & Wu, Y. (2012). Challenges and Opportunities in Achieving Bioequivalence for Fixed-Dose Combination Products. *The AAPS Journal*, *14*(3), 646-655.
- Moggetti, P., Tosi, F., Tosti, A., Negri, C., Misciali, C., Perrone, F., et al. (2000). Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism : A Randomized , Double Blind , Placebo-Controlled Trial *. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *85*(1), 89-94.
- Mohs, R. C., & Greig, N. H. (2017). Drug discovery and development: Role of basic biological

BIBLIOGRAFIA

- research. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 3(4), 651-657.
- Moran, L., Hutchison, S., Norman, R., & Teede, H. (2011). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
- Morishita, M., Endo, T., Baba, T., Kuno, Y., Ikeda, K., & Kiya, T. (2018). Pioglitazone is effective for multiple phenotypes of the Zucker fa / fa rat with polycystic ovary morphology and insulin resistance. *Journal of Ovarian Research*, 1-8.
- Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(12), 959-968.
- Naka, K. K., Kalantaridou, S. N., Kravariti, M., Bechlioulis, A., Kazakos, N., Calis, K. A., et al. (2011). Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. *Fertility and Sterility*, 95(1), 203-209.
- NL Medicines Evaluation Board. (2016). *Public Assessment Report Scientific discussion of Spironolacton Accord 25 mg, 50 mg and 100 mg film-coated tablets. NL/H/3508/001-003/MR*.
- NtA Volume 2A. (2017). *Volume 2A- Procedures for marketing authorisation - CHAPTER 1 MARKETING AUTHORISATION (Revision 7) (Last updated: 12/2017)*. European Commission (EC). Recuperat de https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_rev7_201712.pdf
- O'Brien, S., Lewis, J., & Cunliffe, W. (1998). The Leeds revised acne grading system.pdf, (9), 215-220.
- Paul, S. M., Mytelka, D. S., Dunwiddie, C. T., Persinger, C. C., Munos, B. H., Lindborg, S. R., et al. (2010). How to improve RD productivity: The pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews Drug Discovery*, 9(3), 203-214.
- PREA. (2003). *'Pediatric Research Equity Act'*. Recuperat de <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM077853.pdf>
- PubMed - NCBI. (2018). PubMed - NCBI. Recuperat 13 agost 2018, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Radosh, L. (2009). Drug treatments for polycystic ovary syndrome. *American Family Physician*, 79(8), 671-676.
- Rajagopalan, S., Dutta, P., Hota, D., Bhansali, A., Srinivasan, A., & Chakrabarti, A. (2015). Effect of low dose pioglitazone on glycemic control and insulin resistance in Type 2 diabetes: A randomized, double blind, clinical trial. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 109(3),

BIBLIOGRAFIA

- e32-e35.
- Rosner, W., Auchus, R. J., Azziz, R., Sluss, P. M., & Raff, H. (2007). Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(2), 405-413.
- Rubin, K. H., Glintborg, D., Nybo, M., Abrahamsen, B., & Andersen, M. (2017). Development and Risk Factors of Type 2 Diabetes in a Nationwide Population of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(10), 3848-3857.
- Schuhmacher, A., Gassmann, O., & Hinder, M. (2016). Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1-11.
- Spritzer, P. M., Lecke, S. B., Satler, F., & Morsch, D. M. (2015). Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*, 149(5), R219-R227.
- Tang, T., Lord, J., Norman, R., Yasmin, E., & Balen, A. (2012). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5), 1-163.
- Teede, H., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., et al. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 1-17.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop Group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 19(1), 41-47.
- Tomasi, P. A., Egger, G. F., Pallidis, C., & Saint-Raymond, A. (2017). *Enabling Development of Paediatric Medicines in Europe: 10 Years of the EU Paediatric Regulation*. *Pediatric Drugs* (Vol. 19). Recuperat de https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf
- USPharmacopeia. (2018a). *Metformin Hydrochloride Tablets official monograph (Last Updated: 1 May 2018)*.
- USPharmacopeia. (2018b). *Pioglitazone and Metformin Hydrochloride Tablets official monograph (Last Updated: 1 May 2018)*.
- USPharmacopeia. (2018c). *Pioglitazone Tablets official monograph (Last Updated: 1 May 2018)*.
- USPharmacopeia. (2018d). *Spironolactone tablets official monograph (Last Updated: 1 May*

BIBLIOGRAFIA

- 2018).
- Valsamakis, G., Lois, K., Kumar, S., & Mastorakos, G. (2013). Metabolic and other effects of pioglitazone as an add-on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*, 12(3), 363-378.
- Vermeulen, A., Verdonck, L., & Kaufman, J. M. (1999). A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84(10), 3666-3672.
- Walsky, R. L., Gaman, E. A., & Obach, R. S. (2005). Examination of 209 drugs for inhibition of cytochrome P450 2C8. *Journal of Clinical Pharmacology*, 45(1), 68-78.
- Witchel, S. F., Oberfield, S., Rosenfield, R. L., Codner, E., Bonny, A., Ibáñez, L., et al. (2015). The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Hormone research in paediatrics*, 850.
- WO2017072243. (2017). Treatment of hepatic steatosis related oligo-ovulation. (Application) Prioritat: 27/10/2015.
- Xu, Y., Wu, Y., & Huang, Q. (2017). Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS:a meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(4), 661-677.
- Yanai, H., & Adachi, H. (2017). The Low-Dose (7.5 mg/day) Pioglitazone Therapy. *J Clin Med Res*, 9(10), 821-825.
- Zawadsky J, D. A. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: *Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, ed. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific.*

8 ANNEXOS

Annex 1: Sinopsi dels resultats de l'estudi clínic pilot Fase I de Biodisponibilitat comparada

Annex 2: Sol·licitud de patent de formulació

Annex 3: Evidència clínica seleccionada com a evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

Annex 4: Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS a EU i EUA

ANNEX 1

Sinopsi dels resultats de l'estudi clínic pilot Fase I de Biodisponibilitat comparada

ANNEX 1. Sinopsi dels resultats de l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada

El següent Annex inclou la sinopsis en anglès dels resultats del primer **estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada (Codi KPI-002-CL-001)**. La sinopsis inclou inicialment un breu resum del protocol executat seguit dels resultats de les dades dels paràmetres farmacocinètics (t_{max} , C_{max} , AUC_0^t) obtinguts pel tractament Prova i de Referència, el resultat del anàlisi de biodisponibilitat comparada, de seguretat i tolerabilitat, junt amb les conclusions de l'estudi. Es representen també les figures dels perfils de farmacocinètica comparatius obtinguts per cada component versus el seu producte de referència amb les dades lineals i les log-transformades.

Title of Study: Title: An open-label, crossover, randomized, single dose pilot study to assess the comparative bioavailability of a new film-coated tablet (combination of Pioglitazone 7.5mg, Spironolactone 50mg and Metformin 850mg) versus the same individual components in healthy women, under fed conditions. Study code: KPI-002-CL-001 Num. of protocol approved by the E.C.: 17/103 EudraCT number: 2016-004748-12	
Investigators: M.R. Ballester, R.M. Antonijoan, I. Gich, J. Coimbra, J. Martínez, M.Puntes	
Study centre: CIM-Sant Pau. IIB-Sant Pau. Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. Spain.	
Publication (reference): Not applicable.	
Study period: Beginning of study ('first subject in'): 05.07.2017 End of study ('last subject out'): 11.08.2017	Development phase: Phase I
Objectives: The main aim of this study was to evaluate the bioavailability (in rate and in extent), of a new film-coated tablet (SPIOMET: triple combination at fixed doses Metformin 850mg, Pioglitazone 7.5mg, Spironolactone 50mg) in comparison with the co-administration of the individual components of the reference formulation (Dianben® 850mg, Actos® 15mg and Aldactone® 25mg) in healthy female volunteers under fed conditions. Secondary Objectives: Evaluation of the safety and tolerability of the formulations as well as other pharmacokinetic parameters.	
Methodology: This was a comparative bioavailability clinical trial (phase I), pilot, single center, randomized, open-label, single dose, crossover, two treatments (combination of three components), two periods in healthy female volunteers under fed conditions. After screening and examination of the volunteers the subjects took part in two experimental periods with a single dose administration of each formulation and a wash-out period of 7 days between periods. Sampling times: baseline (premedication), [+0.5h], [+1h], [+1.3h], [+1.6h], [+2h], [+2.3h], [+2.6h], [+3h], [+3.3h], [+3.6h], [+4h], [+4.3h], [+4.6h], [+5h], [+5.5h], [+6h], [+7h], [+8h], [+9h], [+12h], [+24h], [+48h] post-dose.	

Number of subjects (planned and analyzed):

The planned sample size was 14 healthy female volunteers. A total of 20 subjects were screened and 14 subjects met the inclusion/exclusion criteria. 14 subjects were randomized and all of them completed their participation on clinical study. Therefore, 14 subjects were included in the pharmacokinetic and tolerability analysis.

Diagnosis and main criteria for inclusion:

Healthy female subjects who fulfilled the inclusion/exclusion criteria detailed in the study protocol.

Test product, dose and mode of administration, batch number:

Oral administration of one film-coated tablet of SPIOMET (Metformin 850mg + Pioglitazone 7.5mg + Spironolactone 50mg) with 240 ml of a 20% glucose solution in water.
Test formulation was manufactured by Kern Pharma, S.L. Batch number G201701335 and expiry date of Oct 2017.

Duration of treatment:

The study comprised two treatment periods in which the corresponding treatments were administered as a single oral dose. A 7 days wash-out period between treatment periods was established.

Reference, dose and mode of administration, batch number:

Oral administration of 1 tablet of Dianben® 850mg (manufactured by Merk Sante S.A.S.), 1 tablet of Actos® 15mg (manufactured by Takeda Global Research And Development Centre, Europe, Ltd.), 2 tablets of Aldactone® 25mg (manufactured by Pfizer, S.L.) with 240 ml of a 20% glucose solution in water. Reference formulation (Aldactone® 25mg) had the batch number K17 with expiry date Sept 2021. Reference formulation (Actos® 15mg) had the batch number C600837 with expiry date Jul 2018. Reference formulation (Dianben® 850mg) had the batch number 19641 with expiry date Oct 2021.

Criteria for evaluation:

The main variable for the evaluation were the parameters that define the bioavailability in extent, $\ln[AUC_0^t]$ and rate, $\ln[C_{max}]$ of Pioglitazone, Spironolactone and Metformin after both formulations. For this purpose the necessary kinetic parameters were determined by means of a non-compartmental method with the values obtained after the quantitative analysis of the plasma levels of Pioglitazone, Spironolactone and Metformin. Calculation of the pharmacokinetic parameters, the main variable AUC_0^t and C_{max} , were performed with the WinNonlin-Pro 2.1. The confidence intervals of 90% for decision making were calculated with the WinNonlin-Pro 2.1.

Additionally, the following pharmacokinetic parameters were calculated as secondary endpoints: AUC_0^∞ , Kel , Cl/F , Vd/F , $t_{1/2}$, MRT and t_{max} by means of the WinNonlin-Pro 2.1 as well.

Variables obtained in the tolerability and safety evaluations were also evaluated as secondary endpoints (AEs, vital signs, ECG, laboratory tests).

Results:

Pharmacokinetic results:

After the administration of **SPIOMET**:

- t_{max} values for Spironolactone 50 mg ranged from 0.5 h to 9 h with a median value of 2.10 h and mean C_{max} value of 53.06 ng/ml (SD= 38.98). Mean AUC_0^t value was 194.25 ng.h/ml (SD= 57.14).
- t_{max} values for Metformin 850 mg ranged from 1.0 h to 5.5 h with a median value of 1.6 h and mean C_{max} value of 1023.62 ng/ml (SD= 343.35). Mean AUC_0^t value was 9236.55 ng.h/ml (SD= 2792.48).
- t_{max} values for Pioglitazone 7.5 mg ranged from 1.6 h to 12 h with a median value of 5.3 h and mean C_{max} value of 282.10 ng/ml (SD= 70.59). Mean AUC_0^t value was 3293.62 ng.h/ml (SD= 1258.73).

After the administration of the **Reference formulation (1 tablet of Dianben ® 850mg, 1 tablet Actos® 15mg , 2 tablets Aldactone® 25mg)**:

ANNEX 1. Sinopsi dels resultats de l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada

- t_{max} values for Spironolactone 50 mg (**2 tablets Aldactone® 25mg**) ranged from 0.5 h to 7 h with a median value of 2.45 h and mean C_{max} value of 62.11 ng/ml (SD = 42.03). Mean AUC_{0-t} value was 207.52 ng.h/ml (SD= 126.85).
- t_{max} values for Metformin 850 mg (**Dianben® 850mg**) ranged from 1.0 h to 4.6 h with a median value of 2.65 h and mean C_{max} value of 1061.51 ng/ml (SD = 211.55). Mean AUC_{0-t} value was 10008.07 ng.h/ml (SD= 3068.65).
- t_{max} values for Pioglitazone 15 mg (**Actos® 15mg**) ranged from 2.0 h to 12.0 h with a median value of 7.5 h and mean C_{max} value of 418.99 ng/ml (SD = 98.43). Mean AUC_{0-t} value was 6489.78 ng.h/ml (SD= 2103.76).

For Spironolactone, the 90% confidence intervals for AUC_{0-t} lie within the acceptance interval of 80% - 125% for the ratio of the population means (test/reference), whereas test formulation, tend to be infrabioequivalent in rate (C_{max}). n=14.

Spironolactone 50mg	CI 90%
Ln AUC_{0-t} (ng.h/mL)	82.41 – 119.65
Ln C_{max} (ng/mL)	59.67 – 116.77

For Spironolactone, the 90% confidence intervals for AUC_{0-t} lie within the acceptance interval of 80% - 125% for the ratio of the population means (test/reference), whereas test formulation, tend to be infrabioequivalent in rate (C_{max}). n=13 (without R004).

