

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

El género en los informes de evaluación de medicamentos para el registro en la Unión Europea. Participación de mujeres en los ensayos clínicos

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Noa Laguna Goya

Director

Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles

Madrid, 2013

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología



**EL GÉNERO EN LOS INFORMES DE
EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS PARA EL
REGISTRO EN LA UNIÓN EUROPEA.
PARTICIPACIÓN DE MUJERES EN LOS
ENSAYOS CLÍNICOS.**

TESIS DOCTORAL

Noa Laguna Goya

2012

Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles, Catedrático del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,

Certifica que: **Noa Laguna Goya**, Licenciada en Farmacia, ha realizado bajo su dirección dentro del Programa de Doctorado del Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, el trabajo titulado: “El género en los informes de evaluación de medicamentos para el registro en la Unión Europea. Participación de mujeres en los ensayos clínicos.”, considerando que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor.

Madrid, a 7 de mayo de 2012

VºBº

Fernando de Andrés Rodríguez Trelles

Noa Laguna Goya

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento,

A mi Director de Tesis, Dr. Fernando de Andrés Rodríguez Trelles, por su generosidad al darme la oportunidad, de forma desinteresada, de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad.

A la Dra. Dolores Montero y al Dr. Emilio Vargas por sus valiosos consejos y correcciones.

A la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en especial a Carmen Pozo, M^a Antonia Serrano, María Magro y M^a Carmen Sanz, así como a mis compañeras Merce, Elisa y Mariu.

Al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, en especial a M^a Elena.

A Alicia Llacer por su interés en mi investigación y sus ánimos para el inicio de esta tesis.

A la Dra. M^a Teresa Ruiz Cantero y Elisa Chilet por hacerme creer en la importancia de mi trabajo de investigación.

A mi marido, Asier, por su cariño, comprensión y ayuda.

A mis padres y hermana por su constante estímulo y colaboración en las dificultades encontradas.

A mi hija, Iria, que nació el 23 de junio de 2011, por encontrar en su espera la fuerza para finalizar esta tesis.

ABREVIATURAS

A

- AA · Acontecimiento adverso (*AE = adverse event*)
AAG · Acontecimiento adverso grave
AEMPS · Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
AINE · Antiinflamatorio no esteroideo
ANCOVA · Análisis de la covarianza
AR · *Assessment report*
ATC · Sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química (*ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*)
AUC · Área bajo la curva

B

- BE · Bioequivalencia
BOE · Boletín oficial del Estado

C

- CE · Comisión Europea
CEIC · Comité ético de investigación clínica
CHMP · Comité de medicamentos de uso humano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*)
CI · Cardiopatía isquémica
CIBIS · *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*
CMD (h) · Grupo de coordinación para los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado de medicamentos de uso humano
CORDIS · Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo
CV RCTs · *Cardiovascular randomized controlled trials*
CYP · Citocromo P (*CYtochrome Pigment*)

D

- DC · Procedimiento Descentralizado
DCP · *Decentralised procedure*
DOUE · Diario Oficial de la Unión Europea

E

- EC · Ensayo clínico
EEUU · Estados Unidos
EM · Estado miembro
EMA · Agencia Europea de Medicamentos
EMEA · Agencia Europea de Medicamentos
EMR · Estado miembro de referencia
EPAR · Informe Público Europeo de Evaluación (*European Public Assessment Report*)

EPOC · Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
EWP · *Efficacy Working Party*

F

FDA · Agencia de Alimentos y Medicamentos de EEUU (*Food and Drug Administration*)
FUMs · *Follow-Up Measures*

H

HMA · Red de Jefes de Agencias (*Heads of Medicines Agencies*)
HTA · Hipertensión arterial

I

I+D · Investigación y Desarrollo
ICH · Conferencias Internacionales de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano
IDNT · *Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*

M

MAH · *Marketing Authorisation Holder*
MCD · *Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy*
MITT · *Modified intent-to-treat (analysis)*
MNTX · Metilnaltrexona
MPAR · Informe público de evaluación de medicamentos por reconocimiento mutuo o descentralizado (*Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report*)
MRP · *Mutual Recognition procedure*
MTP · mifamurtida (Mepact®)

N

NIDA · *National Institute on Drug Abuse* (EEUU)
NIH · *National Institutes of Health* (EEUU)

O

OM/AML · amlodipino/olmesartan
OMS · Organización Mundial de la Salud

P

PhRMA · *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*
PK · Farmacocinética
PK/PD · Farmacocinético/ Farmacodinámico
PP · *Per protocol*
PSURs · *Periodic Safety Update Reports*
PTSD · *Post traumatic stress disorder*

R

- RM · Reconocimiento mutuo
RMS · Estado miembro de referencia (*Reference member state*)

S

- SAG · *Scientific advisory group*
SD · Desviación estándar
SEC · Sociedad Española de Cardiología
SPC · Resumen de las características del producto o Ficha técnica (*Summary product characteristics*)

T

- TEAEs · *Treatment-emergent adverse events*
TEPT · Trastorno por estrés post-traumático

U

- UE · Unión Europea
UK · Reino Unido

V

- VIH · Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

	pág.
1. Introducción.....	15
1.1. El registro de medicamentos.....	15
1.1.1. Tipos de procedimiento	16
1.1.2. La solicitud de registro	18
1.1.3. Los ensayos clínicos	19
1.1.4. La autorización del medicamento	20
1.1.5. La publicación del informe de evaluación	20
1.2. La variable sexo en la población de los ensayos clínicos:	
referencias en guías y estudios	21
1.2.1. Plantillas del informe de evaluación	21
1.2.2. La publicación de diferencias de género de los medicamentos	25
1.2.3. La situación internacional.....	25
1.2.4. La situación en la Unión Europea: Guías de la Agencia Europea de Medicamentos.....	28
1.2.5. La situación en España	31
1.2.6. Aspectos del debate científico	32
2. Hipótesis y objetivos	37
3. Material y métodos.....	39
3.1. Material: informes públicos de evaluación de medicamentos	39
3.2. Método: recogida y análisis de datos registrados	40
3.2.1. MPAR (<i>Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report</i>).....	40
3.2.2. EPAR (<i>European Public Assessment Report</i>)	42
3.2.3. Análisis comparativos.....	43
4. Resultados	45
4.1. Informes MPAR (<i>Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report</i>)	45
1. Datos de inclusión en el análisis	45
2. Análisis del género en los informes MPAR.....	46
4.1.2.1. Global	46
4.1.2.2. Por Estado miembro de referencia.....	47
4.1.2.3. Por tipo de dossier	48

4.1.2.4. Sobre medicamentos que se realizaron ensayos clínicos de fase II y/o III.....	49
3. Análisis de los MPAR con referencias al género.....	50
4.2. Informes de evaluación EPAR (<i>European Public Assessment Report</i>).....	53
1. Datos de inclusión en el análisis	53
2. Análisis del género en los informes EPAR.....	54
4.2.2.1. Global	54
4.2.2.1.1. período 2001-2002.....	55
4.2.2.1.2. período 2008-2009.....	56
4.2.2.1.3. ambos periodos.....	57
4.2.2.2. Por tipo de dossier/autorización	58
4.2.2.2.1. Medicamentos designados como huérfanos	58
4.2.2.2.2. Autorizaciones en situaciones especiales	59
4.2.2.3. Por grupo farmacoterapéutico	60
4.2.2.4. Sobre medicamentos que se realizaron ensayos clínicos de fase II y/o III	62
3. Análisis de los EPAR con referencias al género.....	63
4.3. Análisis comparativos.....	70
5. Discusión	73
5.1. Disponibilidad para el público de los dos tipos de informes estudiados	73
5.2. Relevancia concedida al factor sexo en los informes	75
5.3. Población de estudio en relación con el sexo	77
5.4. Valoración de las diferencias de sexo de acuerdo con los informes.....	80
5.5. Algunas posibles diferencias de sexo de acuerdo con los informes	81
1. En relación con la eficacia	82
2. En relación con la seguridad.....	82
3. En relación con la farmacocinética	83
4. Justificaciones propuestas en los informes para explicar las diferencias halladas	83
5.6. Consideraciones generales.....	83
6. Conclusiones	87
7. Bibliografía	89
8. Anexos	95
8.1. Descripción detallada de los aspectos considerados en el análisis de los MPAR con referencias al género.....	97
1. Resultados o valoración de resultados desagregados por sexo	97
2. Mención de evaluación de la población de estudio por género	104

3.	Población no refleja la prevalencia de la enfermedad en función del sexo	106
4.	Otras referencias al género.....	109
8.2.	Descripción detallada de los aspectos considerados en el análisis de los EPAR con referencias al género.....	111
1.	Resultados o valoración de resultados desagregados por sexo	111
2.	Mención de evaluación de la población de estudio por género	146
3.	Población no refleja la prevalencia de la enfermedad en función del sexo	150
4.	Otras referencias al género.....	159
8.3.	Modelos de informe.....	161
9.	Artículos publicados.....	325

1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo estudia la relevancia otorgada al sexo de la población participante en los ensayos clínicos para el registro de medicamentos en la Unión Europea (UE).

Los medicamentos a diferencia de otros bienes sanitarios o de consumo requieren evaluación y autorización previas. Se comercializan los medicamentos una vez las autoridades sanitarias han garantizado que estos responden a estrictos criterios de calidad, seguridad y eficacia.

Se describe sucesivamente en dos apartados el proceso de evaluación previo al registro de los medicamentos y una revisión de la situación en la que se encuentra el estudio del factor sexo en la evaluación de medicamentos a través de estudios y documentos publicados.

Cabe aclarar desde el inicio de este trabajo, que los términos sexo y género se han usado indistintamente para hablar del sexo de la población de estudio, ya que en el campo de la investigación clínica aún se encuentran empleados como el mismo concepto, si bien está ya bastante establecido en la comunidad científica que el término género es un concepto más amplio (Artacoz A, 2004; Castaño-López E y col, 2006; Colomer Revuelta C, 2007). El término sexo se deriva de las características biológicamente determinadas, relativamente invariables del hombre y la mujer, mientras que género se utiliza para señalar las características socialmente construidas que constituyen la definición de lo masculino y lo femenino en distintas culturas y podría entenderse como la red de rasgos de personalidad, actitudes, sentimientos, valores y conductas que diferencian a los hombres de las mujeres.

Notas al pie: A lo largo del texto se hacen aclaraciones a lo expuesto en el mismo a través de notas al pie.

Citas textuales: La mayoría de los textos reguladores son en inglés desde la armonización del registro de medicamentos en la UE, aunque de algunos existen traducciones oficiales como es el caso de las fichas técnicas de los medicamentos. Por este motivo, muchas de las citas textuales en este trabajo se encuentran en el idioma original, inglés, y no se han traducido para no alterar el sentido de las mismas.

1.1. El registro de medicamentos

El registro de un medicamento es un procedimiento que conlleva la evaluación y autorización del medicamento, y es la condición necesaria para la comercialización o puesta en el mercado de un medicamento fabricado industrialmente.

Con el fin de situar el contexto de nuestra investigación, vamos a describir quién y cómo se ejerce la autoridad para el registro de medicamentos en la UE: agencias reguladoras y mecanismos de autorización y registro.

Existen dos tipos de agencias, la Agencia Europea de Medicamentos y las Agencias Nacionales, y cuatro tipos de procedimiento de registro.

En la UE¹ el registro de medicamentos de uso humano se rige por la Directiva 2001/83/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, modificada por Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, y por el Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control

¹ En este ámbito de la autorización de medicamentos la normativa es pertinente a efectos del Espacio Económico Europeo (EEE).

de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, anteriormente denominada -EMEA- Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos).

Esta normativa se encuentra recogida en nuestro ordenamiento jurídico en la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, que sustituyó a la Ley del Medicamento de 1990; y en el Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es la autoridad reguladora en España. Su objetivo esencial es garantizar que los medicamentos autorizados y registrados responden a estrictos criterios de calidad, seguridad y eficacia, están correctamente identificados y acompañados por la información precisa; con arreglo a la normativa europea y nacional (Real Decreto 520/1999; Real Decreto 275/2011; AEMPS, 2010 a).

La EMA es un organismo de la UE que aúna los recursos de todas las Agencias nacionales europeas. A su vez, las Agencias nacionales europeas participan en la Red de Agencias Europeas de Medicamentos en un modelo en el que las evaluaciones, inspecciones y demás actuaciones técnicas o científicas se realizan por los equipos de las agencias nacionales, en un marco de cooperación gestionado por la EMA. Por ello, independientemente de que existan diversos procedimientos de autorización y supervisión de los medicamentos en la UE, todos ellos responden a idénticos criterios técnicos y científicos que han sido adoptados en el seno de la EMA y de la Red de Agencias Europeas (Real Decreto 275/2011). No obstante, en la práctica, se observa que existen aún algunas diferencias, tal y como se expone la Comisión Europea en su informe de investigación sectorial sobre el sector farmacéutico (Comisión Europea, 2009) y como queda claro en la presente tesis (ver apartados 4. Resultados y 5. Discusión).

1.1.1. Tipos de procedimiento de registro

Existen cuatro procedimientos de registro en función del ámbito de la solicitud y de la autoridad sanitaria que otorga finalmente la autorización: Nacional, Centralizado, Reconocimiento Mutuo y Descentralizado, este último creado por la Directiva 2004/27/CE (Laguna-Goya N y col, 2006; San Miguel MT y Vargas E, 2006).

Procedimiento Centralizado: Se realiza una única solicitud para toda la UE, que es evaluada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) en la EMA dando su opinión, y la autorización la otorga la Comisión Europea. En este proceso se obtiene una única autorización válida para toda la UE. Se reserva este procedimiento para nuevas moléculas, productos de biotecnología, o productos que por su indicación o forma de administración suponen una innovación terapéutica. Desde la entrada en vigor del Reglamento (CE) No 726/2004, es obligatorio para los medicamentos obtenidos mediante Biotecnología y los medicamentos utilizados en el tratamiento del SIDA, la diabetes, el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y los medicamentos huérfanos, y desde mayo de 2008 todas las enfermedades víricas, las enfermedades autoinmunes y otras disfunciones inmunes. Cada Estado miembro (EM) participa con un miembro permanente en el comité evaluador (CHMP) (Comisión Europea, 2006).

Reconocimiento Mutuo (RM): Se basa en el reconocimiento de la autorización de comercialización otorgada por un EM, el cual actúa de Estado miembro de referencia (EMR) para ese medicamento, enviando a los demás países (seleccionados éstos por la compañía) su informe de evaluación. Tras una fase de clarificación y diálogo entre los distintos Estados

concernidos, se consensua una ficha técnica² final autorizada, que será única para todos ellos (con la Directiva 2004/27/CE se consensuan también el prospecto³ y el etiquetado). Desde la entrada en vigor de la Directiva 2004/27/CE, si en esta fase de clarificación y diálogo no se alcanza un acuerdo, se solicita al grupo de coordinación de reconocimiento mutuo su resolución; y si éste no consigue resolver, se solicita formalmente un arbitraje al CHMP, donde la decisión es vinculante para todos los EM de la UE.

Procedimiento Descentralizado (DC): Este procedimiento es igual al anterior, con la salvedad de que se llevará a cabo cuando el medicamento no disponga de una autorización de comercialización en el momento de la solicitud. El solicitante pedirá entonces al EMR que prepare un proyecto de informe, ficha técnica, prospecto y etiquetado, y los envíe a los Estados concernidos.

Procedimiento Nacional: Son solicitudes puramente nacionales, destinadas a un único EM. La evaluación y autorización de esta solicitud se realiza exclusivamente por la autoridad sanitaria competente en el EM en el que se presenta la solicitud, en España la AEMPS. Se emplea en medicamentos de interés local y que no hayan sido autorizados en ningún otro país de la UE; aunque en la práctica una gran parte de la industria nacional de medicamentos genéricos utiliza este procedimiento, si bien es cierto que con la entrada de multinacionales en el mercado de los genéricos se emplea cada vez más el Reconocimiento mutuo o el Descentralizado. Desde 1998 si una compañía tiene autorizado un medicamento en un país de la UE no puede seguir esta vía y deberá ir por procedimiento de Reconocimiento mutuo. Este procedimiento nacional también se utiliza cuando una compañía tiene intención de ir con un producto a otros países de la UE, como veremos en el procedimiento de Reconocimiento mutuo.

En España se solicitan en torno a 1.000 nuevas autorizaciones anuales de medicamentos. En el año 2009 la distribución fue la siguiente: el 38% siguieron el procedimiento nacional, el 42% los procedimientos descentralizado o de reconocimiento mutuo y el 20% el procedimiento centralizado (Figura 1).

Autorizaciones por tipo de procedimiento en 2009.

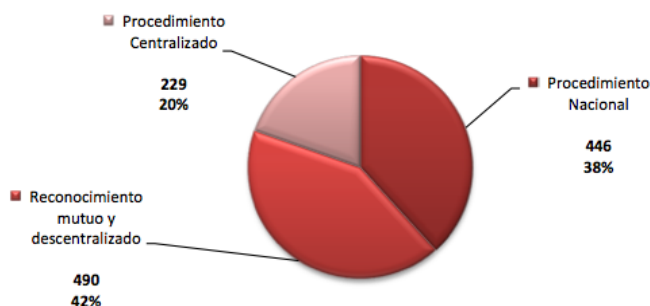


Figura 1: Autorizaciones por tipo de procedimiento en 2009. Fuente: Memoria de Actividades de la AEMPS 2009. (AEMPS, 2010 b).

Dentro del procedimiento centralizado, en la EMA, se solicitaron autorizaciones de medicamentos de acuerdo a la siguiente distribución durante los años 2000 a 2008 (Figura 2). Los distintos tipos de medicamentos se describen más adelante.

² Ficha Técnica o resumen de las características del producto: documento autorizado por la AEMPS, donde se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y recoge la información científica esencial para los profesionales sanitarios.

³ Prospecto: la información escrita dirigida al paciente o usuario, que acompaña al medicamento.

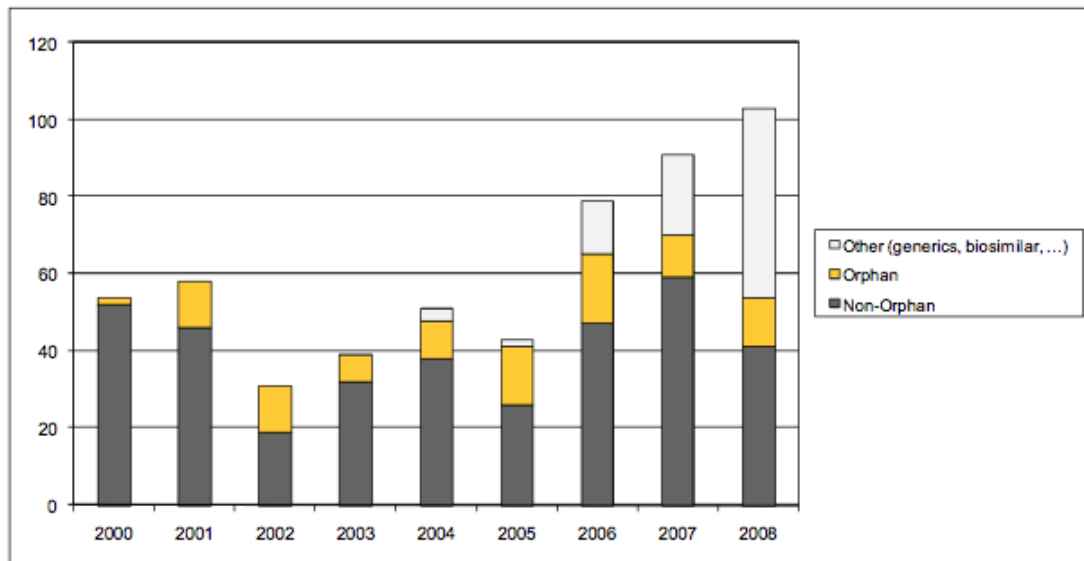


Figura 2: Solicitudes iniciales de evaluación de medicamentos de uso humano vía procedimiento centralizado por tipo de solicitud. Fuente: Informes anuales de la EMA. Informe de la Comisión europea: “Evaluation of the European Medicines Agency – Final report – January 2010”. (Comisión Europea, 2010).

1.1.2. La solicitud de registro

Las solicitudes de registro, tal y como se detalla en la figura 3, pueden ser de diferentes tipos según la situación previa del medicamento en el mercado.

Bases legales para la autorización de medicamentos en la Unión Europea	
1. Solicitud completa (de acuerdo con el artículo 8.3 de la Directiva 2001/83/CE)	<ul style="list-style-type: none"> a. Principio activo nuevo con desarrollo completo b. Principio activo conocido (mixto: con datos propios y bibliográficos) c. Principio activo de uso bien establecido (con datos bibliográficos y ningún dato propio; Artículo 10.a) de la Directiva)
2. Solicitud genérica (artículo 10.1 de la Directiva) cuando se demuestra bioequivalencia mediante estudios de biodisponibilidad	
3. Solicitud híbrida (Artículo 10.3 de la Directiva) cuando no se cumpla la definición de genérico o se demuestre bioequivalencia mediante estudios preclínicos y/o clínicos	
4. Solicitud biosimilar (Artículo 10.4 de la Directiva) cuando se trate de medicamento biológicos que no cumplen la definición de genérico debido a diferencias en las materias primas o en su proceso de obtención	
5. Combinación fija de principios activos ya comercializados individualmente (Artículo 10.b) de la Directiva)	
6. Licencias de un medicamento previamente autorizado (Artículo 10.c) de la Directiva).	

Figura 3: Bases legales para la autorización de medicamentos en la Unión Europea. Fuente: Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud, 2010. (García-ArietaA y col, 2010).

Al solicitar una autorización para comercializar un medicamento es preciso aportar un dossier con todos los resultados de la investigación sobre el nuevo medicamento, los datos sobre su

fabricación, un plan de gestión de riesgos y, en general, toda la documentación que demuestra el cumplimiento de todos los requisitos necesarios para su autorización.

Este dossier de registro está compuesto por 5 módulos normalizados⁴ (Tabla I).

Tabla I: Módulos del dossier o solicitud de registro para solicitud de autorización de un medicamento.

Módulo 1. Información administrativa. Etiquetado, prospecto y ficha técnica.

Módulo 2. Informes de experto de las distintas partes.

Módulo 3. Información calidad (pruebas fisicoquímicas, biológicas y microbiológicas).
--

Módulo 4. Información preclínica (pruebas toxicológicas y farmacológicas).

Módulo 5. Información clínica (ensayos clínicos).
--

Fuente: Anexo I, Real Decreto 1345/2007.

La agencia evaluadora (europea o nacional, en España la AEMPS) en el proceso de evaluación revisa los datos de la fase preclínica y de los ensayos clínicos, así como la información sobre su fabricación y controles químicos y farmacéuticos, pudiendo someter a análisis el medicamento, sus materias primas o producto intermedio en los laboratorios oficiales de control, o a inspección las instalaciones donde se fabrique el medicamento de que se trate.

1.1.3. Los ensayos clínicos

La información clínica de los medicamentos, previa al registro, se basa en los ensayos clínicos realizados.

Los ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos en la Unión Europea se encuentran regulados por la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001, relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, que vino a armonizar las legislaciones de los diferentes Estados sobre las mismas. En España, esta Directiva europea se recoge en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Se define el ensayo clínico, en el Real Decreto 223/2004, como “*toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos, y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia.*”.

Los ensayos clínicos, incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia⁵, deben ser diseñados, realizados y comunicados de acuerdo con las normas de «buena práctica clínica» y con respeto a los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del ensayo, que prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

Todos los medicamentos previo a su autorización conllevan una investigación, primero en laboratorios que es conocida como preclínica y luego la clínica en centros sanitarios.

⁴ En el Anexo I Parte I del Real Decreto 1345/2007 se establecen los requisitos de los expedientes normalizados de autorización de comercialización, trasposición de la normativa europea, Directiva 2001/83/CE. El CTD - Documento Técnico Común (en inglés, *Common Technical Document*) es un documento que demuestra la calidad, seguridad y eficacia de un nuevo medicamento en el expediente de registro.

⁵ Los ensayos o estudios de bioequivalencia, tienen por objetivo demostrar que dos formulaciones de un mismo principio activo presentan un comportamiento farmacocinético tan semejante que se puede asumir sin riesgo a equivocarse que presentarán, de la misma forma, efectos farmacológicos igualmente semejantes. Esta afirmación se basa en el principio de que a iguales concentraciones plasmáticas de una misma sustancia corresponden iguales efectos farmacodinámicos.

En la investigación clínica los sujetos se seleccionan de acuerdo a unos criterios de inclusión y de exclusión, que se señalan en el protocolo del ensayo. Los sujetos finalmente participantes a pesar de tener unos caracteres comunes, inevitablemente, no lo son en otros. La variabilidad se debe a muchos factores, se han detectado diferencias en función de la etnia (o raza), la edad (en pediatría y en ancianos) o el sexo.

Estos ensayos clínicos son necesarios para determinar si el comportamiento del medicamento, en humanos, es adecuado y si realmente es eficaz en el tratamiento de la enfermedad para la que se dirige, con un perfil aceptable de reacciones adversas.

Para realizar un estudio clínico en personas se requiere autorización previa, por lo que es necesario presentar una solicitud de autorización ante las Agencias reguladoras, AEMPS en España (Serrano Castro MA y col, 2009; Laguna-Goya N y col, 2009). En ésta se incluyen los resultados de las etapas anteriores de la investigación y un plan detallado de cómo se va a realizar el estudio clínico.

Además de la autorización de la Agencia reguladora, tanto el diseño como la forma en la que los ensayos se llevan cabo son supervisados por Comités Éticos de Investigación Clínica, que garantizan el respeto a los derechos y el bienestar de los participantes.

En la etapa de investigación clínica se distinguen tres fases:

Ensayos de farmacología humana (fase I). Clásicamente se realizan en un número pequeño de voluntarios sanos (entre 20 y 100), con el objeto de conocer el rango de dosis (dosis más baja a la que actúa y dosis más alta que puede ser administrada sin causar daño) y cómo se comporta el medicamento en el organismo: absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

Ensayos exploratorios de eficacia (fase II). Se realizan en varios cientos de pacientes y su objeto es establecer una prueba de si el tratamiento es eficaz, a la vez que se evalúan los efectos secundarios, búsqueda de dosis adecuadas y duración necesaria de tratamiento.

Ensayos confirmatorios de eficacia (fase III). Son ensayos que se realizan en un número importante de pacientes (varios miles), distribuidos en grupos según estén expuestos al nuevo medicamento, a un medicamento ya conocido para tratar esa enfermedad o a un placebo para obtener evidencia o pruebas definitivas sobre su eficacia y seguridad. Suelen durar entre 1 y 4 años.