Subject R004 seemed to be an outlier, without confirmatory reasons. That's why we analyzed bioequivalence without this subject.

Spironolactone 50mg	CI 90%
Ln AUC_{0-t} (ng.h/mL)	81.76 – 122.82
Ln C_{max} (ng/mL)	74.17– 123.31

For Metformin, the 90% confidence intervals for AUC_{0-t} and C_{max} lie within the acceptance interval of 80% - 125% for the ratio of the population means (test/reference), n=14.

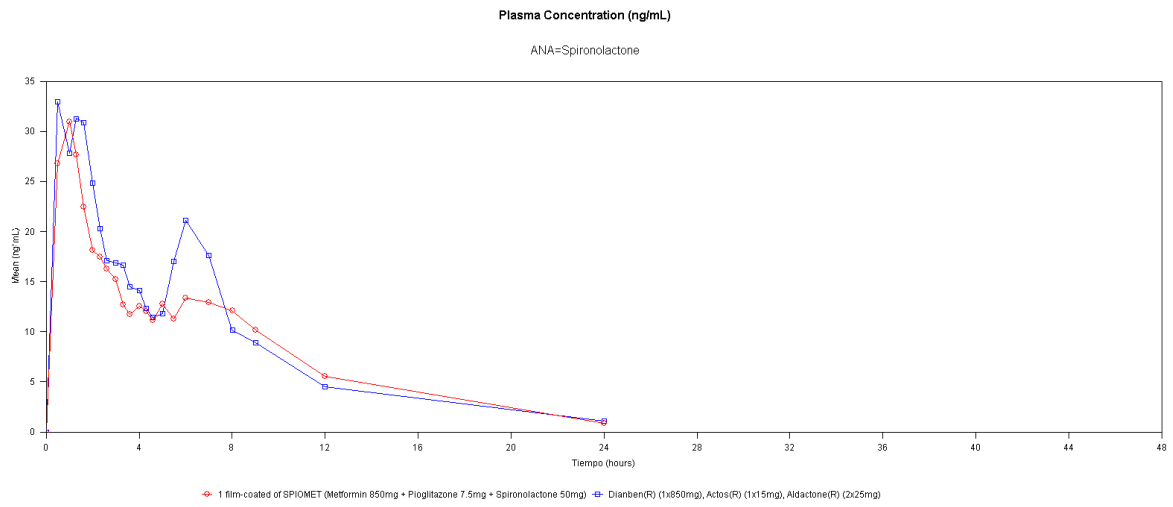
Metformin 850mg	CI 90%
Ln AUC_{0-t} (ng.h/mL)	82.92 – 102.03
Ln C_{max} (ng/mL)	83.66 – 105.66

For Pioglitazone, the 90% confidence intervals for AUC_{0-t} lie within the acceptance interval of 80% - 125% for the ratio of the population means (test/reference), whereas of test formulation, tend to be suprabioequivalent in rate (C_{max}). n=14.

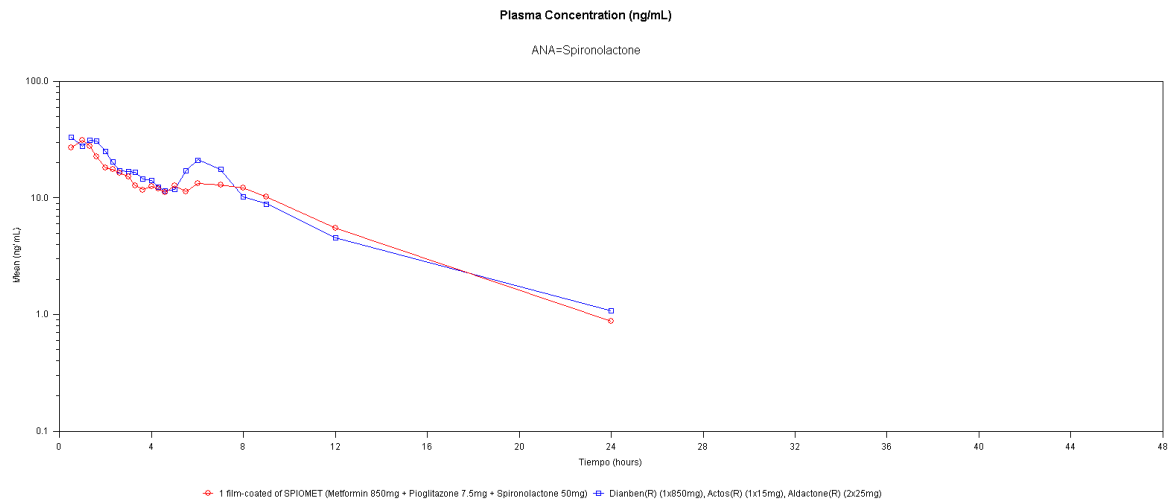
Metformin 850mg Pioglitazone 7.5mg Spironolactone 50mg	CI 90%
Corrected Ln AUC_{0-t} (ng.h/mL)	84.25 – 119.92
Corrected Ln C_{max} (ng/mL)	116.52 - 153.97

ANNEX 1. Sinopsi dels resultats de l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada

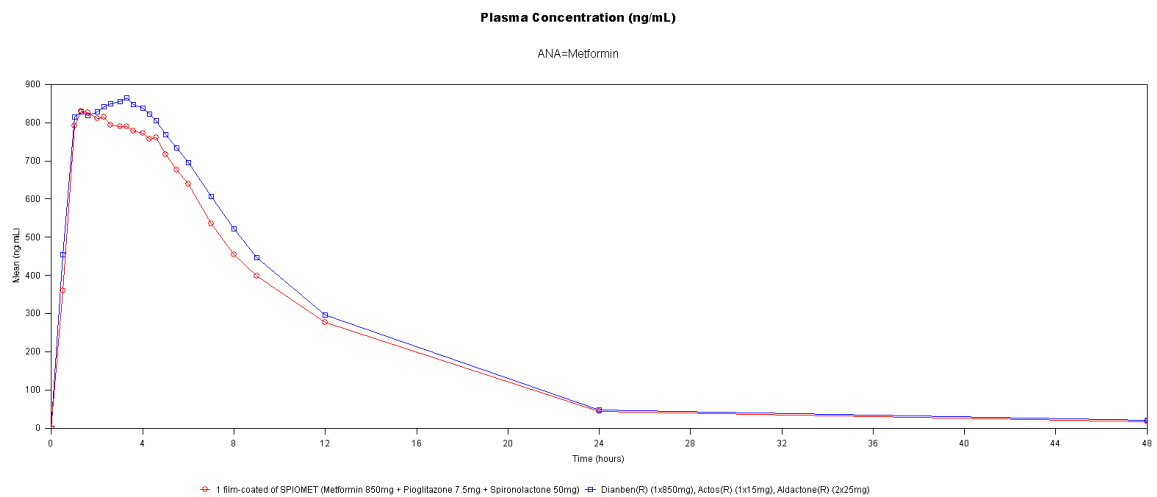
Mean values of Spironolactone plasma concentrations/time, linear curves of reference and test.



Mean values of Spironolactone plasma concentrations/time log-linear curves of reference and test.

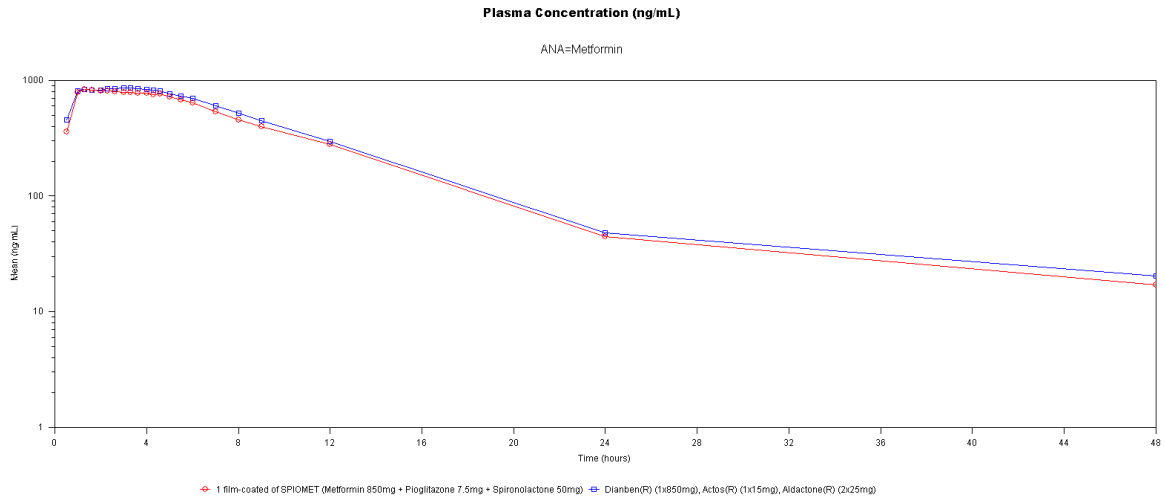


Mean values of Metformin plasma concentrations/time, linear curves of reference and test.

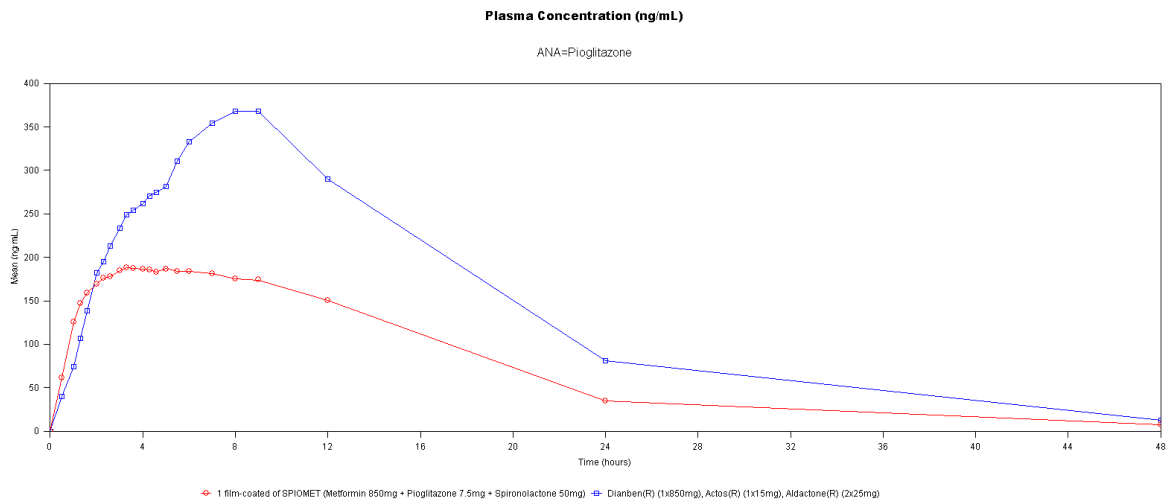


ANNEX 1. Sinopsi dels resultats de l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada

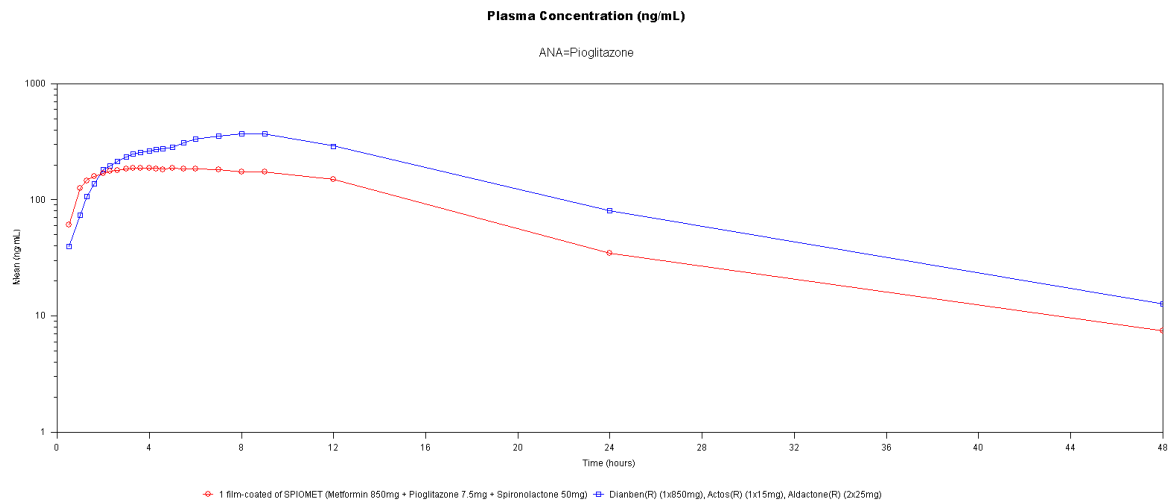
Mean values of Metformin plasma concentrations/time log-linear curves of reference and test.



Mean values of Pioglitazone plasma concentrations/time, linear curves of reference and test.



Mean values of Pioglitazone plasma concentrations/time log-linear curves of reference and test.



Tolerability:

There were a total of 2 Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs) throughout the study. All AEs were classified according to MedDRA dictionary (version 20.1).

The two TEAEs were reported with test formulation. The TEAEs were as follow: Headache 2 (100%), affecting the Nervous System Disorders Organ Class

No TEAEs were reported with reference formulations.

Two n-TEAE were recorded with the reference formulation: Toothache and Dysmenorrhea.

The most commonly reported TEAE was "Headache" reported by 14.3% (n=2) of subjects who constituted the safety population.

The 2 TEAEs reported were graded as moderate and the reported relationship was judged as "possible".

No deaths were reported during this study. The complementary safety examinations that were performed (physical examinations, biochemical and haematological tests) did not show any clinically significant changes.