Una vez que el medicamento está autorizado, pueden realizarse ensayos clínicos en las indicaciones autorizadas. Estos ensayos clínicos se denominan de fase IV y generalmente tienen como objeto obtener datos adicionales de eficacia/seguridad. Los ensayos clínicos con medicamentos autorizados que se refieran a nuevas indicaciones se clasificarán como ensayos clínicos de fase I, II o III, según proceda.

1.1.4. La autorización del medicamento

Cuando la evaluación de un medicamento concluye favorablemente, se emite una autorización para su comercialización, que incluye las condiciones establecidas por la AEMPS para su uso adecuado (dosis, precauciones, contraindicaciones,...). Estas condiciones quedan recogidas en la información sobre el uso del medicamento destinada a los profesionales sanitarios recogida en la ficha técnica y a los pacientes en el prospecto (ver apartado 1.1.1.).

1.1.5. La publicación del informe de evaluación

De acuerdo con la Directiva 2001/83/CE, los Estados miembros de la UE deben preparar de forma sistemática informes de evaluación respecto de todos los medicamentos que hayan autorizado, e intercambiar dichos informes previa solicitud, para proteger mejor la salud

pública y evitar la duplicidad de esfuerzos mientras se estudien las solicitudes de autorización de comercialización de los medicamentos.

Las autoridades competentes:

- Elaborarán un informe de evaluación y comentarios sobre el expediente, por lo que se refiere a los resultados de las pruebas farmacéuticas, preclínicas y clínicas del medicamento de que se trate. El informe de evaluación se actualizará cuando se disponga de nuevos datos que sean importantes para la evaluación de la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento.
- Pondrán a disposición del público sin dilación el informe de evaluación y los motivos del dictamen, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial. Se facilitará una justificación por separado para cada una de las indicaciones solicitadas.

La EMA publica cada informe de evaluación de un medicamento de uso humano establecido por el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP), con la explicación de la evaluación del medicamento por el Comité y los motivos de su dictamen, previa supresión de cualquier información comercial de carácter confidencial⁶. Estos informes se llaman EPAR, *European Public Assessment Report*.

Las Agencias nacionales disponen para publicar sus informes la Red de Jefes de las Autoridades Competentes de los Estados miembro (HMA). Los informes ahí publicados de procedimiento de registro Reconocimiento Mutuo o Descentralizado se denominan MPAR, *Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report*.

La HMA publicó en 2006 una guía sobre los informes de evaluación para los procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado: “*CMD(h) Best Practice Guide for the Public Assessment Report in the Decentralised and Mutual Recognition procedures*” y elabora unas plantillas de formato de informe.

1.2. La variable sexo en la población de los ensayos clínicos: referencias en guías y estudios

1.2.1. Plantillas del informe de evaluación

Para realizar los informes de evaluación MPAR de procedimiento de registro Reconocimiento Mutuo o Descentralizado existen unas plantillas, disponibles para todos los evaluadores de las agencias y para el público, en la página web de la HMA⁷.

En estas plantillas, que debe seguir el evaluador en su informe, se recogen referencias al género:

- “*RMS Day 70 Preliminary Assessment Report*”, plantilla de agosto 2005.

Éste es el informe del evaluador del Estado miembro de referencia (EMR), que se emite en el día 70 de la evaluación del registro de un medicamento.

El EMR dispone de un máximo de 120 días para preparar un proyecto de informe de evaluación, un proyecto de ficha técnica y un proyecto de etiquetado y prospecto. A continuación, en un plazo de 90 días, a partir de la recepción de los documentos a que se refiere el punto anterior, los Estados miembros concernidos aprueban los documentos remitidos por el EMR. Finalmente, en el plazo de 30 días, todos los Estados miembros implicados deben resolver de conformidad con el acuerdo general.

⁶ Según se establece en el apartado 3 del artículo 13 del Reglamento (CE) N° 726/2004.

⁷ Disponibles en: <http://www.hma.eu/108.html> [Consultado 01-12-2011]

En la plantilla se observa que se debe realizar un comentario sobre unos grupos de población especiales determinados, entre éstos, el género.

“Special populations

- ***Impaired renal function***
Assessor’s comment
- ***Impaired hepatic function***
Assessor’s comment
- ***Gender***
Assessor’s comment
- ***Race***
Assessor’s comment
- ***Weight***
Assessor’s comment
- ***Elderly***
Assessor’s comment
- ***Children***
Assessor’s comment

Assessor’s overall comments on pharmacokinetics in special populations”

Asimismo se prevén en el apartado de eficacia clínica tablas de recogida de datos de ensayos clínicos, entre los que se señala el género de la población de estudio: “*Gender M/F*”.

Example table for study details:

Study ID	No. of study centres / locations	Design	Study Posology	Study Objective	Subjs by arm entered/ compl.	Duration	Gender M/F Median Age	Diagnosis Incl. criteria	Primary Endpoint

- “*Non Clinical / Clinical AR for Generics - MRP & DCP*”, plantilla de fecha febrero de 2008

En esta plantilla se indica al evaluador que lleve a cabo una valoración de la población de estudio. Se expone a continuación una parte de la plantilla:

“Population(s) studied

Number of subjects included in the study, number of subjects included in PK- and statistical analysis, drop-outs (reason why in detail), ethnicity, gender, age, health status, laboratory evaluation, etcetera

Assessor's comment: *Is population chosen according to guidelines, Protocol deviations/violations”*

- “Template Assessment Report MRP Overview”, plantilla de fecha febrero de 2008.

En esta plantilla no hay una referencia a la población participante en los ensayos clínicos, pero sí que detalla la evaluación de la población participante en el test de legibilidad. Se expone a continuación una parte de la plantilla:

“1.1 Recruitment

- *Is the interviewed population acceptable?* yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Recruitment

The following points should be taken into consideration when assessing recruitment methods:

- *Is the recruitment method well defined? Is it clear that serious thought was given to the composition of the test group? (e.g. in terms of variables such as sex, age, education, experience with the medicinal product, existing knowledge of the complaint, etc.)*
- *How has the test group been recruited? Are they new users or patients, parents or carers?*
- *Is it clear how many people were involved in the test/test rounds?*
- *Is that number sufficient? (The PL should be tested in minimum 2 rounds of 10 participants each)”*

Los informes de evaluación EPAR, son versiones públicas de los informes de evaluación adoptados por el CHMP, como parte del proceso de evaluación y siguen las plantillas de informe de evaluación, plantillas que no son públicas. No obstante, la EMA publica las plantillas de los diferentes informes de evaluación pre-autorización⁸. Estas plantillas, en particular, los documentos 'D80' (día 80 del calendario de evaluación en el procedimiento centralizado de registro) y la guía correspondiente, ofrecen una imagen completa de cómo se escriben y estructuran los informes de evaluación del CHMP. De acuerdo con información aportada por la EMA, la estructura se mantiene generalmente

⁸ Disponibles en:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000121.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac0580022719 [Consultado 01-12-2011]

en todos los informes de evaluación elaborados durante el proceso de evaluación, y se refleja posteriormente en los informes públicos europeos de evaluación (EPAR).

En concreto, en nuestra investigación nos hemos centrado en el documento público de discusión científica del informe EPAR (*EPAR – Scientific Discussion*).

En las plantillas y guías de informes de día 80 sobre aspectos clínicos del medicamento, actualizadas a fecha de septiembre de 2010, existen referencias al género (sexo) que deben ser tenidas en cuenta por el evaluador:

- En la guía *“D80 AR Clinical Guidance”* se encuentran referencias al género en la descripción de características basales de la enfermedad en el apartado de introducción, en la tabla resumen de los estudios clínicos presentados para el registro, como posible efecto en los análisis combinados de ensayos y meta-análisis, en diferencias debidas al mismo en el apartado de seguridad en poblaciones especiales.
- En la plantilla *“D80 AR Clinical Guidance”* se observa que se debe realizar un comentario sobre unos grupos de población especiales determinados, entre éstos, el género. Asimismo se prevén en el apartado de eficacia clínica tablas de recogida de datos de ensayos clínicos, entre los que se señala el género de la población de estudio: *“Gender M/F”*. Tiene idéntico formato en estos dos aspectos a la plantilla de MPAR *“RMS Day 70 Preliminary Assessment Report”* de agosto 2005.

Esta plantilla no ha cambiado con respecto a la versión anterior (2006) de la misma, en lo que se refiere a aspectos de recogida de información sobre el género.

- En la guía *“D80 AR Overview Guidance”* se encuentran referencias al género en el resumen de los efectos beneficiosos en el cual se insta a realizar la descripción desagregando por subgrupos, por ejemplo en función del sexo. En el resumen de eficacia clínica se deben describir los pacientes participantes en los ensayos, entre otros por género.

La versión anterior (2007) y la actual de la guía instan a que el evaluador indique la existencia y necesidad de un desarrollo en poblaciones especiales, como hombre/mujer: *“Indicate availability and need for paediatric development and development in other special populations such as the elderly, male/female and ethnic minorities. State the number and characteristics of healthy volunteers/patients/males/females included in the studies, as appropriate. The table used in section III.1 of the clinical assessment may be used (from CTD table 2.7.3.1).”*.

- En la guía *“D80 AR Generics Clinical & Non-Clinical Guidance”* se señala que sobre la población de estudio se debe describir, entre otros, el género:

“Population(s) studied

Description of number of subjects included in the study, number of subjects included in PK- and statistical analysis, drop-outs (reason why in detail), ethnicity, gender, age, health status, etcetera

The assessment should address if populations chosen is according to guidelines, inclusion/exclusion criteria, sample size calculation, ethnicity, gender, age, health status, etc. Protocol deviations/violations.”

Ésta no ha cambiado con respecto a versión anterior (2006) de la misma, en cuanto a aspectos de recogida de información sobre el género.

En las plantillas, tanto de los procedimientos de reconocimiento mutuo y descentralizado como del procedimiento centralizado, encontramos referencias al género (sexo de la población de estudio) que posteriormente hemos revisado en la investigación.

1.2.2. La publicación de diferencias de género de los medicamentos

De los informes de evaluación surge la información sobre el uso de los medicamentos, es decir, la ficha técnica (o resumen de las características del producto) y el prospecto; así pues el lugar final de publicación de diferencias de género de los medicamentos es la ficha técnica y/o el prospecto. En estos documentos encontramos referencias a diferencias por sexo u otras características demográficas, según vemos en los ejemplos que citamos a continuación:

- En la ficha técnica del medicamento Cardyl[®] 80 mg comprimidos recubiertos (atorvastatina) se da información por subgrupo sexo. Se señala en el apartado de propiedades farmacodinámicas: *“En el análisis por subgrupos de sexo (81% hombres, 19% mujeres), se confirmó el efecto beneficioso de atorvastatina en los hombres pero no pudo establecerse en mujeres posiblemente debido a la baja incidencia de eventos en el subgrupo de mujeres. La mortalidad global y cardiovascular fue numéricamente superior en las pacientes femeninas (38 vs. 30 y 17 vs. 12), pero sin alcanzar la significación estadística.”*, y en propiedades farmacocinéticas: *“Sexo: Las concentraciones de atorvastatina y sus metabolitos activos en mujeres difieren de las de los hombres (aproximadamente la C_{max} es un 20% mayor y la AUC un 10% inferior en mujeres). Estas diferencias entre hombres y mujeres no fueron clínicamente significativas, ni produjeron diferencias clínicamente significativas en los efectos sobre los lípidos.”*.

- En la ficha técnica de Aprovel[®] (irbesartan), se señala: *“La eficacia de Aprovel no se modifica por la edad o el sexo. Como sucede con otros medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, los pacientes hipertensos de raza negra tienen una respuesta a la monoterapia con irbesartan notablemente inferior.”*, y sobre el ensayo IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial), que demostró que irbesartan reduce la progresión de la nefropatía en los pacientes con insuficiencia renal crónica y proteinuria franca: *“Para valorar el efecto del tratamiento se analizaron subgrupos de población por sexo, raza, edad, duración de la diabetes, presión arterial basal, niveles de creatinina sérica y porcentaje de excreción de albúmina. Aunque los intervalos de confianza no lo excluyan, no hubo evidencia de beneficio renal ni en el subgrupo de mujeres ni en el de pacientes de raza negra, los cuales representaban un 32% y un 26% del total de la población en estudio, respectivamente.”*.

- En la ficha técnica de Besitran[®] (sertralina), se señala: *“Resultados combinados de 3 ensayos de TEPT realizados en la población general mostraron una tasa de respuesta menor en hombres que en mujeres. En los dos estudios con resultados positivos realizados en población general, las tasas de respuesta a sertralina vs. placebo de hombres y mujeres fueron similares (mujeres: 57,2% vs 34,5%; hombres: 53,9% vs 38,2%). El número de pacientes, hombres y mujeres, en el conjunto de los estudios realizados en población general fue de 184 y 430 respectivamente y de ahí que los resultados en mujeres sean más robustos y que los de los hombres estuviesen asociados con otras variables basales (mayor consumo de sustancias, mayor duración, fuente de traumas, etc.) las cuales están correlacionadas con una disminución del efecto.”*.

1.2.3. La situación internacional

En el ámbito internacional, distintos organismos e instituciones han publicado informes, guías o notas en relación con la variable sexo en la población de los ensayos clínicos. Se encuentran enfrentadas distintas opiniones, no existiendo una valoración unánime sobre la representación de mujeres en los ensayos clínicos.

Tanto la FDA (Food and Drug Administration. EEUU), publicando el trabajo *“Womens Participation in clinical Trials and Gender-Related Labeling”* en 2001 (FDA, 2001), como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) mediante distintas directrices publicadas en 2006 y

2007 consideran que la proporción de mujeres que están participando en los ensayos clínicos de los nuevos medicamentos es similar a su distribución en la población (EMA-ICH, 2005; EMA, 2006). Además la EMA concluye que los resultados de la revisión son contrarios a la necesidad de una guía ICH específica sobre mujeres como población especial en los ensayos, aunque si existen sobre la participación de ancianos y sobre la población pediátrica en los ensayos clínicos. (Ver apartado 1.2.4, guía EMEA/CHMP/3916/2005-ICH - *Gender considerations in the Conduct of Clinical Trials*).

La FDA en su estudio revisa la participación de las mujeres en los ensayos clínicos (*medical officers' reviews*) y en lo relacionado con el género en la información oficial del medicamento (*labeling*), en las 185 nuevas moléculas aprobadas por la FDA durante un período de 5 años (FDA, 2001).

Como resultados expone que la tasa de participación de mujeres en los ensayos clínicos es aproximadamente la misma que la de hombres, cuando se excluyen los medicamentos específicos de cada sexo, aunque se ven algunas diferencias en la participación al hacer comparaciones año a año y división a división. La información oficial de dos tercios de los medicamentos contiene alguna información relacionada con el género, aunque sólo el 22% describe los efectos reales por género. Cuatro de éstas describían más de un efecto por género. De los efectos descritos en la información oficial de los medicamentos fueron el 90% farmacocinéticos, 12% sobre seguridad y 5% relacionados con eficacia (FDA, 2001).

En las conclusiones establece que las mujeres están participando en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos en una proporción parecida a su peso poblacional. Un porcentaje importante de la información oficial de los medicamentos contiene referencias a la evaluación por género, la mayoría de los efectos de género eran farmacocinéticos, pocos productos demostraban efectos sobre la seguridad o la eficacia, y ninguno recomendaba cambios en la dosis basado en los efectos de género (FDA, 2001).

Aunque el estudio tiene un diseño adecuado, e incluso nombra algunas de sus limitaciones, entre estas la de que no se pudo determinar el sexo de un gran número de los participantes de los ensayos clínicos; comentar que las conclusiones del estudio son generales, máxime cuando se habla de que en 4 áreas (cardio-renal, oncología, diagnóstico por imagen y antivirales) las mujeres eran menos de la mitad de los participantes en los ensayos clínicos, es decir, que pudiera ser que las mujeres estuvieran infrarrepresentadas. A su vez estas áreas son sobre las que más encuentran afirmaciones de género en la información oficial del medicamento, y en el estudio se dice que en los médicos refirieron diferencias de género con mayor frecuencia para los medicamentos del área cardio-renal y metabolismo/endocrino (FDA, 2001).

En este sentido encontramos conveniente que se haga un estudio más a fondo para estas 4 áreas terapéuticas; puesto que las conclusiones del estudio general podrían no ser aplicables.

Anteriormente, en 1993, la FDA publicó la directriz relativa al género: *Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs*, en medio de la creciente preocupación acerca de que la investigación en medicamentos no daba información sobre el efecto de éstos en las mujeres.

En los postulados éticos sobre investigación en seres humanos como la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2008) y el Convenio de Oviedo no encontramos mención al estudio de género (España, 1999).

En sentido contrario, existen llamadas de atención sobre la variable sexo en la población de los ensayos clínicos, que aparecen en algunas publicaciones de organismos de instituciones europeas y norteamericanas:

El Servicio Comunitario de Información en I+D (CORDIS) recoge denuncias como la de las investigadoras españolas María Teresa Ruiz Cantero y María Ángeles Pardo que “*destacan que los ensayos clínicos del fármaco para la osteoartritis Vioxx incluían a más mujeres que a hombres. Sin embargo, en el 80 % de los ensayos no se indicaba la eficacia de este fármaco*

por sexos; tan sólo en un estudio se informaba de los efectos secundarios distinguiendo entre ambos sexos.” (CORDIS, 2007).

El Sistema de Salud de Canadá publicó en 1997 la guía *“Inclusion of Women in Clinical Trials”* con el fin de asegurar que se incluyan mujeres en los ensayos clínicos en todas las etapas del desarrollo del medicamento con el fin de definir los beneficios y los riesgos del tratamiento en este segmento de población. Esta exige más grado de detalle que otras guías, indica por ejemplo la inclusión de ambos sexos desde el inicio, posibles estudios de evaluación del efecto del ciclo menstrual en la respuesta al tratamiento, estudios de farmacocinética para ver diferencias entre sexos (Health Canada, 1997). En 2006 se publica un trabajo crítico, *“The Inclusion of Women in Clinical Trials: Are We Asking the Right Questions?”* que presenta recomendaciones detalladas (Lippman A, 2006).

En Reino Unido, dentro del programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Instituto Nacional de Salud se publica el trabajo: *“The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials.”*, que analiza la participación de mujeres en ensayos clínicos con estatinas y con AINE. Concluye que el tema de exclusión de las mujeres de los ensayos clínicos se ha descuidado en Reino Unido por la comunidad investigadora; si bien la infrarrepresentación no ha tenido porque afectar a la validez externa de las estimaciones del efecto relativo, puede que los resultados de eficacia, seguridad y coste-efectividad conlleven un riesgo subyacente en los distintos grupos socio-demográficos (Barlett C y col, 2005).

El Instituto Nacional de Salud (NIH) de Estados Unidos: *“tres cuartas partes de los ensayos cardiovasculares publicados en las principales revistas de esta disciplina no proporcionaban un análisis de sus resultados por sexos”*.

El NIH aboga por la inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos, tal y como exponen en sus guías y política publicadas en 1994, actualizadas en el año 2000, *“The guidelines ensure that all NIH-funded clinical research will be carried out in a manner sufficient to elicit information about individuals of both sexes/genders and diverse racial and ethnic groups and, particularly in NIH-defined Phase III clinical trials, to examine differential effects on such groups. Since a primary aim of research is to provide scientific evidence leading to a change in health policy or standard of care, it is imperative to determine whether the intervention or therapy being studied affects women or men or members of minority groups and their subpopulations differently.”* (NIH, 2001).

Las Conferencias Internacionales de Armonización (ICH), que reúnen a autoridades reguladoras en materia de medicamentos y a la industria farmacéutica de Europa, Japón y EEUU, hacen recomendaciones generales con relación al género, a través de las guías relativas a ensayos clínicos, como la ICH E3, *Structure and Content of Clinical Study Reports* o la ICH E8, *General Considerations for Clinical Trials*: En los informes de ensayos clínicos se deben presentar los datos por edad, sexo, raza, peso, etc. Los ensayos de fase I, de farmacocinética, tienen que obtener información de sub-poblaciones como las mujeres; y la selección de sujetos hay que hacerla de forma que la población del estudio sea un reflejo de la población diana para ese nuevo fármaco (ICH, 1995. ICH, 1997). (Ver apartado 1.2.4, guía EMEA/CHMP/3916/2005-ICH - *Gender considerations in the Conduct of Clinical Trials*).

En el apartado de guías por grupo terapéutico, encontramos la guía para la evaluación de nuevos medicamentos antihipertensivos, en la cual se especifica que deben estudiarse en hombres y en mujeres: *“Patients from relevant demographic subsets should be studied, including both men and women, racial/ethnic groups pertinent to the region, and both young and older patients.”* (ICH, 2000).

La importancia de la desagregación de datos por sexo se ha establecido en el informe de la Comisión Europea *“Data and Information on Women’s Health in the European Union”* (Thümmeler k y col, 2009).

También en el informe de la OMS *“Women and health: today's evidence tomorrow's agenda”* de 2009 se insiste en ello y se señala que las mujeres siguen siendo excluidas de muchos estudios observacionales y ensayos clínicos (OMS, 2009). En 2001 ya la OMS hacia

propuestas sobre políticas sanitarias e investigación para mejorar la situación de inequidad actual, entre ellas: “*Incluir sistemáticamente mujeres en la investigación presente y futura sobre el efecto de los fármacos.*” “*Incorporar datos sobre el efecto del ciclo menstrual en el metabolismo y la farmacocinética de los fármacos, así como el efecto de la menopausia.*” (Bisilliat J, 2001).

En 2011 la PhRMA, patronal farmacéutica estadounidense, publica un informe en el que se señala que hay más de 850 medicamentos en desarrollo para enfermedades que afectan en mayor medida a las mujeres que a los hombres: osteoporosis, esclerosis múltiple, depresión, artritis reumatoide o degeneración macular (PhRMA, 2011). Afirma el presidente de PhRMA, John Castellani, que: “*Hasta hace un par de décadas se suponía que lo que era bueno para los hombres lo era también para las mujeres, en casi todos los casos*”, y asegura que: “*hoy en día, nuestro conocimiento cada vez mayor de las diferencias menos evidentes entre hombres y mujeres está proporcionando una gran promesa de nuevos y mejores tratamientos que beneficiará a ambos sexos*” (Sanitaria 2000, 2011).

1.2.4. La situación en la Unión Europea: Guías clínicas de la EMA

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha publicado dos documentos guía⁹ en relación con el género, una sobre aspectos generales y otra del área terapéutica de cardiovascular.

En la directriz EMEA/CHMP/3916/2005-ICH - *Gender considerations in the Conduct of Clinical Trials*, comentada en el apartado anterior, se encuentra la investigación de la EMA que valora la necesidad de una guía independiente sobre el género, a través de la revisión de las directrices ICH (Conferencias Internacionales de Armonización) existentes y de los trabajos de campo realizados en las tres regiones ICH (EEUU, Japón y Europa). El trabajo de campo en la región europea consistió en revisar las solicitudes de comercialización de medicamentos archivadas en la EMA entre los años 2000 y 2003. Evaluó 240 ensayos clínicos pivotaes relacionados con 84 medicamentos y excluyó del estudio 27 medicamentos por ser para el tratamiento de una patología exclusiva de uno de los sexos (EMA-ICH, 2005).

Como observaciones tras el estudio expone que los datos indican que el porcentaje de mujeres en la población de estudio generalmente representa al porcentaje esperado de mujeres en la población diana (EMA-ICH, 2005).

Concluye la directriz que los resultados de la revisión y los provenientes de la experiencia en la materia son contrarios a la necesidad de una guía ICH específica sobre mujeres como población especial en los ensayos. Sin embargo algunas de las observaciones expuestas en la misma, no parece que estén a favor de lo que se concluye: “*As anticipated, some deviations from expected results were observed but were mostly interpreted to be minor in nature. In assessing deviations, two factors should be considered: the difficulty in determining accurate estimates of disease prevalence in target populations and the variation in relative disease prevalence in the sexes with age*” “*While women appear to be participating in all phases of study development, participation is lower in early (phase 1 – 1 / 2) studies.*” (EMA-ICH, 2005).

En junio de 2009, este documento de Consideraciones de género se ha actualizado por las ICH para incluir una referencia a las directrices ICH nuevas y revisadas, y para reflejar la diferencia entre los conceptos de sexo y género¹⁰ (ICH, 2009). La conclusión a esta fecha sigue siendo la misma, que no es necesario una guía separada para mujeres.

⁹ Las directrices del CHMP se centran en el desarrollo de medicamentos para indicaciones concretas. Sin embargo, con objeto de disponer de referencias metodológicas transversales, el CHMP ha elaborado guías específicas que cubren aspectos metodológicos esenciales, aplicables independientemente de la naturaleza del medicamento y de su indicación terapéutica. (Torres F y col, 2005).

¹⁰ “*NOTE: The terms sex and gender have been used interchangeably in many of the previously adopted ICH guidelines. In recognition of currently accepted distinction between these concepts, the term sex will be used in all new and revised ICH guidelines to denote the biogenetic differences that distinguish males and females. While*

También aporta esta nueva publicación de la guía la referencia al artículo Müllner 2007, que probablemente corresponde a los datos del trabajo de campo en la región europea. En el citado artículo se llega a la conclusión: “*In trials submitted for marketing authorization to the EMEA gender bias was not a serious problem*” (Müllner M y col, 2007). Esta conclusión, además de ser un juicio de valor, no puede considerarse muy firme ya que los propios autores reconocen importantes limitaciones. En particular, por la dificultad de establecer cual sería la proporción óptima de mujeres en cada caso estudiado y por dificultades con los métodos estadísticos para aceptar/rechazar diferencias aparentes.

En revisión se encuentra una nueva directriz de la EMA con enfoque de género, Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/498145/2006, *Reflection paper on gender differences in cardiovascular diseases*. El borrador concluye que en términos generales la mujeres están razonablemente bien representadas en los dossier de registro de los medicamentos cardiovasculares y que la menor representación, que se da en ciertos casos, es aceptable. En términos de eficacia no parece haber diferencia entre hombres y mujeres, pero hay una falta de datos concluyentes en cuanto a la magnitud de diferencia en la respuesta a los tratamientos cardiovasculares (EMA 2006).

No obstante, esta directriz en borrador expone, en el apartado de diferencias relacionadas con el género en enfermedades cardiovasculares, que se debe prestar especial atención al tema de la seguridad; ya que el análisis de algunos ensayos ha mostrado que las mujeres en el grupo de tratamiento activo tienen mayor mortalidad que las que reciben placebo, efecto que no ha sido observado en hombres (EMA, 2006).