Conclusions:

The comparison of SPIOMET 50 mg with 1 tablet of Dianben ® 850mg, 1 tablet Actos® 15mg , 2 tablets Aldactone® 25mg, showed that:

- The exposure to Metformin was similar following both formulations.
- The exposure to Pioglitazone was similar following both formulations whereas of test formulation, tend to be suprabioequivalent in rate.
- The exposure to Spironolactone was similar following both formulations whereas test formulation, tend to be infrabioequivalent in rate.
- Bioequivalence of the two formulations for Metformin was shown for pharmacokinetic parameters in extent and in rate.
- Tendency of bioequivalence of the two formulations for Pioglitazone and Spironolactone was shown for pharmacokinetic parameters in extent but not in rate.
- Single daily doses of Metformin 850mg, Pioglitazone 15mg and Spironolactone 50g, were generally safe and well tolerated by the subjects included in this study.
- Considering the literature review and comparisons of the data with the results of C_{max} and AUC observed in this study, it cannot be concluded that there is a possible drug-drug interaction between pioglitazone and spironolactone in absorption and drug exposition. Some type of interaction that

ANNEX 1. Sinopsi dels resultats de l'estudi clínic pilot Fase I de biodisponibilitat comparada

would cause an increase in the exposure of both drugs (Spironolactone and Pioglitazone) after co-administration cannot be excluded. However, these data cannot be conclusive due to the low sample size of the study and the high variability shown for both Active Principles.

Date of final report: 12.02.2018

ANNEX 2

Sol·licitud de patent de formulació- EP18382586.8

EP18382586.8. (2018). Immediate release formulation of a triple combination of active pharmaceutical ingredients useful in the treatment of polycystic ovary syndrome. (Application). Prioritat: 02/08/2018.



Acknowledgement of receipt

We hereby acknowledge receipt of your request for grant of a European patent as follows:

Submission number	300284063	
Application number	EP18382586.8	
File No. to be used for priority declarations	EP18382586	
Date of receipt	02 August 2018	
Your reference	P4618EP00	
Applicant	KERN PHARMA, S.L.	
Country	ES	
Title	IMMEDIATE RELEASE FORMULATION OF A TRIPLE COMBINATION OF ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS USEFUL IN THE TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME	
Documents submitted	package-data.xml application-body.xml OLF-ARCHIVE.zip\P4618EP00_filing_test_20180727.zip SPECEPO-1.pdf\P4618EP00_filing_test_20180727.pdf (25 p.) feesheetint.pdf (1 p.)	ep-request.xml ep-request.pdf (4 p.) SPECTRANONEP.pdf\RESUMEN EN CASTELLANO P4618EP00.pdf (1 p.) f1002-1.pdf (1 p.)
Submitted by	CN=Montserrat Jané Bonet 17614	
Method of submission	Online	
Date and time receipt generated	02 August 2018, 10:12:29 (CEST)	

Form 1002 - 1: Public inventor(s)

Designation of inventor

User reference: P4618EP00
Application No:

Public

Inventor	Name: Soler Ranzani Luis Address: Venus, 72 Pol. Ind. Colon II 08228 TERRASSA Spain The applicant has acquired the right to the European patent:	As employer
Inventor	Name: Mestre Cervantes Laura Address: Venus, 72 Pol. Ind. Colon II 08228 TERRASSA Spain The applicant has acquired the right to the European patent:	As employer
Inventor	Name: Torres Ferraz Rosa Address: Venus, 72 Pol. Ind. Colon II 08228 TERRASSA Spain The applicant has acquired the right to the European patent:	As employer

Signature(s)

Place: **Barcelona**
Date: **02 August 2018**
Signed by: **Montserrat Jané Bonet 17614**
Association: **ZBM Patents - Zea, Barlocchi & Markvardsen**
Representative name: **Montserrat Jane Bonet**
Capacity: **(Representative)**

ANNEX 3

Evidència clínica seleccionada com a evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

Contingut

Taula 1. Resultat de la compilació dels estudis clínics que usen els components de SPIOMET tant en monoteràpia com combinacions dobles i/o triples pel tractament de PCOS.	4
Taula 2. Resum dels 11 estudis clínics previs realitzats amb FLU en lloc de SPI pels investigadors Dra. Lourdes Ibáñez de l'Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (HSJD) i Prof. Francis de Zegher de la Universitat de Leuven, Bèlgica (KU Leuven)	12
Bibliografia	16

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

Taula 1. Resultat de la compilació dels estudis clínics que usen els components de SPIOMET tant en monoteràpia com combinacions dobles i/o triples pel tractament de PCOS.

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
SPI	(Zulian et al., 2005)	Prospectiu, obert, no comparatiu	- SPI 100 mg/d (pes normal o sobrepès amb intervenció en l'estil de vida)	12 m	0	25 (16 -32 anys)	<u>SPI grup pes normal:</u> Hirsutisme: ↓ 5,4 (44,2%)* (12,2→6,8) <u>SPI grup sobrepès + intervenció:</u> Hirsutisme: ↓ 4,9 (48,5%)* (10,1→5,2)
	(Moggetti et al., 2000)	Aleatoritzat, doble cec, paral·lel, amb comparador actiu i placebo	- SPI 100 mg/d - FLU 250 mg/d - Finasterida 5 mg/d - Placebo	6 m	0	40 (21 amb PCOS diagnòstica t)	<u>SPI:</u> Hirsutisme: ↓ 6,9 (41%)*# (16,9→10,0) <u>Placebo:</u> Hirsutisme ↔ 0,8 (5%) (17,2 →18,0)
	(Ganie et al., 2004)	Aleatoritzat, obert, paral·lel, amb comparador actiu	- SPI 50 mg/d - MET 1000 mg/d	6 m	0	69 (algunes de finals d'adolescència)	<u>SPI:</u> Hirsutisme: ↓ 4,2 (33%) (12,9→8,7) Menst: ↑ 3,6 (54%)* (6,6→10,2 cicles/a) <u>MET:</u> Hirsutisme: ↓ 2,5 (20%)* (12,5→10,0) Menst: ↑ 3,4 (59%)* (5,7→9,1 cicles/a)

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
PIO	(Romualdi et al., 2003)	Obert, no comparatiu	- PIO 45 mg/d	6 m	0	18 (18-36 anys)	FAI: ↓0,28 (3%) (7,18→6,9) Hirsutisme: ↓8,4 (51%)* (16,3→7,9)
	(Aroda et al., 2009)	Aleatoritzat, paral·lel, comparatiu amb placebo.	- PIO 45 mg/d - Placebo	6 m	0	23 (27-28 anys)	<u>PIO:</u> FAI: ↔ sense canvi (10,63→10,07) Hirsutisme: ↓ 5 (31%)*# (16→11) <u>Placebo:</u> FAI: ↓ 2,05 (20,4%) (10,06→8,01) Hirsutisme: ↓ 2 (18,2%) (11→9)

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
	(Naka et al., 2011)	Prospectiu, aleatoritzat, paral·lel, obert, amb comparador actiu i placebo	- PIO 30 mg/d - MET 1700mg/d - Placebo	6 m	0	43 (<35 anys)	<u>PIO</u> : Hirsutisme: ↓ 1,6 (16%)* (10,0→8,4) FAI: ↓ 4,6 (36%)*# (12,7→8,1) <u>MET</u> : Hirsutisme: ↓ 1,2 (12%)* (9,9→8,6) FAI: ↓ 5,1 (35%)*# (14,4→9,3) <u>Placebo</u> : Hirsutisme: ↔ 0,5 (4,8%) (10,4→9,9) FAI: ↑ 1,2 (9%) (13,4→14,6)
	(Ortega-González et al., 2005)	Aleatoritzat, paral·lel, obert, amb comparador actiu	- PIO 30 mg/d - MET 2550 mg/d	6 m	0	34 (21-35 anys)	<u>PIO</u> : Hirsutisme: ↓ 5 (32%)* (15,4→10,4) <u>MET</u> : Hirsutisme: ↓5,4 (33%)* (16,4→11,0)

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
	(Stabile et al., 2014)	Prospectiu, obert, no comparatiu	- PIO 30 mg/d	6 m	15 (15-23 anys)		Hirsutisme: ↓ 1,4 (14%)* (10,3→8,9) Menst: ↑ 66% cicles regulars* (20→86, %cicles regulars) Acne: ↓1,03 (79%)* (1,3→0,27, escala Cremoncini)
	(Narsing Rao et al., 2009)	Prospectiu, obert, no comparatiu	- PIO 30 mg/d	6 m	22 (15 -24 anys)		Hirsutisme: ↔ sense canvi Menst: ↑ 7,7* (2,8→10,5 cicles/a) o ↑91% cicles regulars
MET	HSJD/KU Leuven 02 (Ibáñez, Valls, et al., 2000)	Fases seqüencials de tractament <i>on-off</i> , obert, no comparatiu	- MET 1275 mg/d	6 m + 3 m FU	10 (13-20 anys)		FAI: ↓ 5,5 (55%)* (9,9→4,4) Hirsutisme: ↓ 5,9 (35,5%)* (16,6→10,7) Menst: ↑100% cicles regulars (0→100, %cicles regulars)
	HSJD/KU Leuven 03 (Ibáñez et al., 2001)	Obert, no comparatiu	- MET 1275 mg/d	6 m	18 (≥16 anys)	0	FAI: ↓ 6,3 (56%)* (11,1→4,8) Hirsutisme: ↓ 4,2 (27%)* (15,4→11,2) Menst: ↑73% cicles regulars (27→100, %cicles regulars)

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
SPI + MET	(Ganie et al., 2013)	Aleatoritzat, paral·lel, obert, amb comparador actiu	- MET 1000 mg/d - SPI 50 mg/d - SPI (50 mg/d) + MET (1000 mg/d)	6 m	0	169 (22-23 anys)	<p><u>SPI:</u> Hirsutisme: ↓ 4,09 (30%)* (13,65→9,56) Menst,: ↑ 3,9 (60%)* (6,45→10,35 cicles/a)</p> <p><u>MET:</u> Hirsutisme: ↓ 3,6 (27%)* (13,27→9,67) Menst: ↑ 4,07 (68%)* (5,95→10,02 cicles/a)</p> <p><u>SPI+MET:</u> Hirsutisme: ↓ 4,02 (31%)*[§] (13,11→9,09) Menst: ↑ 4,73 (77%)*[§] (6,13→10,86 cicles/a)</p>

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
	(Mazza et al., 2014)	Prospectiu, Aleatoritzat, paral·lel, obert, amb comparador actiu	- MET 1700 mg/d - SPI (25 mg/d) + MET (1700 mg/d)	6 m		52 (16-36 anys)	<u>MET:</u> FAI: ↓ 5,2 (33%)* (15,5→10,3) Hirsutisme: ↓ 1,5 (12%)* (12,2→10,7) Menst: ↑ 82% cicles regulars* <u>SPI + MET:</u> FAI: ↓ 7,4 (47%)* (15,6→8,2) Hirsutisme: ↓ 4,1 (27%)* [§] (15,1→11,0) Menst: ↑ 67% cicles regulars*
	(Diri et al., 2016)	Aleatoritzat, paral·lel, obert, amb comparador actiu	- SPI 100 mg/d - SPI (100 mg/d) + MET (2000 mg/d)	12 m	0	37 (18-40 anys)	<u>SPI:</u> Hirsutisme: ↓ 3,7 (25%)* (14,7→11,1) <u>SPI + MET:</u> Hirsutisme: ↓ 3,6 (28%)* (12,7→9,1)

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
PIO + MET	(Sohrevardi et al., 2016)	Aleatoritzat, paral·lel, obert, amb comparador actiu	- PIO 30 mg/d - MET 1500 mg/d - PIO (30 mg/d) + MET (1500 mg/d)	3 m	0	66 (18-40 anys)	<p><u>PIO:</u></p> <p>Hirsutisme: ↔ sense canvi Acne: ↓ 68,4%* Menst: ↑71% cicles regulars</p> <p><u>MET:</u></p> <p>Hirsutisme: ↔ sense canvi Acne: ↓ 38,9%* Menst: 36,4% cicles regulars</p> <p><u>PIO + MET:</u></p> <p>Hirsutisme: ↔ sense canvi Acne: 76,1%* Menst: 73% cicles regulars[§]</p>

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA ^a	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (Edat)		Variables d'avaluació de PCOS i efecte observat en cada grup ^b
					Adolesc.	Adultes	
SPI + PIO + MET	HSJD/KU Leuven 14 FSJD-PioSpiMet-2012 (Ibáñez et al., 2017)	Prospectiu, aleatoritzat, obert, amb comparador actiu	- SPI (50 mg/d) + PIO (7,5mg/d) + MET (850 mg/d) - OC (LEVO 100mg + EE 20µg)	12 m+ 12 m FU	36 (15,9 anys)	0	<u>SPI +PIO + MET:</u> FAI: ↓ 4,95 (66%)* (7,46→2,51) Hirsutisme: ↓ 6 (40%)* (15,0→9) Acne: ↓ 1,1 (52%)* (2,1→1,0 , escala de Leed's) Menst: ↑66%* (28→94 % cicles regulars) Taxa d'ovulació 12 m post tractament: 74% [§]
	HSJD/KU Leuven 15 FSJD-PIOSPIMET-2015	Prospectiu, aleatoritzat, obert, amb comparador actiu	- SPI (50 mg/d) + PIO (7,5 mg/d) + MET (850 mg/d) - OC (LEVO 100mg + EE 20µg)	18 m + 6 m FU	40 (12-18 anys)	0	Estudi en marxa. Dades no disponibles

^a Quan un estudi compara dos o mes grups amb monocomponents, els estudis només es mostren un cop,

^b Efecte observant versus basal: el canvi s'expressa com a **canvi absolut** (dada basal-final) i **relatiu** [(canvi absolut/dada basal)100], La **dada basal** i **dada final** o **al temps t específic** s'indica entre parèntesis i cursiva (*dada basal* → *dada final*).