El apartado de experiencia reguladora habla de que los resultados de evaluaciones de género de las que salen las recomendaciones específicas para mujeres se han hecho extrapolando datos de hombres a mujeres; que las mujeres están adecuadamente representadas en el desarrollo clínico de los nuevos fármacos para las enfermedades cardiovasculares, aunque existe un grado variable de representación que se sitúa en un rango entre el 20 % y el 50 %, en el caso más elevado. También nombra que a pesar de que la proporción de mujeres en los ensayos ha aumentado en la última década, continúan sin estar representadas, en ciertos ensayos, en una magnitud suficiente como estaría justificada por la prevalencia, en función de su edad, para esa enfermedad específica, y que esto es particularmente cierto en los estudios de paro cardíaco. Y finalmente dicen que, de forma importante, en algunos casos, el número de mujeres en las que ocurren objetivos primarios y secundarios es menor que el de hombres, lo que puede tener implicaciones importantes para la valoración de su respuesta a la terapia (EMA, 2006).

En las guías europeas, no específicas de género, en general, es poca la información que incida en la valoración del sexo de la población de estudio. La recomendación más clara que podemos encontrar en éstas se encuentra en la Guía europea sobre ensayos clínicos (CPMP/ICH/291/95 ó ICH E8), que establece que debe tenerse en cuenta en los ensayos clínicos la obtención de los datos farmacocinéticos¹¹ en sub-poblaciones, tales como pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática, los ancianos, niños, mujeres y grupos étnicos (ICH, 1997).

En casos concretos también se han hecho recomendaciones claras, como es por ejemplo los Puntos a considerar de la EMA sobre los ensayos clínicos de medicamentos para el tratamiento del colon irritable. Establece la EMA que tienen que ser incluidos hombres y mujeres en un número suficientemente grande como para permitir análisis significativo por subgrupos para mostrar la consistencia del efecto (EMA, 2003).

different definitions may exist respecting the term gender, it is understood that gender generally refers the array of socially constructed roles and relationships, behaviours and values that society ascribes to two sexes on a differentiated basis.” (ICH, 2009).

¹¹ Se entiende por farmacocinética el estudio del conjunto de procesos que sufre el principio activo y sus metabolitos en el organismo. Comprende el estudio de la absorción, la distribución, el metabolismo (biotransformación) y la excreción de las sustancias.

Entre las guías de la EMA más recientemente publicadas existen algunas referencias al género concretas, aunque lo habitual es no encontrar referencias. No se menciona al género en las prioridades de la Agencia para 2011 (EMA, 2010 a), ni en la estrategia lanzada sobre medicamentos para ancianos del mismo año (EMA, 2011 b). Más curioso es el estudio *“Clinical trials submitted in marketing authorisation applications to the EMEA: Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator site”* que llevado a cabo para determinar los pacientes incluidos en los ensayos clínicos por regiones que es interesante, no aporta otros datos demográficos de la población como es el sexo (EMA, 2010 b).

A continuación se exponen las guías y documentos recientes con algunas referencias al sexo de los sujetos:

- *“Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension”* (EMA, 2008).

La EMA en diciembre de 2009 publica una Guía sobre investigación clínica en tratamientos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial en la que señala que para el estudio de una nueva indicación los grupos de sujetos estudiados deben ser lo suficientemente equilibrados con respecto a la edad, el sexo, la etiología y gravedad de la enfermedad, y la medicación de base: *“For any proposed indication, provided the study is properly randomized, groups should be sufficiently balanced in respect to age, sex, aetiology, severity and background medication.”*.

- *“Concept Paper on the need for a Guideline on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of Systemic and Cutaneous Lupus Erythematosus”* (EMA, 2009 a).

El lupus eritematoso se suele dividir en dos tipos principales: cutáneo y sistémico. La distribución por edad y sexo de cada uno de los tipos es muy diferente, así que en el documento se expone *“Therefore, patients with DLE are not a subset of patients with SLE waiting for a disease to develop but can be considered as a separate entity.”*.

En la futura guía sobre investigación clínica, para ver que la población de estudio represente a la población diana, se espera que se haga mención a esta diferencia de sexo. Si bien, ya en el último medicamento para el lupus autorizado por la EMA, belimumab (Benlysta®), la población del ensayo clínico es acorde a la prevalencia de la enfermedad¹².

- *“Concept paper on the need for a Guideline on the use of Subgroup Analyses in Randomised Controlled Trials”* (EMA, 2010 c).

El análisis de subgrupos es importante en todos los ensayos confirmatorios. Los subgrupos deben ser previamente especificados en el protocolo del ensayo, basados en las características demográficas, genómicas o de la enfermedad, o pueden hacerse sobre la base de una necesidad o deseo de explorar más a fondo los resultados del estudio. De estas indicaciones puede entenderse que es importante el analizar por subgrupos respecto al sexo, pero no se indica explícitamente.

- *“Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence”* (EMA, 2010 d).

En ésta se expone que, por las diferencias de sexo en los efectos del alcohol y en el curso de la enfermedad, debe estratificarse la población de los ensayos clínicos en función del sexo y las mujeres deberán estar representadas en función de su prevalencia de la enfermedad en población general: *“Gender. Women appear to be more vulnerable for the toxic effects of alcohol due to less body water and lower activity of gastric alcohol-dehydrogenase. They also show a different course of disease with faster development of alcohol dependence than men, a higher risk for alcohol-related diseases and more additional substance abuse. Furthermore, major depressive disorders and anxiety disorders are twice as high in female alcoholics than*

¹² El EPAR belimumab (Benlysta®), procedimiento EMEA/H/C/002015, expone: *“SLE is approximately 10 times more common in women than men” “Over 93% of the subjects in LBSL02 were female”*.

in men. Therefore, in clinical trials stratification might be considered. In any case, the number of included women should reflect the prevalence of alcohol dependence in women in the general population. Pharmacokinetic data should be gathered in both females and males.”.

1.2.5. La situación en España

En España la investigación clínica referente al género se vio apoyada en 2007 con la publicación de la Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres (en adelante “Ley de Igualdad”). El concepto de género en la investigación en salud queda bien reflejado en esta ley. Sobre integración del principio de igualdad en la política de salud se establece que las Administraciones públicas, a través de sus Servicios de Salud y de los órganos competentes en cada caso, desarrollarán, de acuerdo con el principio de igualdad de oportunidades, las siguientes actuaciones: *“El fomento de la investigación científica que atienda las diferencias entre mujeres y hombres en relación con la protección de su salud, especialmente en lo referido a la accesibilidad y el esfuerzo diagnóstico y terapéutico, tanto en sus aspectos de ensayos clínicos como asistenciales.”.*

La Ley de Igualdad modifica a la Ley 14/1986, General de Sanidad, entre otros, en que el tratamiento de los datos contenidos en registros, encuestas, estadísticas u otros sistemas de información médica para permitir el análisis de género, incluyendo, siempre que sea posible, su desagregación por sexo (España, 2007).

En nuestra legislación anterior encontramos el Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. En esta norma no hay mención expresa al sexo pero establece las funciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC), como la de evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos. En este sentido los CEIC deben emitir un dictamen sobre la pertinencia del diseño de un ensayo clínico para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio y los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra (Ministerio de Sanidad, ca 2007).

El Observatorio de Salud de la Mujer refiere que *“el conocimiento científico en salud actualmente disponible está sesgado genéricamente. Esto supone un factor clave de inequidad y desigualdad entre mujeres y hombres, no sólo en cuanto al conocimiento sobre los determinantes de la salud, sino también en cuanto al acceso a la atención sanitaria y a la calidad de los cuidados y servicios sanitarios.”* (García Calvente MM, 2006). Sobre los sesgos en el diseño y la ejecución de la investigación, alude a la infrarrepresentación de las mujeres en los ensayos clínicos: *“Históricamente, los ensayos clínicos han incluido en sus muestras mayoritariamente a hombres, extrapolando automáticamente los resultados a las mujeres, a partir de la presunción errónea de igualdad entre ambos sexos (Ruiz-Cantero, Verdú-Delgado, 2004). Varios han sido los argumentos esgrimidos para justificar la infrarrepresentación de las mujeres en las muestras clínicas, como la prevención del riesgo potencial de daño fetal, las inquietudes sobre el efecto de las fluctuaciones hormonales en el ciclo menstrual sobre los resultados de los estudios, y las dificultades para su reclutamiento —explicadas como dificultades de transporte e interferencias con las responsabilidades familiares y domésticas, entre otras— (NIH, 2002, 2003; NIDA, 2006). Factores que, sin duda, elevan los costes de investigación.”* (García Calvente MM y col, 2010).

En la literatura española encontramos trabajos parciales, en el Hospital Miguel Servet sobre 101 ensayos en los que participaron concluyen que en aquellos que no existían criterios de inclusión según género, observaron que la participación de hombres y mujeres tenía una relación de 2 a 1 (Arenere Mendoza M y col, 2004).

Como señala el Programa de Formación de Formadores/as en Perspectiva de Género en Salud del Ministerio de Sanidad, entre los sesgos de género en salud se encuentra el hecho de extrapolar a la población general, es decir, a las mujeres, los resultados de investigación realizada exclusivamente con hombres: *“Este hecho implica asumir que los factores de riesgo*

y los protectores de la salud son los mismos para todos, sin embargo, partir de esta hipótesis comporta invisibilizar la morbilidad y mortalidad diferencial (Bennett, 1993; Burin et al, 1990; González de Chavez, 2001. La ausencia de diagnósticos específicos para muchos problemas de salud hace que muchas mujeres se agrupen en el diagnóstico “síntomas y signos no específicos (Harlow et al, 1999; Mingote, 2001, Valls, 2000). Se constata un trato diferencial al cumplimentar los protocolos clínicos y proponer tratamientos. Muchos estudios evidencian que a pesar de ser la enfermedad coronaria la primera causa de muerte en las mujeres, por encima del cáncer de mama (Valls, 2000), a menudo no es detectada pues los factores de riesgo son diferentes a los de los varones, cambian a lo largo del ciclo vital y cursan con distinta sintomatología (Burke et al, 1998; Manson et al, 1990; Marrugat et al, 1998; Ray, 1998)” (Martínez Benlloch I, 2005).

La Sociedad Española de Cardiología ha llevado a cabo un estudio sobre la situación en España de la enfermedad cardiovascular en la mujer y señala que “*Resulta, pues, imprescindible la investigación dirigida de forma específica a las mujeres, ya sea con una amplia inclusión en los estudios o con la elaboración de algunos realizados de forma exclusiva en la población femenina.*” (Sociedad Española de Cardiología -SEC-, 2008).

En esta misma línea, el Plan Nacional sobre el SIDA junto con GESIDA ha elaborado un documento en el que se presentan las recomendaciones para el abordaje diferenciado de las mujeres con infección por el VIH tras la revisión de la evidencia científica disponible. Entre las recomendaciones expuestas: “*Es necesaria la inclusión de más mujeres en ensayos clínicos para conocer mejor y determinar la eficacia real del tratamiento antirretroviral en mujeres.*” (Plan Nacional sobre el SIDA/ GESIDA, 2011).

Se ha publicado recientemente un documento de consenso, estableciendo una serie de pasos a seguir para la inclusión de las mujeres en los ensayos clínicos y el análisis estratificado por sexo de sus hallazgos, lo cual podría ser considerado como requisitos mínimos para la validez científica y capacidad inferencial poblacional de los resultados de los ensayos clínicos que forman parte del plan de desarrollo de un nuevo fármaco (Chilet Rosell E y col, 2010).

1.2.6. Aspectos del debate científico

El sesgo de género¹³ en la investigación clínica es objeto de debate en el ámbito de las agencias reguladoras y con mayor intensidad fuera del ámbito de estas.

Es conocido que la prevalencia de las enfermedades varía en muchas ocasiones en función del sexo, que la sintomatología difiere, y que las causas de mortalidad se ven modificadas por la variable sexo (Figura 4). Se ha comprobado igualmente que ciertos medicamentos se comportan diferente en hombres y en mujeres, aunque aún existen muchos otros para los que se desconoce.

¹³ Una definición de sesgo de género comprensible sería “*el planteamiento erróneo de igualdad o de diferencias entre hombres y mujeres -en su naturaleza, sus comportamientos y/o sus razonamientos-, el cual puede generar una conducta desigual en los servicios sanitarios (incluida la investigación) y es discriminatoria para un sexo respecto al otro*” (Ruiz-Cantero MT y Verdú-Delgado M, 2004).

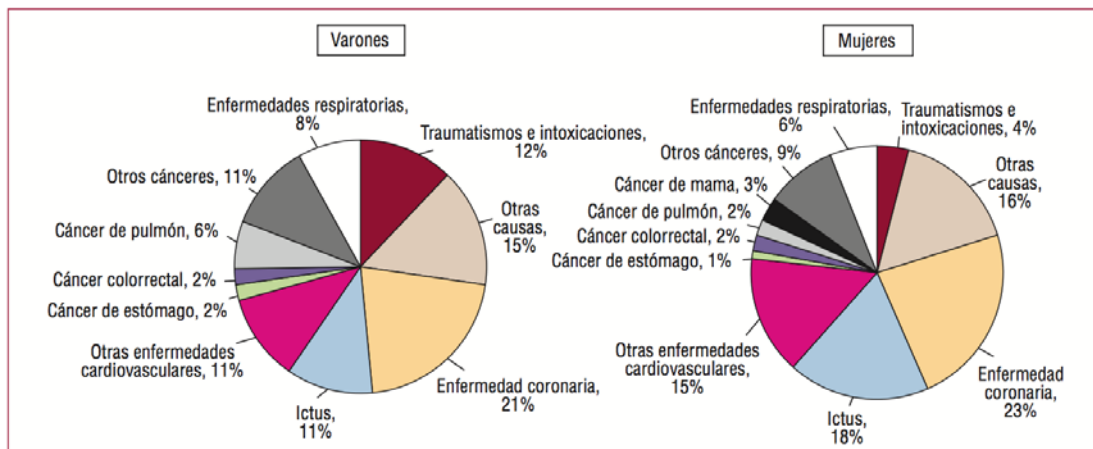


Figura 4: Causas de muerte en Europa desagregadas por sexo. Fuente: OMS, 2004. (Stramba Badiale M y Priori SG, 2006; Stramba Badiale M y col, 2006).

Sobre el pasado, señala Valls-Llobet que “durante décadas de investigación en prevención, métodos de diagnóstico y programas de intervención han incluido sólo hombres como sujetos de la investigación:

- Administration Cooperative Study (Murphy et al 1977): Beneficios de la cirugía coronaria en grupo de pacientes varones con angina de pecho.
- Physicians Heart Study (Manson, Grobbee and Stampfer 1990): Aspirina para prevenir los ataques cardíacos en hombres, 22.000 sujetos varones.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial (1982), 12.000 varones.” (Valls-Llobet C, 2000).

La utilización de muestras integradas exclusiva o mayoritariamente por hombres, deriva en un sesgo androcéntrico en la selección de los sujetos de los ensayos clínicos de fármacos y tratamientos. El resultado es que sus hallazgos sólo pueden ser aplicables a una mitad de la población, estando las mujeres excluidas del disfrute de los beneficios de la experimentación biomédica (Grant K, 2002).

En la literatura científica encontramos descripciones de diferencias por sexo, con comentario del tipo:

- En el Journal of the American College of Cardiology se expone: “The inadequate proportion of women enrolled in NIH- sponsored CV RCTs merits attention. Although this mission falls under the responsibility of the NIH, the lack of success in increasing female participation does not seem to be due to a lack of purpose. In our experience, enrollment of women and minorities is emphasized at every stage of trial conduct, from protocol design to grant approval to scrutiny of periodic enrollment reports with the study leadership. In fact, the enrollment of women in overall NIH trials has increased significantly since 1993 such that more women than men were enrolled in NIH-sponsored phase 3 clinical trials (10), but our study shows that, in mixed-gender CV RCTs, women are still underrepresented. In conclusion, close monitoring by the NIH and the support of a federal mandate have not been successful in increasing the enrollment of women in cardiovascular RCTs. Investigation of the reasons for female underrepresentation warrants ongoing research.” (Kim ESH y col, 2008).

- En el New England Journal of Medicine se publica un trabajo sobre la participación de las mujeres en los ensayos clínicos de cardiovascular, financiados por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) entre 1965 y 1998. El resumen de los resultados del estudio es el siguiente: “A total of 398,801 subjects (215,796 women and 183,005 men) were enrolled in NHLBI-funded studies of cardiovascular disease. The overall enrollment rate for women (54 percent) exceeded the prevalence of cardiovascular disease in women in the general population (49 percent) and increased over time (P=0.002). With single-sex trials excluded, the enrollment rate for women was 38 percent, which did not change significantly over time. In studies of coronary artery disease and hypertension the rates of enrollment of women were

similar to or exceeded the prevalence of these disorders in women. The enrollment rate increased significantly over time in studies of coronary artery disease ($P < 0.001$) but not in studies of hypertension or arrhythmia. Women were under-enrolled in studies of heart failure, and the rate of enrollment did not change significantly over time. When single-sex trials were excluded from the analysis of enrollment rates according to the prevalence of disease, the results were similar. There was no change in enrollment rates overtime for any category of disease.”. Conclusiones: “Federal efforts to increase the representation of women in clinical trials have been moderately successful primarily because of the institution of a small number of large, single-sex trials involving coronary artery disease. There has been no change in the sex composition of cohorts in the majority of studies of cardiovascular disease.” (Harris DJ y Douglas PS, 2000).

- En la Revista Española de Cardiología: “Como consecuencia de esta infrarrepresentación femenina en la investigación clínica, la mayor parte de fármacos se ha examinado en poblaciones masculinas, tanto desde un punto de vista de la tolerabilidad como de la eficacia. Sería aconsejable un cambio hacia una evaluación más centrada en las mujeres.” (Stramba-Badiale M y Priori SG, 2006). “Los estudios multicéntricos constituyen el modo de obtener evidencias científicas que nos permitan establecer tratamientos racionales. Con frecuencia, muchos grupos de pacientes no están representados, como ocurre con la mujer, con los ancianos y con los casos más severos de la enfermedad. En ocasiones, los estudios multicéntricos se diseñan mal (el CIBIS y con el MCD), lo cual ha retrasado en años la utilización de bloqueadores beta.” (Cosín Aguilar J y Hernández Martínez A, 2001).

- También en la Revista Española de Cardiología se hace eco de la discusión en ámbitos científicos sobre la enfermedad cardiovascular y señala respecto a la investigación clínica que: “El conocimiento actual sobre las cardiopatías está basado en los resultados de las investigaciones realizadas en pacientes varones. Hasta hace poco tiempo, la tasa de inclusión de mujeres en ensayos clínicos (EC) ha sido más baja que la de varones: el 20% en estudios de prevención de enfermedad coronaria, el 30-35% en ensayos de cardiopatía isquémica (CI) y algo más elevada en los de hipertensión arterial (HTA). Lo mismo ocurría con la tasa de inclusión en los diferentes registros. En los últimos años cada vez hay más presencia femenina en los grandes EC, lo que nos va a permitir conocer mejor las diferencias y las peculiaridades existentes y mejorar el tratamiento que ofrezcamos a la mujer con cardiopatía.”. Concluye el artículo que: “Definitivamente, para poder entender y poner en marcha las medidas para resolver este gran problema, necesitamos profundizar en el conocimiento fisiopatológico diferenciado por sexos con el diseño de EC y registros que nos ayuden.” (Murga N y col, 2006).

- En una publicación sobre Diferencias de género en el VIH/SIDA, publicada en Gaceta Sanitaria, se señala que las mujeres no están bien representadas en los estudios o ensayos clínicos, tanto los relacionados con el VIH/SIDA como con otras patologías (García-Sánchez I, 2004).

- El estudio prospectivo de los patrones de participación de pacientes en ensayos clínicos en cáncer, publicado en la revista Medicina Clínica, señala que la falta de representación de mujeres, personas de edad avanzada y minorías étnicas ha sido extensamente explorada en especial, aunque no únicamente, en la población norteamericana (García Martín M y col, 2009).

- En relación con las diferencias genéticas que pueden llevar a un diferente comportamiento de los medicamentos entre hombres y mujeres se ha publicado el artículo “Discovery of Sexual Dimorphisms in Metabolic and Genetic Biomarkers”. Concluyen sus autores, tras estudio en 3300 sujetos, que los perfiles metabólicos de hombres y mujeres son muy diferentes y, además, que las variantes genéticas específicas en genes relacionados con el metabolismo muestran dimorfismo sexual. Señalan que el estudio proporciona nueva información importante sobre el sexo en las diferencias específicas en los procesos de regulación celular y pone de relieve que los estudios deben considerar el factor sexo en el diseño y la interpretación (Mittelstrass k y col, 2011).

Como hemos visto a lo largo de la introducción, existen discordancias en cuanto a la existencia de un sesgo de género sobre la participación de mujeres en los ensayos clínicos, en cuanto a la necesidad de evitarlo y a sus consecuencias.

Teniendo en cuenta las discrepancias existentes, en nuestro ámbito nacional, realizamos una investigación preliminar o exploratoria en los resúmenes de informes de ensayos clínicos recibidos en la AEMPS en el año 2007, que nos llevó a concluir que era necesario hacer una investigación más amplia en otros documentos. De los resultados preliminares sólo pudimos constatar la exigencia de resultados desagregados por sexo y la importancia de estos, aunque no su realización (Laguna-Goya N y de Andrés Rodríguez-Trelles F, 2008).

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

De acuerdo con lo expuesto en la introducción, existe abundante controversia sobre si la participación de mujeres en los ensayos clínicos utilizados para recoger la evidencia necesaria para el registro de nuevos medicamentos es la adecuada, a pesar de las distintas normas y guías disponibles.

En el presente trabajo se aborda el problema mediante una revisión de los informes públicos de evaluación de medicamentos, MPAR (*Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report*) y EPAR (*European Public Assessment Report*), con el fin de averiguar el grado de atención prestado, en la práctica en la Unión Europea, al sexo de la población de estudio y a las diferencias relacionadas con el mismo en la evaluación de nuevos medicamentos indicados para patologías de ambos sexos para establecer la relación beneficio-riesgo.

En concreto nuestros objetivos son:

1. Describir si se especifica el sexo de los participantes en los ensayos clínicos en el informe público de evaluación del medicamento.
2. Determinar si el evaluador ha realizado una valoración de la población de estudio en función del sexo.
3. Comprobar si se presentan los distintos resultados de los ensayos como globales o en función del sexo en dichos informes, entre otros, consecución de objetivos, número de acontecimientos adversos, datos cinéticos.
4. Comprobar si el evaluador ha valorado los resultados de la investigación clínica desagregados por sexo, independientemente, de la existencia o no, de la exposición de resultados desagregados por sexo en el informe.
5. Describir, en los informes, las diferencias relacionadas con el sexo.
6. Comparar las posibles diferencias en los resultados por los dos tipos de informe - EPAR / MPAR – teniendo en cuenta todos los ensayos clínicos discutidos en cada informe.
7. Comparar las posibles diferencias en los resultados por los dos tipos de informe - EPAR / MPAR – teniendo en cuenta sólo los ensayos clínicos de fase II y/o III.
8. Estudiar la evolución de los informes comparando dos periodos.
9. Determinar si con los datos presentados en los informes de evaluación existe un sesgo de género.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo basado en los informes públicos de evaluación de medicamentos en la Unión Europea.

3.1. Material: informes públicos de evaluación de medicamentos

Se han analizado los informes públicos de evaluación de medicamentos MPAR (*Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report*) y EPAR (*European Public Assessment Report*), que se encuentran disponibles en dos bases de datos relacionadas con el registro de medicamentos. Las bases de datos analizadas son públicas y están disponibles a través de la página Web de Jefes de Agencias – HMA¹⁴ (<http://www.hma.eu/mri.html>) de la Red de Agencias Nacionales Europeas y de la página Web de la EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), ambas en lengua inglesa. Éstas se han consultado en distintos periodos entre octubre de 2009 y agosto de 2010, con consultas ocasionales en meses restantes de 2010 y primer semestre de 2011, que a fecha 1 de diciembre de 2011 siguen accesibles en las direcciones indicadas. Así pues, los informes analizados son los disponibles en esas fechas, lo que ocasionalmente pudiera no coincidir con el informe original, ya que la normativa prevé que éstos pueden actualizarse.

En cada informe se identifica la solicitud de autorización de comercialización del medicamento analizado por el nombre comercial y el principio(s) activo(s). Además, cada solicitud recibe un número compuesto por las siguientes secciones:

- En procedimiento de Reconocimiento Mutuo (RM) o Descentralizado (DC): EMR / H / ... / ... / E... / RM o DC, que inicia con el Estado miembro de referencia en la evaluación del medicamento, H indica que se trata de un medicamento de uso humano, número de procedimiento, número de dosis distintas (p.e.: 001 y 002, en MPAR de amlodipino nº de procedimiento SE/H/586/01-02/DC, significa amlodipino 5 mg y amlodipino 10 mg), E si se trata de un procedimiento en 2ª vuelta para la participación de otros Estados miembros o sucesivas vueltas (p.e.: MPAR de pravastatina, procedimiento UK/H/719/01-03/E01; MPAR de atovacuona e hidrocloreuro de proguanil -Malarone®, procedimiento UK/H/170/01/E02, MPAR de cilostazol -Pletal®-; procedimiento UK/H/0292/001-2/E03) y termina con el tipo de procedimiento. El tipo de procedimiento se especifica a partir de que inició el procedimiento Descentralizado¹⁵, pues previamente el único procedimiento europeo era el de Reconocimiento Mutuo.
- En procedimiento Centralizado: EMA / H / C / ..., donde H representa medicamento de uso humano, C por procedimiento centralizado con los puntos que corresponde a un número secuencial y único para cada producto (seis dígitos).

En estos se recoge la evaluación científica del medicamento, que incluye los resultados de la investigación clínica llevada a cabo con ese medicamento. Se trata de información que expone el evaluador en relación con los ensayos clínicos, tanto de los calificados como de eficacia y/o seguridad, que son ensayos clínicos de fase II o III; como de los calificados como de

¹⁴ HMA (*Heads of Medicines Agencies*): es una red de Jefes de Agencias nacionales dedicadas a la regulación sobre medicamentos de uso humano y de uso veterinario en el Espacio Económico Europeo.

¹⁵ Aplicación de la Directiva 2004/27/CE.

farmacocinética y/o bioequivalencia, que son ensayos clínicos de fase I. Esta información clínica se traslada posteriormente a la ficha técnica y al prospecto del medicamento.

Aunque la ficha técnica no es objeto de este trabajo, en los casos en se hace mención específica en el informes se ha recogido y en los casos en los que la diferencia de género se ha considerado relevante.

La base de datos consultada para revisar las fichas técnicas autorizadas es el Centro de información online de medicamentos – CIMA – de la AEMPS.