Canvi estadísticament significatiu (p <0,05 o menor):

*versus dada basal

#versus placebo

§versus comparador actiu

a:any; d:dia; EE:Etinilestradiol; FAI:Índex d'andrògens circulants; FU:Seguiment o *Follow-up*; IMC:Índex de Massa Corporal; LEVO:levonorgestrel; m:mes; Menst:cicle menstrual; OC:anticonceptius orals; PA:Principi actiu

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

Taula 2. Resum dels 11 estudis clínics previs realitzats amb FLU en lloc de SPI per els investigadors Dra. Lourdes Ibáñez de l'Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (HSJD) i Prof. Francis de Zegher de la Universitat de Leuven, Bèlgica (KU Leuven)

PA	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (edat)		Variables d'avaluació de PCOS
					Adolesc.	Adults	
FLU	HSJD//KU Leuven 01: (Ibáñez, Potau, et al., 2000)	Obert, no comparatiu	- FLU 250 mg/d	18 m + 3-4 m FU	18 (14-18 anys)	0	• Hirsutisme, FAI
FLU + MET	HSJD/KU Leuven 04: (Ibáñez et al., 2002)	Aleatoritzat, paral·lel, obert, amb comparador actiu	- FLU 250 mg/d - MET 1275 mg/d - FLU (250mg/d)+MET (1275mg/d)	9 m	0	31 (18-22 anys)	• Hirsutisme, taxa ovulació
	HSJD/KU Leuven 05: (Ibáñez & de Zegher, 2003b)	Obert	- MET (1275 mg/d) + FLU (125 mg/d) - MET (1275 mg/d) + FLU (125 mg/d) + OC	9 m (6m ±OC)	0	24 (18-22 anys) <i>(de l'estudi HSJD/KU Leuven 04)</i>	• Hirsutisme, FAI, taxa ovulació
	HSJD/KU Leuven 06: (Ibáñez, Ong, et al., 2003)	Obert, no comparatiu	- MET (1275 mg/d) + FLU (125 mg/d);	9 m	30 (13-18 anys)	0	• Hirsutisme, taxa ovulació

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (edat)		Variables d'avaluació de PCOS
					Adolesc.	Adults	
	HSJD/KU Leuven 07: (Ibáñez & de Zegher, 2003a)	Aleatoritzat, obert	<i>Adolescents:</i> - sense tractament - FLU (62,5 mg/d) + MET (1275 mg/d) <i>Adultes:</i> - FLU (62,5 mg/d) + MET (1275 mg/d) - FLU (62,5 mg/d) + MET (1275 mg/d) + OC	3 m	21 (13-17 anys)	24 (16-21 anys)	• Testosterona, SHBG
	HSJD/KU Leuven 08: (Ibáñez & de Zegher, 2004)	Aleatoritzat, obert	<i>Adolescents:</i> - FLU (62,5 mg/d) + MET (850 mg/d) - OC <i>Adultes:</i> - FLU (62,5 mg/d) + MET (850 mg/d) - OC	9 m	32 (13-16 anys)	22 (17-21 anys)	• Hirsutisme, Testosterona
	HSJD/KU Leuven 09: (Ibáñez, Valls, et al., 2004)	Aleatoritzat, obert	- MET (850 mg/d) + OC+ FLU (62,5 mg/d) - MET (850 mg/d) + OC+	3 mo	40 (13-19 years)	0	• Testosterona, SHBG

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (edat)		Variables d'avaluació de PCOS
					Adolesc.	Adults	
	HSJD/KU Leuven 10: (Ibáñez et al., 2005)	Aleatoritzat, obert	- FLU (62,5 mg/d) + OC - FLU (62,5 mg/d) + OC + MET (850 mg/d)	3 m	31 (13-20 anys)		• Testosterona, SHBG
	HSJD/KU Leuven 11: (Ibáñez et al., 2006)	Aleatoritzat, obert	- FLU (62,5 mg/d) + MET (850 mg/d) + OC oral - FLU (62,5 mg/d) + MET (850 mg/d) + OC pegat	6 m	31 (13-21 anys)		• Hirsutisme, Testosterona
FLU + MET + PIO	HSJD/KU Leuven 12: HSJDBCN-LIT-05: -6 mesos (Ibáñez et al., 2007) -12 mesos (Ibáñez et al., 2008)(Ibáñez et al., 2009) -Extensió en obert 24-30m (Ibáñez et al., 2010)	Aleatoritzat, paral·lel, doble cec (fins als 18m), comparatiu amb placebo	- FLU (62,5 mg/d) + MET (850 mg/d) + OC + PIO (7,5 mg/d) - FLU (62,5 mg/d) + MET (850 mg/d) + OC + placebo	24 m	0	38 (19-24 anys)	• Testosterona, SHBG, Hirsutisme

ANNEX 3. Evidència rellevant per la base de l'eficàcia de SPIOMET

PA	Codi estudi /Referència	Disseny	Tractament/ interval dosificació	Duració (mesos)	Grandària de mostra (edat)		Variables d'avaluació de PCOS
					Adolesc.	Adults	
	HSJD/KU Leuven 13: PioMet-55: - 6 mesos: (Ibáñez et al., 2011) - 1 any: (Díaz et al., 2012) - 18 mesos + 6 mesos FU: (Ibáñez et al., 2013)	Aleatoritzat, obert, amb comparador actiu	- FLU (62,5 mg/d) + PIO (7,5 mg/d) + MET (850 mg/d) - OC	18 m + 6 m FU	34 (14-17 anys)	0	<ul style="list-style-type: none"> FAI, Hirsutisme, Acne, Taxa ovulació

a:any; d:dia; FAI:Índex d'andrògens circulants; FU:Seguiment o *Follow-up*; m:mes; OC:anticonceptius orals; PA:Principi actiu; SHBG: globulina transportadora d'hormones sexuals

Bibliografia

- Aroda, V. R., Ciaraldi, T. P., Burke, P., Mudaliar, S., Clopton, P., Phillips, S., et al. (2009). Metabolic and Hormonal Changes Induced by Pioglitazone in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), 469-476.
- Díaz, M., Chacón, M. R., López-Bermejo, A., Maymó-Masip, E., Salvador, C., Vendrell, J., et al. (2012). Ethinyl estradiol-cyproterone acetate versus low-dose pioglitazone- flutamide-metformin for adolescent girls with androgen excess: Divergent effects on CD163, TWEAK receptor, ANGPTL4, and LEPTIN Expression in subcutaneous adipose tissue. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(10), 3630-3638.
- Diri, H., Karaburgu, S., Acmaz, B., Unluhizarci, K., Tanriverdi, F., Karaca, Z., et al. (2016). Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 32(1), 42-45.
- Ganie, M. A., Khurana, M. L., Eunice, M., Gulati, M., Dwivedi, S. N., & Ammini, A. C. (2004). Comparison of efficacy of spironolactone with metformin in the management of polycystic ovary syndrome: An open-labeled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), 2756-2762.
- Ganie, M. A., Khurana, M. L., Nisar, S., Shah, P. A., Shah, Z. A., Kulshrestha, B., et al. (2013). Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A six-month, open-label randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(9), 3599-3607.
- Ibáñez, L., & de Zegher, F. (2003a). Flutamide-Metformin Therapy to Reduce Fat Mass in Hyperinsulinemic Ovarian Hyperandrogenism: Effects in Adolescents and in Women on Third-Generation Oral Contraception. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(10), 4720-4724.
- Ibáñez, L., & de Zegher, F. (2003b). Low-dose combination of flutamide, metformin and an oral contraceptive for non-obese, young women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 18(1), 57-60.
- Ibáñez, L., & de Zegher, F. (2004). Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: Opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(4), 1592-1597.
- Ibáñez, L., & de Zegher, F. (2005). Drospirenone for Lipolysis and Antiatherogenesis in Young

- Women with Ovarian Hyperandrogenism : The Key Role of Metformin at the Start and after More than. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1), 39-43.
- Ibáñez, L., del Río, L., Díaz, M., Sebastiani, G., Pozo, Ó. J., López-Bermejo, A., et al. (2017). Normalizing Ovulation Rate by Preferential Reduction of Hepato-Visceral Fat in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Adolescent Health*, 61(4), 446-453.
- Ibáñez, L., Díaz, M., Sebastiani, G., Marcos, M. V., López-Bermejo, A., & de Zegher, F. (2013). Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: Posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(5), 902-907.
- Ibáñez, L., Diaz, M., Sebastiani, G., Sánchez-Infantes, D., Salvador, C., Lopez-Bermejo, A., et al. (2011). Treatment of androgen excess in adolescent girls: Ethinylestradiol-cyproteroneacetate versus low-dose pioglitazone-flutamide-metformin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(11), 3361-3366.
- Ibáñez, L., López-Bermejo, A., Del Rio, L., Enríquez, G., Valls, C., & de Zegher, F. (2007). Combined low-dose pioglitazone, flutamide, and metformin for women with androgen excess. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(5), 1710-1714.
- Ibáñez, L., López-Bermejo, A., Díaz, M., Enríquez, G., Del Río, L., & de Zegher, F. (2009). Low-dose pioglitazone and low-dose flutamide added to metformin and oestro-progestagens for hyperinsulinaemic women with androgen excess: Add-on benefits disclosed by a randomized double-placebo study over 24 months. *Clinical Endocrinology*, 71(3), 351-357.
- Ibáñez, L., López-Bermejo, A., Díaz, M., Enríquez, G., Del Río, L., & de Zegher, F. (2010). Low-dose pioglitazone, flutamide, metformin plus an estro-progestagen for non-obese young women with polycystic ovary syndrome: Increasing efficacy and persistent safety over 30 months. *Gynecological Endocrinology*, 26(12), 869-873.
- Ibáñez, L., López-Bermejo, A., Díaz, M., Enríquez, G., Valls, C., & de Zegher, F. (2008). Pioglitazone (7.5 mg/day) added to flutamide-metformin in women with androgen excess: Additional increments of visfatin and high molecular weight adiponectin. *Clinical Endocrinology*, 68(2), 317-320.
- Ibáñez, L., Ong, K., Ferrer, A., Amin, R., Dunger, D., & de Zegher, F. (2003). Low-dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(6), 2600-2606.

- Ibáñez, L., Potau, N., Marcos, M. V., & de Zegher, F. (2000). Treatment of Hirsutism, Hyperandrogenism, Oligomenorrhea, Dyslipidemia, and Hyperinsulinism in Nonobese, Adolescent Girls: Effect of Flutamide*. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(9), 3251-3255.
- Ibáñez, L., Valls, C., Cabré, S., & de Zegher, F. (2004). Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: The key role of early, low-dose flutamide. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(9), 4716-4720.
- Ibáñez, L., Valls, C., & de Zegher, F. (2006). Discontinuous low-dose flutamide-metformin plus an oral or a transdermal contraceptive in patients with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: Normalizing effects on CRP, TNF- α and the neutrophil/lymphocyte ratio. *Human Reproduction*, 21(2), 451-456.
- Ibáñez, L., Valls, C., Ferrer, A., Marcos, M. V., Rodríguez-Hierro, F., & de Zegher, F. (2001). Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86(8), 3595-3598.
- Ibáñez, L., Valls, C., Ferrer, A., Ong, K., Dunger, D. B., & de Zegher, F. (2002). Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with Hyperinsulinism, Hyperandrogenism, Dyslipidemia, and Anovulation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(6), 2870-2874.
- Ibáñez, L., Valls, C., Potau, N., Marcos, maria victora, & de Zegher, F. (2000). Sensitization to Insulin in Adolescent Girls to Normalize Hirsutism, Hyperandrogenism, Oligomenorrhea, Dyslipidemia, and Hyperinsulinism after Precocious Pubarche*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(10), 3526-3530.
- Mazza, A., Fruci, B., Guzzi, P., D'Orrico, B., Malaguarnera, R., Veltri, P., et al. (2014). In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(2), 132-139.
- Moggetti, P., Tosi, F., Tosti, A., Negri, C., Misciali, C., Perrone, F., et al. (2000). Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism : A Randomized , Double Blind , Placebo-Controlled Trial *. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(1), 89-94.
- Naka, K. K., Kalantaridou, S. N., Kravariti, M., Bechlioulis, A., Kazakos, N., Calis, K. A., et al. (2011). Effect of the insulin sensitizers metformin and pioglitazone on endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. *Fertility and Sterility*, 95(1), 203-209.
- Narsing Rao, L., Jacob, J. J., Paul, T. V., Rajarathinam, S., Thomas, N., & Seshadri, M. S. (2009).

- Effects of Pioglitazone on Menstrual Frequency, Hyperandrogenism and Insulin Resistance in Adolescents and Young Adults with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 22(2), 91-95.
- Ortega-González, C., Cardoza, L., Coutiño, B., Hidalgo, R., Arteaga-Troncoso, G., & Parra, A. (2005). Insulin sensitizing drugs increase the endogenous dopaminergic tone in obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinology*, 184(1), 233-239.
- Romualdi, D., Guido, M., Ciampelli, M., Giuliani, M., Leoni, F., Perri, C., et al. (2003). Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 18(6), 1210-1218.
- Sohrevari, S. M., Nosouhi, F., Hossein Khalilzade, S., Kafaie, P., Karimi-Zarchi, M., Halvaei, I., et al. (2016). Evaluating the effect of insulin sensitizers metformin and pioglitazone alone and in combination on women with polycystic ovary syndrome: An RCT. *International journal of reproductive biomedicine*, 14(12), 743-754.
- Stabile, G., Borrielli, I., Artenisio, A. C., Bruno, L. M., Benvenga, S., Giunta, L., et al. (2014). Effects of the insulin sensitizer pioglitazone on menstrual irregularity, insulin resistance and hyperandrogenism in young women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 27(3), 177-182.
- Zulian, E., Sartorato, P., Benedini, S., Baro, G., Armanini, D., Mantero, F., et al. (2005). Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome: effects on clinical features, insulin sensitivity and lipid profile. *J Endocrinol Invest*, 28(1), 49-53.

ANNEX 4

Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

a EU i EUA

Índex

1	PLA DE DESENVOLUPAMENT GLOBAL	5
1.1	Objectiu	5
1.2	Principals fites del desenvolupament	5
1.3	Justificació del pla proposat	6
2	PERFIL DEL PRODUCTE	9
3	DESENVOLUPAMENT QUÍMIC-FARMACÈUTIC	11
4	DESENVOLUPAMENT PRECLÍNIC	12
5	DESENVOLUPAMENT CLÍNIC: Llistat d'estudis clínics necessaris pel suport a la FDC.....	13
6	DESENVOLUPAMENT REGULATORI.....	15
7	PROPIETAT INTEL·LECTUAL	17
8	DISSENY DELS ESTUDIS CLÍNICS.....	19
8.1	Fase I BA comparada EU i EUA	19
8.2	Fase II D-R (EU)	21
8.3	Fases III eficàcia i seguretat (EU i EUA)	24
9	CALENDARI	28
10	PRESSUPOST	30

1 PLA DE DESENVOLUPAMENT GLOBAL

1.1 Objectiu

L'objectiu del pla de desenvolupament és completar el desenvolupament necessari per demostrar la seguretat i eficàcia, amb un balanç benefici-risc favorable, de la nova combinació SPIOMET (espironolactona-SPI 50mg, pioglitazona-PIO 7,5mg i metformina-MET 850mg) en tractament de la PCOS en adolescents i dones en edat fèrtil pel seu registre com a medicament a EU i EUA.

1.2 Principals fites del desenvolupament

Les principals fites del projecte SPIOMET es resumeixen a continuació per cadascuna de les principals àrees de desenvolupament. Les fites permeten definir els punts de decisió (DP) en el pla de desenvolupament.

Desenvolupament Químic- farmacèutic:

- Fita 1: Alliberació dels lots de registre i validació del procés de fabricació a una escala un 10% de la industrial mantenint els atributs de qualitat (escalat de 40kg a 100kg comprimits).
- Fita 2: Proporcionar una estabilitat de la formulació definitiva com a mínim d'un any per donar suport als estudis clínics.

Desenvolupament preclínic:

- Fita 1: Absència d'interaccions rellevants entre els 3 fàrmacs (SPI, PIO I MET) *in vitro*.

Desenvolupament clínic:

- Fita 1: Demostrar biodisponibilitat comparada (BA comparada) de la formulació SPIOMET amb els productes de referència a EU i als EUA en els estudis pont.
- Fita 2: Demostrar la dosi eficaç i del rol de cadascun dels components del producte SPIOMET 50/7,5/850mg en el tractament de la PCOS per suportar el racional del medicament de combinació de dosis fixes (FDC- *Fixed Dose Combination*)
- Fita 3: Demostrar que el producte SPIOMET 50/7,5/850mg és eficaç i segur en adolescents i adultes en edat fèrtil, sense efectes adversos significatius, suportant el benefici-risc del producte.

Desenvolupament regulatori:

- Fita 1: Procediments pediàtrics amb acord i verificació de l'acceptabilitat dels estudis per gaudir dels incentius d'exclusivitat (+6 mesos). EMA: verificació compliment del PIP positiva (Pla d'Investigació Pediàtrica). FDA: acceptabilitat dels estudis pediàtrics del BPCA (*Best Pharmaceuticals for Children Act*).
- Fita 2: Presentació dels dossiers de registre a EU i als EUA.

Desenvolupament de la propietat intel·lectual:

- Fita 1: Concessió de patents a EUA i EU.

1.3 Justificació del pla proposat

Les activitats del pla dissenyat s'han ordenat balancejant els riscos de cadascuna i el temps d'arribada a mercat amb l'objectiu d'aconseguir tenir un pla optimitzat per EU i EUA en un període de temps i inversió raonables.

En el **desenvolupament químic-farmacèutic** es proposa una fabricació esglaonada, en tres fases, dels **lots de registre**. En conseqüència, la **validació del procés** de fabricació, la qual no és necessària fins al dossier, queda estesa al llarg de tot el desenvolupament. Aquests lots s'utilitzaran pels diferents estudis clínics, de forma que per cada estudi es disposarà de lots recent fabricats. Pel dossier és requisit disposar de 3 lots a escala representativa del lot industrial previst (10% dels 1.000.000 comp. del lot industrial estimat per SPIOMET) amb una estabilitat d'entre 6 i 12 mesos. Malgrat això, es planteja fer el primer lot ja a l'inici del desenvolupament clínic perquè aquest projecte implica estudis pont de BA confirmatòria a l'inici, i és requisit regulatori que es facin també amb lots de producte d'una grandària representativa del lot industrial (100.000 comp.). A mesura que es fabriquin s'aniran posant en estudis d'**estabilitats** ICH pel dossier.

D'altra banda, disposar de la **validació dels mètodes analítics** és un requisit regulatori per fer els estudis pont de BA comparada, per tant es proposa executar aquesta activitat just a l'inici, quan es disposi de la formulació definitiva per anar a Fase I. Com que és un projecte global, es contempla fer la validació en compliment normativa ICH que sigui aplicable a EMA i FDA.

Pel que fa al **desenvolupament preclínic**, pel projecte s'ha identificat la necessitat d'un petit estudi de interacció PK *in vitro* (DDI). La necessitat sorgeix després de l'assessorament científic a la FDA on es suggereix que si no hi han dades d'absència d'interacció PK entre els fàrmacs, l'estudi Fase I de BA comparada a EUA hauria de tenir 4 grups, ja que els productes de referència no es podrien co-administrar, tal i com s'ha acceptat fer per a EU. És per això que es decideix

executar aquest petit estudi just abans de l'estudi Fase I a EUA. Els resultats condicionaran el disseny final d'aquest Fase I. En el pla proposat es considera que el disseny serà senzill com el de EU, replicat amb 2 grups en comptes de 4, i s'assumeixen resultats positius de l'estudi DDI, ja que les dades a literatura anticipen que el risc d'interacció entre els 3 fàrmacs és baix.

En el **desenvolupament clínic** del pla es proposa fer els **estudis Fase I** de BA comparada EU i EUA separats en el temps. Això és perquè la finalitat dels estudis difereixen entre un territori i l'altre, i per tant el balanceig de riscos d'un i l'altre és diferent:

- La finalitat de la BA a EU és fer el pont de:
 - 1) Dades clíniques de seguretat i eficàcia dels estudis previs a EU on s'han co-administrat els productes de referència individuals per poder extrapolar les dades d'eficàcia obtingudes;
 - 2) Dades de seguretat preclínica dels productes individuals autoritzats;

i, per aquest motiu interessa fer-lo quan abans per tenir el pont de les dades prèvies d'eficàcia per fer front al Fase II.

- La finalitat de la BA a EUA és fer el pont de:
 - 1) Dades de seguretat preclínica dels productes individuals autoritzats;i, per aquest motiu, es proposa fer-lo en una fase més avançada del desenvolupament, posterior al estudi de DDI *in vitro* comentat anteriorment.

Segons l'avaluació dels diferents paràmetres obtinguts en els estudis previs de Fase I pilot i de la literatura es considera que SPI seria el pitjor cas per demostrar BA comparada. I per tant el disseny del Fase I es basa en les dades observades per SPI. Per determinar la grandària de mostra (N) de l'estudi Fase I necessària per demostrar equivalència amb una potència del 80% es considera:

- El coeficient entre mitjanes (δ) Prova/Referència esperada en base a estudis previs i dades *in vitro* (assumida a $\delta= 0,95$)
- El coeficient de variació intra-individual (CV) observat en estudis previs o en literatura (assumit a CV=38%)
- Un error beta (β) del 20% i una potencia ($1- \beta$) del 80%
- Els límits d'equivalència 80%-125%.

Tal com es mostra a la taula següent (**Taula 1**), la N estimada per demostrar BA comparada per SPI (32 en un disseny replicat 4x4), cobreix les N necessàries estimades per MET i PIO (28 i 32 , respectivament, en un disseny creuat 2x2):

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

Taula 1. Justificació de la grandària de mostra de l'estudi Fase I de BA comparada

Principis actius	Coefficient entre mitjanes (δ) Prova/Referència ^c	Coefficient de variació intra-individual (CV) ^c	N
SPI	0,95	>38%	32 ^a
PIO	1,10	20%	32 ^b
MET	1,05	25%	28 ^b

^a Segons disseny replicat 4x4 , 4 períodes- equival a 64 observacions Prova i Referència

^b Segons disseny creuat 2x2 , 2 períodes- equival a 64/56 observacions Prova i Referència, per PIO i MET respectivament

^c Valors extrets dels estudis pilot Fase I de BA comparada executats

L'estudi Fase II de D-R, que requereix ja una inversió més elevada, es proposa fer-lo un cop es confirmi que és possible el pont de dades a l'estudi Fase I BA (EU), amb la fórmula definitiva. Ja que seria un risc elevat anticipar-lo sense confirmar fórmula i el pont de dades d'eficàcia i seguretat.

En relació als **estudis Fase III confirmatoris a EU i EUA**, es planteja estratègicament executar-los amb un petit decalatge de temps per qüestions logístiques dels estudis, de manera que es puguin desenvolupar satisfactòriament.

El **desenvolupament regulatori** es concreta en una sèrie d'activitats en el pla, però es considera al llarg de tot el desenvolupament. En relació a l'activitat **d'assessorament científic a la EMA i FDA**, es proposa també fer primer el procediment a la EMA (més llarg i més costós), i posteriorment a la FDA. D'aquesta manera els pre-acords obtinguts a la EMA ja es plantegen a la FDA. Estratègicament, es considera que és millor aquesta aproximació per assolir els acords en les qüestions plantejades a les agències. A més, en aquesta fase s'espera que hi hagin consultes més específiques a la FDA. Els costos estimats pel procediment a la EMA contemplen que es tractaria d'un seguiment (segona consulta del projecte SPIOMET), ja que la primera ja ha estat executada.

D'altra banda, es proposa iniciar el **PIP** amb dades preliminars de l'estudi Fase II D-R en adolescents i adultes. Es planteja estratègicament així perquè en el global del projecte interessa tenir dades quan abans d'eficàcia clínica amb la combinació. Presentar el PIP amb anterioritat suposaria un retard en l'inici de l'estudi Fase II. Tot i que hi ha un petit risc en iniciar un estudi que inclogui població adolescent sense tenir el PIP acordat, es fa una avaluació i es considera que seria justificat seguir aquesta estratègia, a més considerant que posteriorment hi ha més estudis Fase III on també s'inclourà població adolescent.

Pel què fa als **procediments pediàtrics als EUA**, després del feedback rebut de la FDA i seguint el seu consell, es planteja tenir primer enviat i acordat el iPSP del PREA (obligatori) abans d'iniciar el BPCA (opcional).

Per últim, el **desenvolupament de la propietat intel·lectual** es planteja que es mantingui al llarg de tot el desenvolupament, de forma iterativa a mesura que s'obtenen resultats de les diferents fases. Per les sol·licituds de patent del projecte, es contempla que la concessió a EU/EUA sigui als 3 anys d'entrar en Fases Nacionals. Aquesta fita és rellevant sobretot pels EUA, i s'ha considerat a l'hora de plantejar les activitats dels EUA en el pla de desenvolupament. Doncs, tenint en compte que l'exclusivitat als EUA només es de 3 anys, és rellevant conèixer si es disposa d'una patent concedida com a capa addicional abans d'iniciar les fases de més inversió en aquest territori.

2 PERFIL DEL PRODUCTE

	TPP (Target Product Profile)	MPP (Minimal Product Profile)
Indicació	Tractament de PCOS	Control de la majoria de signes i símptomes de PCOS
Població objectiu principal	Dones en edat fèrtil sense voluntat d'embaràs (adolescents 2 anys post menarquia i adultes ≤45anys). Normopes, sobrepès i obeses	Dones >18 anys en edat fèrtil sense voluntat d'embaràs Normopes i sobrepès
Forma Farmacèutica	Comprimits recoberts d'alliberació immediata	Biodisponible via oral
Aspecte	color rosa amb ranura doble estètica (facilitar deglució en pacients joves)	Color internacionalment acceptat , fàcilment deglutible
Posologia	Un al dia amb aliments	Dos al dia amb aliments
Duració tractament	12 mesos	12 mesos* *tractament repetitiu quan tornen símptomes
Dosis efectiva producte final	FDC triple: SPI 50mg + PIO 7,5mg + MET 850mg Sense ajust per pes corporal	-FDC triple: SPI 50mg + PIO 7,5mg + MET 850mg -FDC triple: SPI 50mg + PIO 7,5mg + MET 425mg Amb ajust per pes corporal
Envasat	1 caixa mensual (30 comp./caixa)	=TPP