3.2. Método: recogida y análisis de datos

3.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

Se han considerado los informes públicos de evaluación de medicamentos, MPAR y EPAR, de acuerdo a los siguientes criterios.

Criterios de inclusión:

Se incluyen los informes originales (no repeticiones, ver más abajo) de medicamentos para patologías de ambos sexos y para los que exista al menos un ensayo clínico y/o estudio de farmacocinética y/o bioequivalencia.

Se han utilizado los informes del periodo 1997 (fecha de primer informe publicado) a 2009 para los informes MPAR y de los periodos 2001-2002 y 2008-2009 para los informes EPAR.

Criterios de exclusión:

- Informes sobre medicamentos para patología de un solo sexo (nos hemos encontrado con las siguientes: osteoporosis postmenopausia, hiperplasia benigna de próstata, cáncer de mama en mujeres, eyaculación precoz, disfunción eréctil, anticoncepción hormonal femenina, hemofilia, anovulación e hirsutismo facial femenino, anticoncepción postcoital, cáncer de próstata).
- Informes en los que no procede que exista ningún ensayo clínico (ni de eficacia/seguridad ni de farmacocinética/bioequivalencia). Por ejemplo: solicitudes bibliográficas¹⁶; extensiones de línea¹⁷; medicamentos genéricos de medicamentos inyectables; principios activos muy solubles -paroxetina-; preparaciones efervescentes¹⁸.
- Informes con problemas técnicos: inutilizable por estar dañado o no coincidir con el medicamento expuesto.
- Informes idénticos a otro que se haya analizado previamente (repeticiones), como es el caso de medicamentos licencia¹⁹, de solicitudes múltiples²⁰ o de solicitudes de diferentes

¹⁶ Son medicamentos basados en principios activos suficientemente comprobados, por lo que los resultados de los ensayos se sustituyen por una documentación bibliográfico-científica que aporte evidencia científica adecuada.

¹⁷ La segunda y sucesivas solicitudes de autorización e inscripción en el registro de otras formas farmacéuticas, vías de administración y/o dosis de un medicamento ya autorizado, así como aquellas modificaciones que requieran la presentación de una nueva solicitud de autorización, de acuerdo con la norma europea que regula las modificaciones de autorización de medicamentos otorgadas por la autoridad competente de un Estado miembro.

¹⁸ Ver cap 5.1.2. de “Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence” (CPMP/EWP/QWP/1401/98) y anexo II de “Guideline on the investigation of bioequivalence” (CPMP/EWP/QWP/1401/98 REV. 1).

¹⁹ Se llama licencia al consentimiento expreso de un laboratorio titular de la autorización de comercialización a otro sobre el contenido de sus módulos 4 y 5. Tras la concesión de una autorización de comercialización, el titular de la misma podrá consentir que otro solicitante haga uso de la documentación farmacéutica, preclínica y clínica que

presentaciones del mismo medicamento. Éstos no aportan información original, siempre y cuando se haya recogido el informe del original en el periodo investigado o en su defecto el informe de la primera licencia que se hubiera encontrado en la investigación.

3.2.2. Variables estudiadas

Las variables estudiadas para los informes de ambos tipos son las siguientes: participación de mujeres, valoración de población de estudio, resultados desagregados por sexo y valoración de resultados desagregados por sexo.

En concreto se han examinado los siguientes aspectos en los informes objeto de análisis, recogidos de forma manual activa en tabla de Excel y expuestos de forma descriptiva:

- Participación de mujeres en los ensayos clínicos, tanto en los calificados como de eficacia y/o seguridad -ensayos clínicos de fase II y III- como en los calificados como de farmacocinética y/o bioequivalencia -ensayos clínicos de fase I- (Si/No/Se desconoce).
- Resultados presentados desagregados por sexo (Si/No).
- Si se expone en el informe la evaluación de la población de estudio, en el sentido de si se consideraba o no adecuada al fin, si era o no representativa (Si/No).
- Si se expone en el informe la evaluación de resultados desagregados o de si existen diferencias en función del sexo (Si/No).
- Comentarios.

Para el examen de estos aspectos se han revisado todos los apartados de los informes relacionados con aspectos clínicos y de seguridad. El análisis se ha completado con una búsqueda por palabras clave: *woman, women, male, female, subject, sex, gender*.

En el apartado comentarios se ha recogido con más detalle la información relativa al sexo en casos en los que se ha encontrado alguna referencia al género, ya sea en relación a la población estudiada o al resultado de los ensayos (eficacia/seguridad, farmacocinética/biodisponibilidad). Dado que el contenido de los informes no se encuentra disponible a través de un buscador informático en ninguna de las dos bases de datos, la recogida de estos casos ha sido tras la lectura individual de cada informe.

De cada caso comentado en detalle, se ha indicado el principio activo del medicamento, nombre comercial si procede, número de procedimiento, año del informe y patología principal en la que está indicado el medicamento, incluyendo citas textuales de cada informe en relación con el objeto de la investigación.

Al encontrarse los informes únicamente en inglés, las citas textuales se han recogido en este idioma y no se han traducido para no alterar el sentido de las mismas.

3.2.3. Recogida de datos específicos para los informes MPAR y EPAR

Se estudian por separado los informes públicos de evaluación MPAR y EPAR por su origen en diferentes bases de datos y las diferencias existentes en el formato de informe por tratarse de diferentes procedimientos de registro.

obre en el expediente de su medicamento, para el estudio de una solicitud posterior de un medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en sustancias activas y la misma forma farmacéutica.

²⁰ En algunos casos, las empresas pueden obtener más de una autorización de comercialización de un mismo medicamento, ya sea a través de solicitud de forma simultánea o posterior. La Comisión Europea autorizará a presentar más de una solicitud a la EMA, cuando existan motivos justificados y objetivos relacionados con la salud pública, con respecto a la disponibilidad de medicamentos para los profesionales sanitarios y/o pacientes, o por razones de co-marketing.

3.2.3.1. MPAR:

La recogida de datos se ha realizado en los informes MPAR durante los meses de octubre de 2009 a febrero de 2010. Se han recogido sistemáticamente en tabla de Excel los siguientes datos en todos los informes disponibles:

- Nombre del producto.
- Forma farmacéutica.
- Dosis.
- Principio activo.
- Estado miembro de referencia (EMR).
- Fecha del informe.
- Tipo de solicitud.
- Tipo de procedimiento de registro: RM o DC.

Respecto al tipo de solicitud de registro, existen en la base de datos numerosos tipos de solicitud²¹, de acuerdo a la normativa: Directiva 2001/83/CE, y que hemos agrupado para simplificar en 3 categorías:

- Dossier completo.
- Dossier abreviado no genérico.
- Dossier abreviado genérico.

Para el examen de las variables estudiadas y los comentarios recogidos se han revisado los apartados de aspectos clínicos y las conclusiones de cada informe.

También los resultados de los informes se han clasificado por fecha para valorar los más recientes (años 2008 y 2009) de los anteriores; por EMR, para ver los resultados por las distintas agencias nacionales; y por tipo de dossier.

3.2.3.2. EPAR:

En cuanto a los EPAR, la recogida de datos en los informes se ha realizado durante los meses de abril a agosto de 2010. Se ha estudiado una muestra, no el total como en el caso de los MPAR, ya que los EPAR son informes más homogéneos entre sí y más exhaustivos. Se han recogido datos de dos bienios: EPAR del periodo 2001-2002, que coincide con el inicio de los MPAR, y EPAR del periodo actual 2008-2009.

De los EPAR se han recogido sistemáticamente en tabla de Excel los siguientes datos en los periodos elegidos:

- Nombre del producto.
- Principio activo y grupo farmacoterapéutico.
- Fecha de la autorización.
- Tipo de procedimiento: CENTRALIZADO²².

²¹ 1) Nuevo Principio activo. Solicitud Múltiple (Copia). Dossier Completo [Art. 4.8, Dir 65/65] / Dossier Completo Art. 8.3(i) Dir 2001/83/EC]. 2) Nuevo Principio activo. Dosis/forma farmacéutica Adicional. Dossier Completo [Art. 4.8, Dir 65/65] [Art. 8.3(i) Dir 2001/83/EC]. 3) Nuevo Principio activo. Solicitud Inicial. Dossier Completo Art. 8.3(i) Dir 2001/83/EC. 4) Principio activo conocido: Dossier Completo [Art. 8.3(i) Dir 2001/83/EC]. 5) Principio activo conocido: Dosis/forma farmacéutica Adicional. Dossier Completo [Art. 8.3(i) Dir 2001/83/EC]. 6) Principio activo conocido: Bibliográfico Art. 10 a Dir 2001/83/EC. 7) Principio activo conocido: Consentimiento informado Art. 10c Dir 2001/83/EC. 8) Principio activo conocido: Combinación fija Art. 10b Dir 2001/83/EC. 9) Extensión de línea: Combinación fija Art. 10b Dir 2001/83/EC. 10) Extensión de línea. Dossier Completo Art 8.3(i) Dir 2001/83/EC. 11) Abreviado: Genérico Art. 10.1.(a)(iii), 1er párrafo. 12) Abreviado: Genérico Art 10.1 y 10.2 Dir 2001/83/EC. 13) Abreviado: Otra solicitud Genérico Art 10.3 Dir 2001/83/EC.

La recogida de las variables estudiadas y los comentarios se ha llevado a cabo en los apartados de la discusión científica sobre aspectos clínicos (farmacocinética, farmacodinamia, eficacia clínica, seguridad clínica), farmacovigilancia y en conclusiones generales: evaluación del beneficio-riesgo y recomendaciones, de cada informe.

Además los resultados de los informes se han clasificado por grupo farmacoterapéutico, y por tipo de dossier de medicamentos con características diferentes al resto por sus particularidades en la autorización.

3.2.3. Análisis comparativos

El propósito del trabajo es fundamentalmente descriptivo, sin embargo nos ha parecido de interés llevar a cabo algunas comparaciones. En particular, se han comparado los resultados de los EPAR con los MPAR en resultados globales y en resultados de ensayos clínicos de fases II y III, los resultados de los EPAR por periodo de estudio y por tipos de ensayos clínicos, y los MPAR por periodo de estudio.

El análisis se ha hecho mediante tablas de contingencia (tablas 2x2) comparado los resultados en cada una de las variables estudiadas, participación de mujeres, valoración de población de estudio, resultados desagregados por sexo, y valoración de resultados desagregados por sexo, en los MPAR y en los EPAR.

Se ha empleado el programa estadístico Epiinfo, versión 3.5.1, de 13 de agosto de 2008. Con este programa se han calculado riesgos relativos (RR), que son aplicables a nuestra investigación, entendiendo estos RR como cocientes de frecuencias o de probabilidades. Se han realizado pruebas de homogeneidad de dos proporciones a través del cálculo de χ^2 (*chi-cuadrado*) con un grado de libertad. Cuando el valor esperado en una de las celdas de la tabla 2x2 era menor de 5, se ha utilizado la prueba exacta de Fisher. Se ha establecido como límite de significación estadística p 0,05 sin corrección para comparaciones múltiples, dada la naturaleza descriptiva del análisis y por tanto la ausencia de hipótesis estadística predefinida.

²² En la base de datos de EPAR todos los medicamentos evaluados corresponden a registros por procedimiento centralizado.

4. RESULTADOS

Los resultados se basan en los datos recogidos en los informes MPAR durante los meses de octubre de 2009 a febrero de 2010 y en los informes EPAR de abril a agosto de 2010. Los cambios que hayan podido realizarse, tanto en el número de informes como en la disponibilidad de los mismos, durante el periodo de recogida de datos y fuera del mismo, no han sido recogidos, ni incorporados al estudio.

Se presentan por separado los resultados del análisis de los informes públicos de evaluación MPAR (*Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report*) y EPAR (*European Public Assessment Report*), mostrando a continuación un estudio comparativo de ambos tipos de informe.

4.1. Informes MPAR (*Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Report*)

4.1.1. Datos de inclusión en el análisis

Los informes MPAR incluidos en el análisis han sido 471. Se llegó a estos como se describe a continuación.

En el periodo analizado en la base de datos, desde su inicio (primer informe data de 1997) hasta 2009, existían un total de 15621 registros de medicamentos. De estos productos, un total de 2704 disponían de informe (MPAR), encontrándose en su mayor parte en el periodo 2007-2009 (Tabla II).

TOTAL MEDICAMENTOS	TOTAL MPAR	MPAR DISPONIBLES	MPAR ANALIZADOS
15621	2704	2668	471

(*) Descripción del número total de registros de medicamentos en la base de datos, del nº de los MPAR dentro del total de registros y a su vez estos MPAR en función de su disponibilidad y sobre cuales se podía realizar el análisis de esta investigación.

La gran mayoría de los registros de nuevos medicamentos, por Reconocimiento Mutuo o Descentralizado, un 82,69 %, no tienen publicado el informe de evaluación.

De los 2704 MPAR existentes y revisados para analizar, no se han revisado 36 MPAR al no poderse recuperar la información por diversos motivos técnicos; así pues el 98,67 % han estado disponibles para ser analizados, habiéndose analizado el 17,65 % de los mismos.

De los MPAR disponibles (2668 informes), 526 MPAR no se han incluido en el análisis porque no cumplían los criterios predefinidos:

- 199 MPAR eran sobre medicamentos para patologías de un solo sexo²³.

²³ Ej.: hiperplasia benigna de próstata. Ver apartado 3. Material y métodos.

- 327 MPAR se referían a registros de medicamentos en los que no se considera necesario realizar ensayos clínicos²⁴.

Sólo se han considerado útiles para el análisis aquellos con un informe original, por lo que se han eliminado 1671 MPAR, que eran idénticos a otro, bien por tratarse de genéricos (la mayoría de los casos), o dosificación diferente de un mismo medicamento, etc. En consecuencia finalmente se han incluido en la investigación 471 MPAR.

La contribución de MPAR por los distintos Estados miembro es variable y se ha categorizado de la siguiente manera:

Más de 75 MPAR: Dinamarca, Holanda y Reino Unido.

Entre 75 y 15 MPAR: Alemania y Suecia.

Menos de 15 MPAR: Austria, Bélgica, Bulgaria, Eslovaquia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Noruega, Portugal, República Checa y Rumania.

4.1.2. Análisis del género en los informes MPAR

A continuación, se describe el resultado del análisis de los 471 informes estudiados.

4.1.2.1. Global:

De los MPAR finalmente analizados, en el 48,83 % de los informes analizados no existe referencia alguna al sexo de la población participante en los ensayos clínicos que avalan la solicitud de registro. Se confirma la participación de mujeres en los ensayos clínicos en el 24,20 % y la no participación en un 26,75 % (Tabla III).

Tabla III: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe MPAR de evaluación del medicamento.

Año de Informe	Nº de EPAR	Participan mujeres		No participan		Se desconoce		Total	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1997-2007		62	23,31	70	23,32	134	50,38	266	100,00
2008-2009		52	25,37	57	27,80	96	46,83	205	100,00
Total		114	24,20	127	26,75	230	48,83	471	100,00

En la mayor parte de los MPAR analizados los resultados de la investigación clínica se presentan sin desagregar en función del sexo. No obstante, se han encontrado 6 MPAR en los que si se presentaban los resultados desagregados por sexo, lo que representa un 1,27 % de los MPAR analizados, aumentando este porcentaje hasta el 5,26 % en los ensayos que se explicita la participación de mujeres; lo que ocurre en 114 de los informes (Tabla IV).

²⁴ Por ejemplo medicamentos genéricos inyectables o medicamentos cuya solicitud de registro es bibliográfica y solo presentan bibliografía. Ver apartado de material y métodos.

Tabla IV: Desagregación de los resultados de los ensayos clínicos en función del sexo de los sujetos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe MPAR de evaluación del medicamento. (*)

Resultados desagregados por sexo Participación de mujeres en los EC	SI		NO		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
MPAR que reflejan participación de mujeres	6	5,26	107	92,98	114	100,00
Todos los MPAR	6	1,27	465	98,72	471	100,00

(*) Desglose, en números absolutos y en porcentaje sobre el total, de la existencia de resultados desagregados en función del sexo en los ensayos en los informes por los que se determina que participan mujeres en los ensayos clínicos y en el global de informes MPAR.

Tabla V: Presentación de las variables de estudio en los informes MPAR de evaluación de medicamentos. (*)

Variables Tipo de estudio	Participación de mujeres		Valoración población de estudio		Resultados desagregados por sexo		Valoración resultados desagregados por sexo		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
EC información clínica y/o farmacocinética 1997-2007	62	23,31	4	1,50	5	1,88	7	2,63	266
EC información clínica y/o farmacocinética 2008-2009	52	25,37	3	1,46	1	0,49	3	1,46	205
Total	114	24,20	7	1,49	6	1,27	10	2,12	471

(*) No suman 100% en horizontal porque no son variables excluyentes.

4.1.2.2. Por Estado miembro de referencia:

Hemos tabulado los resultados en función de los Estados miembro de referencia (EMR) evaluadores que han contribuido con mayor número de informes: Dinamarca, Holanda y Reino Unido.

Tabla VI: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe MPAR de evaluación del medicamento y por EMR. (*)

Participación mujeres en EC	DINAMARCA		REINO UNIDO		HOLANDA	
	nº informes	%	nº informes	%	nº informes	%
si	36	34,29	33	23,40	31	38,27
no	26	24,76	47	33,33	34	41,98
se desconoce	43	40,95	61	43,26	16	19,75
total nº informes / %	106	100	141	100	81	100

(*) Desglose, en números absolutos y en porcentaje sobre el total, de referencias a la participación de mujeres en los ensayos en los informes realizados por las tres agencias evaluadoras que han publicado más de 75 informes: Dinamarca, Holanda y Reino Unido, en su condición de EMR.

La referencia en el informe a la participación de mujeres en los ensayos clínicos varía en función del país evaluador. Es la Agencia evaluadora holandesa (College Ter Beoordeling van Geneesmiddelen), 80,25 % de los informes (38,27 % si y 41,98 % no), la que parece describir con más precisión la población de estudio en relación con el sexo de los sujetos de los ensayos presentados para el registro del medicamento.

4.1.2.3. Por tipo de dossier:

Además se han tenido en cuenta los resultados en función de los tipos de solicitud de registro de medicamento, que existen en el momento de recogida de datos en la base de datos y que hemos clasificado en 3 grupos de informes: dossier abreviado genérico (84,71 %), dossier abreviado no genérico²⁵ (6,37 %) y dossier completo (8,92 %). Figura 5.

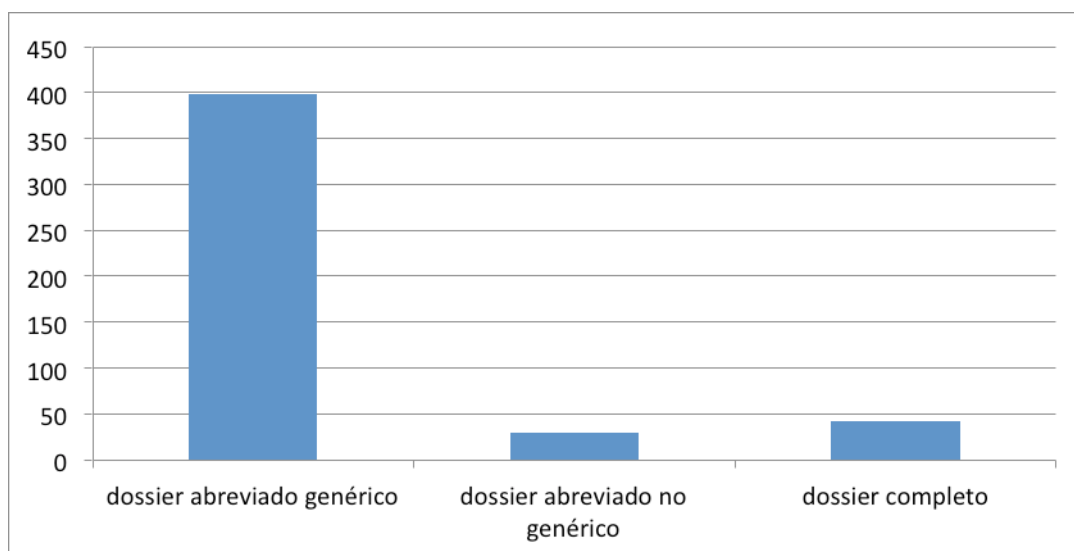


Figura 5: Desglose de MPAR en números absolutos sobre el total de acuerdo con el tipo de dossier de registro del medicamento.

²⁵ Registros bibliográficos con ensayo de bioequivalencia o EC, combinación fija de sustancias conocidas, licencias, entre otros.

Tabla VII: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe MPAR de evaluación del medicamento y por tipo de dossier de registro.

Tipo de Dossier Participación mujeres en EC	Completo		Abreviado (no genérico)		Abreviado (medicamento genérico)	
	n° informes	%	n° informes	%	n° informes	%
si	21	50,00	8	26,67	85	21,30
no	1	2,38	1	3,33	124	31,08
se desconoce	20	47,62	21	70,00	190	47,62
total n° informes / %	42	100	30	100	399	100

En función del dossier de registro, cabe señalar que:

- Se determina que participaron mujeres de manera más frecuente a través de los informes MPAR sobre medicamentos cuyo dossier es completo (50 %) frente a cualquier tipo de dossier abreviado (26,67 %, 21,30 %).
- Más del 50 % de los informes de dossier de registro completo y abreviado de medicamentos genéricos recogen el sexo de la población de estudio. No así, los abreviados de otro tipo, que recogen la información del sexo en un 30 % de estos.

4.1.2.4. Sobre medicamentos que se realizaron ensayos de fase II y/o III:

De los 471 MPAR, se han evaluado los informes de medicamentos con presentación de ensayos clínicos de fase II y/o III, que con dossier completo son 32 MPAR (de un total de 42 MPAR), los de dossier abreviado no genérico son 12 MPAR (de un total de 30 MPAR), y los de dossier abreviado genérico son 9 MPAR (de un total de 399 MPAR).

En los dossiers abreviados con ensayos clínicos de fase II y/o III encontramos medicamentos de formas farmacéuticas cuya administración es por vía tópica (crema, gel), vía oftálmica (gotas), vía bucal (chicles medicamentosos) y vía inhalatoria (aerosol). Todas ellas para demostrar equivalencia terapéutica deben realizar ensayos en pacientes, ya que los estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos no pueden ser utilizados.

También existen casos de dossier abreviado en los que se aportan ensayos clínicos con información en poblaciones especiales e información adicional de seguridad y/o de eficacia.

Tabla VIII: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe MPAR de evaluación de medicamentos con los que se llevaron a cabo ensayos clínicos de fase II y/o III.

Nº de EPAR por variable Tipo de dossier	Participación de mujeres		No participan		Se desconoce		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Completo	14	43,75	0	0,00	18	56,25	32	100,00
Abreviado (no genérico)	3	25,00	0	0,00	9	75,00	12	100,00
Abreviado (medicamento genérico)	0	0,00	0	0,00	9	100,00	9	100,00
Total	17	32,08	0	0,00	36	67,92	53	100,00

Tabla IX: Presentación de las variables de estudio en los informes MPAR de evaluación de medicamentos con los que se llevaron a cabo ensayos clínicos de fase II y/o III.

Variables Tipo de estudio	Participación de mujeres		Valoración población de estudio		Resultados desagregados por sexo		Valoración resultados desagregados por sexo		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
EC información clínica (EC fases II, III)	17	32,08	3	5,66	6	11,32	12	22,64	53

4.1.3. Análisis de los MPAR con referencias al género

Se describen con más detalle los casos de MPAR en los que se ha encontrado alguna referencia al género, ya sea en relación a la población estudiada o a una diferencia en función del sexo en el resultado de los ensayos (eficacia/seguridad, farmacocinética/biodisponibilidad) en anexo (Anexo 8.1).

Se recogen a continuación en dos tablas los casos de MPAR en los se mencionan diferencias de género en acontecimientos adversos y los que señalan diferencias en farmacocinética. Se describe la diferencia hallada, si se le ha dado una justificación a la misma y cual ha sido ésta, y por último si la diferencia en seguridad resulta ser o no que los acontecimientos adversos

(AA)²⁶ son más frecuentes en mujeres y si la diferencia en farmacocinética resulta en una mayor exposición al medicamento en las mujeres o no. Tablas X y XI.

Tabla X: Casos en los que se mencionan diferencias en acontecimientos adversos en función del sexo			
Descripción Tipo de informe	Medicamento	Diferencia señalada en el informe	Explicación de la diferencia en el informe
MPAR	amlodipino/ olmesartan (Sevikar®, Capenon®, Belfor®)	La incidencia de AA es ligeramente mayor en mujeres (54,1%) que en hombres (47,6%). La incidencia de aparición de edema periférico es mayor en mujeres (15%) que en hombres (8,4%).	No
	bromuro de tiotropio (Spiriva Respimat 2.5 microgram, solution for inhalation®)	Son eventos más frecuentes en mujeres que en hombres: angina, infarto de miocardio o muerte.	No
	lumiracoxib (Prexige®)	Se presentaron eventos cardio-cerebro vasculares en 1,4% de los hombres y en 0,8% de las mujeres. La variable APTC (IAM, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular) resultó 1% en hombres y 0,5% en mujeres. (Datos numéricos de tabla, no comentado en texto).	No

²⁶ Acontecimiento adverso se define como cualquier experiencia adversa que ocurre después de administrar un medicamento. Un acontecimiento adverso no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento. (Volume 9-Pharmacovigilance. Medicinal Products for Human and Veterinary Use, pag 141).

Tabla XI: Casos en los que se señalan diferencias en resultados farmacocinéticos en función del sexo.

Descripción Tipo de informe	Medicamento	Diferencia señalada en el informe	Explicación de la diferencia en el informe
MPAR	lumiracoxib (Prexige®)	En el análisis global, se determinó que en relación a los 249 hombres, las 193 mujeres tuvieron una exposición a lumiracoxib ligeramente mayor (el 6% en el AUC y el 11% en la C _{máx}).	No
	aceite de eucalipto (MOOV Head Lice 11% w/w Cutaneous Solution®)	La semivida de eliminación fue mucho mayor en mujeres voluntarias, y sugirió que esta diferencia fue debida a la mayor proporción de grasa en el peso corporal que se encuentra en las mujeres y que el cineol (aceite de eucalipto) se distribuyera preferentemente en el compartimiento de grasa periférica	Si. Distribución mayor en grasa periférica y ésta es mayor en mujeres.
	mesalazina (Mesavancol®)	El AUC del 5-ASA fue hasta dos veces mayor en mujeres que en hombres, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. Las diferencias en el peso corporal medio entre hombres y mujeres pueden ser responsables, pero no las únicas responsables, de esta diferencia. No se observaron diferencias de género para el Tlag, T25% (tiempo para obtener un 25% de la exposición total) y