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

	TPP (Target Product Profile)	MPP (Minimal Product Profile)
Cost de Producte (com a % de PVL) (Cost of goods)	≤10% del PVL	≤15% del PVL
Preu (PVL)	EU: 30-35€ EUA: >100-120\$	EU: 15-20€ EUA: >50-70\$
Caducitat (cond. emmagatzematge i manipulació)	≥36 mesos sense condicions	≥24 m a T°C ambient (≤25°C)
Seguretat	Segur i ben tolerat (sense efectes adversos addicionals als coneguts pels productes individuals) Millor perfil que HC's (risc CV)	Segur i ben tolerat (sense efectes adversos addicionals als coneguts pels productes individuals)
Eficàcia	Restauració dels símptomes clínics de PCOS: - Hirsutisme/acne (HA) - Irregularitat menstrual/ovulació	Millora dels símptomes clínics de PCOS: - Hirsutisme/acne (HA) - Irregularitat menstrual/ovulació
Valor afegit del producte	Primer producte a tenir la indicació pel tractament de PCOS. Teràpia potencialment curativa. Excel·lent risc -benefici. Millor acceptabilitat que els tractaments estàndard fora fitxa tècnica (hormonals). Millors efectes a llarg termini que HC's en comorbiditats de PCOS	
Exclusivitat de dades i Mercat	>15 anys a EU i EUA	-3-5 anys -Sense protecció patents
Marca registrada	SPIOMET®	=TPP
Regions de comercialització	Global	EU + EUA
Competidors	Que SPIOMET sigui el primer producte autoritzat per PCOS en dones sense voluntat embaràs (sense competència)	
Especialistes	Pediatres, Endocrinòlegs, Ginecòlegs	Endocrinòlegs, Ginecòlegs

CV: Cardiovascular; FDC: Medicaments de Combinacions de dosis fixes; HC's: Anticonceptius hormonals; HA: Hiperandrogenisme

3 DESENVOLUPAMENT QUÍMIC-FARMACÈUTIC

Activitat 1: <u>Fabricació lots de registre</u>	
Duració (mesos o dies): 6 mesos per lot (3 lots)	Cost (€): 6.412,39 € per lot (3 lots)
<p>Descripció:</p> <p>Fabricació de tres lots de registre amb la formulació definitiva i validació del procés de fabricació. La grandària de cada lot és del 10% del lot comercial (estimat a 1.000.000 comprimits), és a dir 100.000 comprimits/lot. Implica escalat de 40kg a 100kg.</p> <p>Aquests lots són els que s'utilitzaran pels estudis clínics al llarg de desenvolupament. El procés es validarà quan s'hagi completat la fabricació dels 3 lots.</p> <p>Subactivitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.1. Aprovisionament de matèries • 1.2. Protocols de fabricació • 1.3. Alliberació del producte (3 lots) 	

Activitat 2: <u>Estudis estabilitat</u>	
Duració (mesos o dies): tot el projecte	Cost (€): 43.905€
<p>Descripció:</p> <p>Estudis estabilitat ICH QA1 (R2) dels 3 lots de registre (d'una duració 5 anys). Es necessiten mínim de 6-12 mesos d'estabilitat de 3 lots pel dossier de registre. A més es necessiten mínim 1 any estabilitat pel suport a estudis clínics, la qual es planteja obtenir amb els lots de desenvolupament de la fórmula definitiva.</p> <p>Subactivitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2.1. Protocols estabilitat • 2.2. Informes de estabilitat 	

Activitat 3: Validació mètodes analítics producte acabat	
Duració (mesos o dies): 3 mesos	Cost (€): 96.800 €
<p>Descripció:</p> <p>Validació dels mètodes analítics de la formulació definitiva SPIOMET 50mg/7,5mg/MET 850mg segons guies ICH Q2 (R1). Inclou validació de mètodes de dissolució, riquesa i productes de degradació/impureses pels 3 principis actius del comprimit.</p> <p>Subactivitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3.1. Protocols de validació 3.2. Informes de validació 	

4 DESENVOLUPAMENT PRECLÍNIC

Activitat 4: Estudi DDI <i>in vitro</i>	
Duració (mesos o dies): 2 mesos	Cost (€): 34.750,00€
<p>Descripció:</p> <p>Estudi d'interacció <i>in vitro</i> entre els 3 fàrmacs per anticipar a potencials interaccions farmacocinètiques (PK-<i>Pharmacokinetics</i>) entre ells. Implica estudi de inducció i inhibició de citocroms (CYP) amb varies concentracions dels 3 fàrmacs i els controls positius i negatius corresponents.</p> <p>Subactivitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> 4.1. Protocol de l'estudi 4.2. Informe de l'estudi 	

5 DESENVOLUPAMENT CLÍNIC: Llistat d'estudis clínics necessaris pel suport a la FDC

Activitat 5: <u>Estudis Fase I BA Comparada EU i EUA</u>	
Duració (mesos o dies):	Cost (€):
<ul style="list-style-type: none"> 7 mesos per estudi 	<ul style="list-style-type: none"> Clínica: 156.530 € per estudi Bioanalítica: 195.362 € per estudi
<p>Descripció:</p> <p>Estudi Fase I de dosis única, creuat, aleatoritzat, obert, replicat, quatre períodes, dos tractaments (Prova i referència), amb aliments, amb un període de rentat de 7 dies. Mateix disseny a EU i EUA. En calendari de pla de desenvolupament es fa primer el de EU i més endavant el de EUA.</p> <p>Subactivitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> 5.1. Sol·licitud/Aprovació estudi agències i comitès ètics (3 m) 5.2 Reclutament (1m) 5.3 Experimental (1m) 5.4 Tancament base de dades i Anàlisi de dades (1 m) 5.5 Informe final (1m) 	

Activitat 6: <u>Estudi Fase II Dosis-Resposta EU</u>	
Duració (mesos o dies): 30 mesos	Cost (€): 2.700.000€
<p>Descripció:</p> <p>Estudi exploratori de Dosis-Resposta per demostrar la dosis eficaç i el racional de la FDC SPIOMET pel tractament de PCOS. Disseny aleatoritzat, comparatiu amb placebo, doble-cec, multicèntric, a Europa.</p> <p>Subactivitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> 6.1. Sol·licitud/Aprovació estudi agències i comitès ètics (4 m) 6.2 Reclutament/Cribatge (6 m + 3 m) 6.3 Tractament (6 m) 6.4 Seguiment (6 m) 6.5 Tancament base de dades i Anàlisi de dades (2 m) 6.6 Informe final (3 m) 	

Activitat 7: <u>Estudis Fase III eficàcia. EU i EUA</u>	
Duració (mesos o dies): 36 mesos per estudi	Cost (€): 4.000.000€ per estudi
<p>Descripció:</p> <p>Estudi confirmatori per avaluar la seguretat i eficàcia de SPIOMET pel tractament de PCOS. Disseny aleatoritzat, amb comparador actiu i placebo, doble-cec, multicèntric. Disseny similar a Europa i Estats Units. En calendari de pla de desenvolupament no es planteja que s'iniciïn en paral·lel, primer es planteja iniciar EU i posteriorment EUA. Si que es contempla que es solapin en el temps.</p> <p>Subactivitats:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7.1. Sol·licitud/Aprovació estudi agències i comitès ètics (4 m) 7.2 Reclutament/Cribratge (6 m + 3 m) 7.3 Tractament (12 m) 7.4 Seguiment (6 m) 7.5 Tancament base de dades i Anàlisi de dades (2 m) 7.6 Informe final (3 m) 	

6 DESENVOLUPAMENT REGULATORI

El desenvolupament regulatori es considera al llarg de tot el desenvolupament del projecte, però es concreta en aquestes activitats :

Activitat 8: Assessorament científic EMA i FDA	
Duració (mesos o dies): <ul style="list-style-type: none"> • EMA: 5 mesos • FDA: 2,5-3 mesos 	Cost (€): <ul style="list-style-type: none"> • EMA: 54.800 € • FDA: 14.000 €
Descripció: Realització de l'assessorament científic a les agències del medicament EMA i FDA per verificar els següents passos del desenvolupament clínic. Es planteja realitzar els dos procediments de forma seqüencial primer EMA i posteriorment FDA . Principals punts d'assessorament que es plantegen són: <ul style="list-style-type: none"> • Amb resultats Fase II D-R plantejar només fer un estudi Fase III a EU/EUA amb població d'ambdós territoris • Acord en el protocol del Fase III, màxima similitud entre territoris. • Amb resultats Fase I EMA i DDI <i>in vitro</i> plantejar a la FDA que no hi ha potencial interacció PK entre fàrmacs i fer el Fase I BA comparada amb 2 grups (amb co-administració dels productes de referència) • Acordar inici dels procediments pediàtrics amb les dues agències (PIP- EMA, iPSP- FDA) 	
Subactivitats EMA: <ul style="list-style-type: none"> 8.1 Enviament carta inicial (<i>LoI-Letter of Intent</i>) + borrador del dossier (<i>Draft Briefing Package</i>) 8.2 Reunió prèvia a presentació (opcional) (<i>Pre-submission Meeting</i>) 8.2 Presentació dossier (<i>Final Briefing Package</i>) 8.3 Reunió EMA i resposta final 	Subactivitats FDA: <ul style="list-style-type: none"> 8.1 Sol·licitud reunió (<i>Meeting Request</i>) 8.2 Presentació dossier (<i>Meeting Package</i>) 8.3 Reunió FDA i resposta final

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

Activitat 9: Pla Investigació Pediàtrica (PIP)	
Duració (mesos o dies): 12 mesos	Cost (€): 20.000 €
<p>Descripció:</p> <p>Realització del procediment pediàtric PIP a la EMA per l'avaluació del pla de desenvolupament clínic que implica adolescents. Es proposa presentar i acordar el protocol de l'estudi Fase III confirmatori a la EMA, per acordar aspectes a considerar en la població pediàtrica de l'estudi i del global del projecte .</p>	
<p>Subactivitats:</p> <p>9.1 Enviament carta inicial (<i>Lol-Letter of Intent</i>) (1m)</p> <p>9.2 Presentació PIP (2m)</p> <p>9.3 Avaluació i sol·licitud de modificacions (3m)</p> <p>9.4 <i>Clock-Stop</i>. Resposta a sol·licitud de modificacions (3m)</p> <p>9.5 Avaluació i opinió final del comitè pediàtric (PDCO) (3m)</p>	

Activitat 10: Procediments pediàtrics als EUA (PREA i BPCA)	
<p>Duració (mesos o dies):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PREA: 7 mesos • BPCA: 6mesos 	Cost (€): 13.500 € els dos procediments
<p>Descripció:</p> <p>Realització dels procediments pediàtrics PREA i BPCA a la FDA per l'avaluació del pla de desenvolupament clínic que implica adolescents. Es proposa presentar i acordar el protocol de l'estudi Fase III confirmatori a la FDA, per acordar aspectes a considerar en la població pediàtrica de l'estudi i del global del projecte. Es proposa fer els dos procediments de forma seqüencial amb una petita fase de solapament entre PREA (1r) i BPCA (2n)</p>	
<p>Subactivitats: PREA</p> <p>10.1 Presentació i avaluació Pla d'estudis Pediàtrics inicial (<i>iPSP- Pediatric Study Plan</i>) (3m)</p> <p>10.2 Presentació iPSP acordat en resposta als comentaris rebuts (3m)</p> <p>10.3 Emissió acord en el iPSP pel comitè pediàtric (<i>PeRC</i>) (1m)</p>	<p>Subactivitats: BPCA</p> <p>10.1 Presentació i avaluació sol·licitud de proposta d'estudis pediàtrics (<i>PPSR- Proposed Paediatric Study Request</i>) (4m)</p> <p>10.2 Resposta a la sol·licitud per escrit (<i>WR-Written Request</i>) i Acord per escrit del WR (2m)</p>

Activitat 11: Preparació i presentació del dossier de registre EMA i FDA	
Duració (mesos o dies): <ul style="list-style-type: none"> • EMA: 18 mesos • FDA: 12 mesos 	Cost (€): <ul style="list-style-type: none"> • EMA: 282.100,00 € • FDA: \$1.500.000,00
Descripció: Preparació i presentació del dossier de registre en format eCTD (<i>electronic Common Technical Document</i>) per la Sol·licitud d'autorització de comercialització (MAA) comercialització del producte SPIOMET. A EUA és l'equivalent a NDA- <i>New Drug Application</i> .	
Subactivitats: <ul style="list-style-type: none"> 11.1 Preparació i Presentació dossier EMA/FDA 11.2 Resposta a deficiències 11.3 Autorització EMA /FDA 	

7 PROPIETAT INTEL·LECTUAL

El desenvolupament de la propietat intel·lectual (IP) es contempla al llarg de tot el projecte. En concret la gestió de la IP del projecte SPIOMET implica la gestió de dues sol·licituds de patent. Qualsevol novetat que s'identifiqui al llarg del projecte que sigui patentable (posologies, etc) es plantejarà la sol·licitud de noves patents.

Activitat 12: <u>Patent 1: Ús de SPIOMET per PCOS o condicions similars a PCOS</u> PCT/EP/2016/075953	
Duració (mesos o dies): Tot el projecte	Cost (€): 162.608,00 €
Descripció: Títol: Tractament de estatosis hepatica relacionada amb oligo-ovulació Data prioritat : 27/10/2015 Inventors: Lourdes Ibáñez (ES) i Francis de Zegher (BE) Sol·licitants: Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona), Universitat de Leuven (Bèlgica)	
Subactivitats: 12.1 Manteniment sol·licitud patent (resposta a accions oficials, pagament d'anualitats) 12.2 Concessió (estimada als 3 anys d'entrada en fases nacionals)	

Activitat 13: <u>Patent 2: Formulació SPIOMET. EP18382586.8</u>	
Duració (mesos o dies): Tot el projecte	Cost (€): <ul style="list-style-type: none"> • PCT: 10.000€ • Fases Nacionals: 276.189€ • Manteniment 5 anys: 83.279€
Descripció: Títol: Formulació d'alliberament immediat d'una triple combinació de principis actius útil en el tractament de PCOS Data prioritat : 02/08/2018 Inventors: Lluís Soler (ES), Laura Mestre (ES), Rosa Torres (ES) Sol·licitants: Kern Pharma S.L.	
Subactivitats: 13.1 Sol·licitud PCT (Tractat de Cooperació en matèria de Patents) (12m de la prioritat) 13.2 Entrada en Fases Nacionals (30 m de la prioritat) 13.3 Manteniment sol·licitud patent (resposta a accions oficials, pagament d'anualitats) 13.4 Concessió (estimada als 3 anys d'entrada en fases nacionals)	

8 DISSENY DELS ESTUDIS CLÍNICS

8.1 Fase I BA comparada EU i EUA

El disseny del estudi de BA comparada confirmatori és igual a EU/EUA, i es mostra conjuntament en aquesta sinopsi.

NOM DEL SOL·LICITANT: <i>Per confirmar</i>		CODI DE L'ESTUDI: <i>Per confirmar</i>
NOM DEL PRODUCTE	SPIOMET (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg)	EUDRA CT No. / IND number <i>Per confirmar</i>
NOM DELS PRINCIPIS ACTIUS	Espironolactona (SPI), Pioglitazona (PIO), Metformina (MET)	FASE: Fase I
DISSENY	Estudi de dosis única, creuat, aleatoritzat, obert, replicat, quatre períodes, de biodisponibilitat comparada del nou medicament combinat (SPIOMET) enfront els mateixos components individuals (Productes de referència a EU i EUA) en voluntàries sanes amb aliments.	
CENTRES	EU (Espanya)- Unicèntric // EUA - Unicèntric	
OBJECTIUS	<p>Objectiu primari: Avaluar la biodisponibilitat comparada (en magnitud - AUC_{0-t} i en velocitat -Cmax-) dels dos tractaments (PROVA versus REFERENCIA) en dones sanes amb aliments</p> <p>Objectiu secundari: Avaluar la seguretat i tolerabilitat dels productes així com altres paràmetres de PK</p>	
PERÍODE D'ESTUDI	1 administració en cada un dels quatre períodes, separats entre ells per una fase de rentat mínima de 7 dies	
TRACTAMENTS I MÈTODE ADMINISTRACIÓ	<p>PROVA: 1 comprimit recobert de SPIOMET (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg) amb aliments</p> <p>REFERÈNCIA: Productes individuals co-administrats*</p> <p>2 comprimits Aldactone® 25g, 1 comprimit Actos®15mg, 1 comprimit Dianben®(EU) o Glucophage® (EUA) 850mg amb aliments</p> <p>*A EUA productes comercialitzats a EUA (productes de referència)</p>	
POBLACIÓ	Dones voluntàries sanes, capaces de donar el seu consentiment informat per escrit. Edat ≥18 i ≤45. IMC 18,5-30kg/m ² Els criteris de inclusió i exclusió hauran de quedar detallats en el protocol	
GRADUACIÓ DE MOSTRA (N)	La N necessària per aconseguir una potència del 80% a un nivell α del 0,05 seria aproximadament de 32 voluntàries. El qual segons el disseny replicat 4x4 equival a 64 observacions.	

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

PUNTS D'EXTRACCIÓ MOSTRA (23)	Extraccions de sang: basal (pre-administració), [+0,5h], [+1h], [+1,3h], [+1,6h], [+2h], [+2,3h], [+2,6h], [+3h], [+3,3h], [+3,6h], [+4h], [+4,3h], [+4,6h], [+5h], [+5,5h], [+6h], [+7h], [+8h], [+9h], [+12h], [+24h],[+48h]																																																																						
VARIABLES D'AVALUACIÓ	<p>Variable d'avaluació primària: Paràmetres principals de BA en magnitud (AUC_0^t) i velocitat (Cmax) de SPI, PIO i MET.</p> <p>Variable d'avaluació secundària: Seguretat i tolerabilitat: avaluació efectes adversos, constants vitals i proves de laboratori</p> <p>Paràmetres PK: Constant eliminació (Ke), aclariment aparent (Cl/F), volum de distribució aparent (Vd/F), temps mig de residència (MRT), temps de semivida ($t_{1/2}$), i tmax de cada principi actiu.</p>																																																																						
CRITERI PER AVALUACIÓ DE BIODISPONIBILITAT COMPARADA	Interval de confiança del 90% del ràtio dels tractaments Prova i Referència dins de l'interval d'acceptació de 80,00 a 125,00% o equivalent en cas d'ampliació de límits per una variabilitat >30% en Cmax.																																																																						
CALENDARI	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr style="background-color: #333; color: white;"> <th style="width: 10%;">Reclutament</th> <th colspan="8">Fase Experimental (1m)</th> <th style="width: 10%;">Fi</th> </tr> <tr style="background-color: #eee;"> <th>Períodes:</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td>P</td> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td>P</td> <td></td> <td>P</td> </tr> <tr> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td>P</td> <td></td> <td>P</td> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td>R</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P</td> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td>P</td> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td>R</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P</td> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td>R</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>P</td> </tr> <tr style="background-color: #eee;"> <td>1m</td> <td>-12h a 48 h</td> <td>7d</td> <td>-12h a 48 h</td> <td>7d</td> <td>-12h a 48 h</td> <td>7d</td> <td>-12h a 48 h</td> <td>7d</td> <td>2m</td> </tr> </tbody> </table>	Reclutament	Fase Experimental (1m)								Fi	Períodes:	1	2	3	4	5	6	7	8	9		R		P		R		P		P		R		P		P		R		R		P		R		P		R		R		P		R		R				P	1m	-12h a 48 h	7d	-12h a 48 h	7d	-12h a 48 h	7d	-12h a 48 h	7d	2m
Reclutament	Fase Experimental (1m)								Fi																																																														
Períodes:	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																																														
	R		P		R		P		P																																																														
	R		P		P		R		R																																																														
	P		R		P		R		R																																																														
	P		R		R				P																																																														
1m	-12h a 48 h	7d	-12h a 48 h	7d	-12h a 48 h	7d	-12h a 48 h	7d	2m																																																														

8.2 Fase II D-R (EU)

NOM DEL SOL·LICITANT: <i>Per confirmar</i>		CODI DE L'ESTUDI: <i>Per confirmar</i>					
NOM DEL PRODUCTE	SPIOMET (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg)	EUDRA CT No. / IND number <i>Per confirmar</i>					
NOM DELS PRINCIPIS ACTIUS	Espironolactona (SPI) Pioglitazona (PIO) Metformina (MET)	FASE: Fase II					
DISSENY	Estudi exploratori de Dosis-Resposta per demostrar la dosis eficaç i el racional de la FDC SPIOMET pel tractament de PCOS. Disseny aleatoritzat, comparatiu amb placebo, doble-cec, multicèntric, a Europa.						
CENTRES	Estimat 14 centres a EU (Espanya i un altre país de EU- <i>per confirmar</i> -)						
OBJECTIUS	<p>Objectiu primari: Demostrar la dosis eficaç i el racional del medicament de FDC SPIOMET pel tractament de PCOS basat en millores en la irregularitat menstrual i Índex d'andrògens circulants (FAI)</p> <p>Objectius secundaris:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaluar la seguretat i tolerabilitat del producte • Prova de concepte d'eficàcia de SPIOMET en relació a les diferents combinacions i nivells de dosis en variables d'avaluació clíniques, bioquímiques i metabòliques • Prova de concepte d'eficàcia de SPIOMET versus placebo en variables d'avaluació clíniques, bioquímiques • Avaluar el perfil de PK dels 3 principis actius en adultes i adolescents 						
ESQUEMA D'ESTUDI	<p>Final d'estudi</p> <p>Basal 6 m 12 m</p> <p>Tractament Seguiment</p> <p>SPIOMET 50/7,5/ 850mg</p> <p>SPIOMET 50/7,5/ 425mg</p> <p>SPI+MET 50/850mg</p> <p>SPI+PIO 50/7,5mg</p> <p>PIO 7,5mg</p> <p>Placebo</p> <p>Variable d'avaluació primària i secundàries</p> <p>Variables d'avaluació secundàries</p> <p>Ratio d'aleatorització: 1:1:1:1:1:1</p>						
TRACTAMENTS I MÈTODE ADMINISTRACIÓ	Administració oral un cop al dia amb aliments durant 6 mesos. Els 6 mesos de seguiment són sense tractament.						
	Dosis (mg) i grups (G)	Placebo	G2	G3	G4	G5	G6
SPI		0	0	50	50	50	50
PIO		0	7,5	7,5	0	7,5	7,5
MET		0	0	0	850	425	850

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

<p>POBLACIÓ</p>	<p><u>Criteri diagnòstic PCOS:</u> seguint Criteri NIH 1990 <u>% Adultes i adolescents:</u> 70-30% (basat en dades epidemiològiques de prevalença de les dues poblacions). <u>Rang d'edat:</u> Adolescents post-menarquia (2 anys post-menarquia) i adults ≤45 anys. <u>IMC:</u> ≤30kg/m²</p> <p>No s'admetran les pacients que estiguin o vulgui quedar-se embarassades i/o amb lactància. També s'exclouran aquelles pacients que no utilitzin mètodes anticonceptius adequats (mètodes anticonceptius, no hormonals, altament eficaços). S'exclouran pacients amb alguna de les contraindicacions associades als principis actius individuals de SPIOMET</p> <p>La resta de criteris de inclusió i exclusió hauran de quedar detallats en el protocol.</p>
<p>GRANDÀRIA DE MOSTRA</p>	<p>Es preveu un total d'aproximadament 30 pacients per grup, però al ser un estudi exploratori no hi ha un càlcul formal prospectiu de mostra basat en una hipòtesis confirmatòria. 30*6 grups → N=180 pacients</p>
<p>METODOLOGIA</p>	<p>L'aleatorització del tractament serà estratificada per (i) edat (per equilibrar la inclusió d'adults i adolescents). Assignació aleatòria als diferents grups de tractament en una proporció 1: 1: 1: 1: 1.</p>
<p>VARIABLES D'AVALUACIÓ</p>	<p>Variable d'avaluació primària: Millora de la regularitat menstrual per SPIOMET versus placebo (canvi respecte basal) [6 mesos]</p> <p>Variables d'avaluació secundaries:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguretat i tolerabilitat: <ul style="list-style-type: none"> ○ avaluació incidència i intensitat efectes adversos, constants vitals i proves de laboratori de seguretat ○ monitorització dels efectes adversos coneguts dels principis actius com: hiperpotassèmia i hiponatrèmia, marcadors de risc de osteoporosis , densitat òssia , etc. • Millora individual de les variables clíniques, bioquímiques de PCOS per SPIOMET 50/7,5/850mg versus les altres combinacions i nivells de dosis (canvi respecte basal) [6 mesos] <ul style="list-style-type: none"> ○ Hirsutisme, acne , i FAI • Millora de la taxa d'ovulació per SPIOMET versus placebo i altres combinacions i nivells de dosis <ul style="list-style-type: none"> ○ canvi respecte basal [6 mesos] ○ canvi respecte 6m [12mesos] -manteniment de l'efecte • Millora individual de les variables metabòliques i cardiovasculars versus les altres combinacions i nivells de dosis (canvi respecte basal) [6 mesos]. Inclou una selecció de variables entre: <ul style="list-style-type: none"> ○ Marcadors metabolisme lipídic: triglicèrids, HDL i LDL colesterol.

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Marcadors metabolisme glucosa: FPG, Sensibilitat a la insulina, OGTT ○ Marcadors de risc cardiovascular: IMC, pressió arterial, cIMT, CRP. ○ Circumferència de la cintura o ràtio de cintura a maluc o greix hepàtic ○ Adiponectina HMW (biomarcador) ● Temps per assolir l'efecte en variables clíniques, bioquímiques i metabòliques per SPIOMET versus les altres combinacions i nivells de dosis [6 mesos] ● Duració de l'efecte en variables clíniques, bioquímiques i metabòliques per SPIOMET versus les altres combinacions i nivells de dosis després interrupció del tractament. Canvi respecte 6m [12 mesos] ● Concentració mitjana de cada principi actiu en estat estacionari (Css) i altres paràmetres PK: Cmax, AUC_{0^t}, t1/2 <p>Variable d'avaluació exploratòria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Desenvolupar i investigar l'ús d'una variable composta per a futurs estudis clínics, inclòs l'estudi clínic de fase III 																						
<p>MÈTODES ESTADÍSTICS</p>	<p><i>Per adaptar al disseny.</i></p> <p>El model estadístic hauria d'integrar la base del racional de SPIOMET. L'anàlisi principal s'hauria de fer entre els grups de tractament i el placebo. Les comparacions importants seran:</p> <p>a) Grup Placebo vs. Grup 2 per mostrar l'efecte de la PIO al tractament de PCOS</p> <p>b) Grup 4 vs 5 i / o Grup 6 (SPI + MET vs SPIOMET) mostrarà el requisit de PIO en el triple FDC. Aquest és el anàlisi pel qual l'estudi es considera un èxit o no.</p> <p>c) Grup 5 vs. Grup 6 mostrarà la racionalitat de la dosi actual "alta" de MET (850mg) a SPIOMET</p> <p>d) El Grup 6 vs. tots els altres grups establirà el racional per al producte FDC.</p> <p>e) El Grup Placebo vs. el Grup 6 establirà la grandària de l'efecte per donar suport als estudis de Fase III.</p>																						
<p>CALENDARI</p>	<table border="0"> <tr> <td colspan="2">Duració (mesos)</td> </tr> <tr> <td>Inici (sol·licitud i aprovació)</td> <td>4m dia 0</td> </tr> <tr> <td>Reclutament</td> <td>6m</td> </tr> <tr> <td>Primer pacient (FPI-First Patient In)</td> <td>+4m de dia 0</td> </tr> <tr> <td>Cribratge</td> <td>3m</td> </tr> <tr> <td>Tractament</td> <td>6m</td> </tr> <tr> <td>Seguiment</td> <td>6m</td> </tr> <tr> <td>Últim pacient (LPO- Last Patient Out)</td> <td>+25m de dia 0</td> </tr> <tr> <td>Tancament CRD i anàlisis dades</td> <td>2m</td> </tr> <tr> <td>Informe final</td> <td>3m</td> </tr> <tr> <td>Duració total estudi</td> <td>30m</td> </tr> </table>	Duració (mesos)		Inici (sol·licitud i aprovació)	4m dia 0	Reclutament	6m	Primer pacient (FPI-First Patient In)	+4m de dia 0	Cribratge	3m	Tractament	6m	Seguiment	6m	Últim pacient (LPO- Last Patient Out)	+25m de dia 0	Tancament CRD i anàlisis dades	2m	Informe final	3m	Duració total estudi	30m
Duració (mesos)																							
Inici (sol·licitud i aprovació)	4m dia 0																						
Reclutament	6m																						
Primer pacient (FPI-First Patient In)	+4m de dia 0																						
Cribratge	3m																						
Tractament	6m																						
Seguiment	6m																						
Últim pacient (LPO- Last Patient Out)	+25m de dia 0																						
Tancament CRD i anàlisis dades	2m																						
Informe final	3m																						
Duració total estudi	30m																						

AUC : Àrea sota la Corba; CRD: Quadern Recollida de Dades; IMC: Índex de Massa Corporal; cIMT: Gruix de l'artèria caròtida ; CRP: Proteïna C-reactiva; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d' alta densitat; FPG: Glucosa plasmàtica en dejú; OGTT: Test de tolerància oral a la glucosa

8.3 Fases III eficàcia i seguretat (EU i EUA)

Atès que es proposa desenvolupar SPIOMET amb una estratègia global EU i EUA, es planteja dur a terme els Fases III, un a cada territori, sota el mateix protocol o el màxim de similar. Alguns aspectes són els mateixos que el Fase II explicat anteriorment. En cada apartat s'especifica, si s'escau, aspectes diferencials d'ambdós territoris. A més, alguns aspectes específics d'aquest disseny es definiran en una fase posterior en base a les dades de l'estudi Fase II i una re-avaluació de la literatura.

NOM DEL SOL·LICITANT: <i>Per confirmar</i>		CODI DE L'ESTUDI: <i>Per confirmar</i>
NOM DEL PRODUCTE	SPIOMET (SPI 50mg, PIO 7,5mg, MET 850mg)	EUDRA CT No. / IND number <i>Per confirmar</i>
NOM DELS PRINCIPIS ACTIUS	Espironolactona (SPI), Pioglitazona (PIO), Metformina (MET)	FASE: Fase III
DISSENY	Estudi confirmatori per avaluar la seguretat i eficàcia de SPIOMET pel tractament de PCOS. Disseny aleatoritzat, amb comparador actiu i placebo, doble-cec, de doble simulació, multicèntric.	
CENTRES	EU: Estimat 15 centres (Espanya i un altre país de EU- <i>per confirmar</i> -) EUA: Estimat també 15 centres (<i>per confirmar en funció N final</i>)	
OBJECTIUS	<p>Objectiu primari: Avaluar l'eficàcia de SPIOMET versus placebo als 6 mesos en la millora dels símptomes de PCOS (hiperandrogenisme i la disfunció ovàrica) en adolescents i dones en edat fèrtil amb PCOS.</p> <p>Objectius secundaris:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmar la seguretat i tolerabilitat del producte al llarg dels 12 mesos de tractament i després de la interrupció del tractament als 18 mesos. • Avaluar l'efecte de SPIOMET versus el tractament estàndard (anticonceptius orals- OC) en la millora de variables d'avaluació clíniques, bioquímiques i metabòliques de PCOS durant i després de la interrupció del tractament. • Avaluar la duració de l'efecte de SPIOMET versus OC després de la interrupció del tractament en les variables d'avaluació clíniques, bioquímiques i metabòliques de PCOS 	

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

<p>ESQUEMA D'ESTUDI</p>	<p>Ratio d'aleatorització: 1:1:1</p>
<p>TRACTAMENTS I MÈTODE ADMINISTRACIÓ</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Tractament Prova:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ SPIOMET 50/7,5/850 mg + comprimit placebo com OC • <i>Comparador:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ OC (EUA/EU: Yaz®3mg/0,02mg DRSP/EE) + comprimit placebo com SPIOMET • <i>Placebo:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ Comprimit placebo com SPIOMET + comprimit placebo com OC <p>Administració oral un cop al dia amb aliments: SPIOMET i OC s'administraran durant 12 mesos. Mentre que placebo només durant 6 mesos. Posteriorment s'administrarà al grup placebo, durant 12 mesos, tractament prova (SPIOMET) en obert per augmentar la N exposada a SPIOMET.</p> <p><i>Per confirmar en funció del efecte observat respecte placebo en el estudi Fase II si serà justificat no incloure el grup placebo en un dels dos Fases III.</i></p>
<p>POBLACIÓ</p>	<p>Igual que e Fase II, a excepció de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>IMC</u>: $\leq 34,9\text{kg/m}^2$ <p><i>Per confirmar en funció dels estudis de viabilitat de reclutament a EUA si el límit a EUA haurà de ser superior: $\leq 38\text{kg/m}^2$</i></p>
<p>GRANDÀRIA DE MOSTRA</p>	<p>Es preveu un total d'aproximadament 190-200 pacients (aproximadament 63 pacients per grup). El càlcul prospectiu de grandària de mostra es basa en una hipòtesis confirmatòria per a l'avaluació de superioritat de l'actiu respecte a placebo sota un nivell de significació bilateral del 5% amb una potència entre el 80-90%.</p> <p><i>La N es re-calcularà de forma més exacte amb les dades de l'efecte de SPIOMET observat en el estudi Fase II i amb la confirmació de l'ús de la variable d'avaluació primària proposada</i></p>
<p>METODOLOGIA</p>	<p>L'aleatorització del tractament serà estratificada per (i) edat (per equilibrar la inclusió d'adults i adolescents); (ii) IMC (Rang normal 18,5-24,99 kg/m²/Sobrepès 25,00-29,99 kg/m²/Obeses classe I 30-34,99 kg/m²)</p> <p>Assignació aleatòria als diferents grups de tractament en una proporció 1: 1</p>

	La selecció del disseny de doble simulació és l'única manera eficaç de mantenir en cec els investigadors i els pacients a les assignacions de tractament i, per tant, minimitzar el biaix.
VARIABLES D'AVALUACIÓ	<p>Variable d'avaluació primària (composta): Millora en la taxa de resposta al tractament (número i % pacients que responen al tractament SPIOMET versus placebo) [6 mesos] La taxa de resposta estaria definida per:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Millora en l'hiperandrogenisme [FAI= (T total/SHBG)*100], i 2) Millora en hirsutisme i/o acne i/o irregularitat menstrual . <p>Variabls d'avaluació secundaries:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguretat i tolerabilitat (canvi respecte basal) [12m i 18m]: <ul style="list-style-type: none"> ○ avaluació incidència i intensitat efectes adversos, constants vitals i proves de laboratori de seguretat ○ monitorització dels efectes adversos coneguts dels principis actius com: hiperpotassèmia i hiponatrèmia, marcadors de risc de osteoporosis , densitat òssia , etc • Millora de la taxa d'ovulació per SPIOMET 50/7,5/850mg versus placebo (canvi respecte basal) [6 mesos] • Millora individual de les variables clíniques, bioquímiques de PCOS per SPIOMET versus OC (canvi respecte basal) [6 mesos] [12 mesos] <ul style="list-style-type: none"> ○ Hirsutisme, acne, irregularitat menstrual i FAI • Millora individual de les variables metabòliques i cardiovasculars versus placebo i OC (canvi respecte basal) [6 mesos] [12 mesos] Inclou una selecció de variables entre: <ul style="list-style-type: none"> ○ Marcadors metabolisme lipídic: triglicèrids, HDL i LDL colesterol ○ Marcadors metabolisme glucosa: FPG, Sensibilitat a la insulina, OGTT ○ Marcadors de risc cardiovascular: IMC, pressió arterial, cIMT, CRP. ○ Circumferència de la cintura o ràtio de cintura a maluc o greix hepàtic ○ Adiponectina HMW (biomarcador) • Millora de la taxa d'ovulació per SPIOMET versus OC després de la interrupció del tractament(canvi respecte 12m) [18 mesos] • Temps per assolir l'efecte en variables clíniques, bioquímiques i metabòliques per SPIOMET versus OC [12 mesos] • Duració de l'efecte en variables clíniques, bioquímiques i metabòliques per SPIOMET versus les OC després interrupció del tractament [18 mesos] <p><i>Les variables d'avaluació es re-avaluaran en funció dels resultats del Fase II</i></p>
MÈTODES ESTADÍSTICS	<i>Per adaptar al disseny.</i>

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

CALENDARI	Duració (mesos)		
	Inici (sol·licitud i aprovació)	4m	dia 0
	Reclutament	6m	
	Primer pacient (FPI-First Patient In)		+4m de dia 0
	Cribratge	3m	
	Tractament	12m	
	Seguiment	6m	
	Últim pacient (LPO- Last Patient Out)		+31m de dia 0
	Tancament CRD i anàlisi dades	2m	
	Informe final	3m	
	Duració total estudi	36m	

EE: Etinilestradiol; DRSP: Drospirenona; CRD: Quadern Recollida de Dades; IMC: Índex de Massa Corporal; cIMT: Gruix de l'artèria caròtida ; CRP: Proteïna C-reactiva; LDL: lipoproteïnes de baixa densitat; HDL: lipoproteïnes d'alta densitat; FPG: Glucosa plasmàtica en dejú; OGTT: Test de tolerància oral a la glucosa

9 CALENDARI

ACTIVITATS	Any 1				Any 2				Any 3				Any 4				Any 5				Any 6				Any 7				Any 8							
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4				
QUÍMIC-FARMACÈUTIC																																				
Fabricació lots registre	6m					6m										6m																				
<i>Alliberació lots registre</i>		DP					DP																													
Validació mètodes analítics	3m																																			
Estabilitats lots desenv.																																				
<i>Estabilitat per avalar clínica</i>			DP																																	
Estabilitats lots registre																																				
PRECLÍNICA																																				
DDI <i>in vitro</i>																																				
<i>Absència de DDI</i>																																				
CLÍNICA																																				
Fase I_BA EU			7m																																	
<i>Demostració BA comparada EU</i>					DP																															
Fase I_BA EUA													7m																							
<i>Demostració BA comparada EUA</i>																																				
Fase II_D-R EU					30 m																															
Sol·licitud i aprovació					4m																															
Reclutament i Cribatge					6+3m																															
Tractament									6m																											
Seguiment													6m																							
Anàlisi dades i tancament CRD																	2m																			
Informe final																					3m															
<i>Dosis/rol components (variab. 1^{aria})</i>																																				
Fase III_Eficàcia_EU													36m																							
Sol·licitud i aprovació													4m																							
Reclutament i Cribatge																	6+3m																			
Tractament																					12m															
Seguiment																									6m											

ANNEX 4. Pla de desenvolupament de SPIOMET per PCOS

ACTIVITATS	Any 1				Any 2				Any 3				Any 4				Any 5				Any 6				Any 7				Any 8			
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Anàlisi dades i tancament CRD																																
Informe final																									2m							
Fase III_Eficàcia_EUA																																
Sol·licitud i aprovació														4m																		
Reclutament i Cribatge																																
Tractament																																
Seguiment																																
Anàlisi dades i tancament CRD																																
Informe final																																
<i>Eficàcia (variab. 1^{aria})</i>																																
REGULATORI																																
Assessorament científic EMA																																
Assessorament científic FDA																																
PIP																																
iPSP_EUA																																
BPCA_EUA																																
<i>Acord desenvolupament pediàtric</i>																																
Presentació Dossier_EU																																
Presentació Dossier_EUA																																
IP																																
Patent 1_ ús																																
<i>Concessió a EUA/EU</i>																																
Patent 2_ fórmula																																
<i>Concessió a EUA/EU</i>																																

BPCA: Best Pharmaceuticals for Children Act; CRD: Quadern Recollida de Dades; DDI: Interaccions entre fàrmacs; DP: Punt de Decisió; FN: Fases Nacionals; PCT: Tractat de Cooperació en matèria de Patents; PIP: Pla d'Investigació Pediàtrica ; iPSP: Pla d'estudis Pediàtrics inicial; WO: Publicació patent als 18m data de prioritat.
 🕒 : Parada de rellotge del procediment PIP

10 PRESSUPOST

En relació al **pressupost** proposat del pla es planteja una forquilla del 20% per sobre i per sota el pressupost resultant per tenir un marge de tolerància acceptable per contemplar activitats no previstes en un escenari pessimista o per contra reducció d'activitats/recursos en un escenari optimista.

El pressupost presentat no considera els costos de personal relacionats amb la gestió integral del projecte, ni tampoc les activitats i costos de premàrqueting i d'accés a mercat de SPIOMET.

DESENVOLUPAMENT QUÍMIC-FARMACÈUTIC		159.941,92 €
Fabricació lots registre		19.237,17 €
Estabilitats lots registre		43.904,75 €
Validació mètodes analítics		96.800,00 €
DESENVOLUPAMENT PRECLÍNIC		34.750,00 €
DDI in vitro		34.750,00 €
DESENVOLUPAMENT CLINIC		11.403.784,00 €
Fase I_BA EU		351.892,00 €
Fase I_BA EUA		351.892,00 €
Fase II_D-R EU		2.700.000,00 €
Fase III EU		4.000.000,00 €
Fase III EUA		4.000.000,00 €
DESENVOLUPAMENT REGULATORI		1.678.954,25 €
Assessorament científic EMA/FDA		68.800,00 €
PIP		20.000,00 €
iPSP_EUA i BPCA_EUA		13.500,00 €
Dossier_EU		282.100,00 €
Dossier_EUA		1.294.554,25 €
PROPIETAT INTEL·LECTUAL		532.076,00 €
Patent 1_ ús		162.608,00 €
Patent 2_ fórmula		369.468,00 €
TOTAL		13.809.506,17 €
	+20%	16.571.407,40 €
	-20%	11.047.604,94 €

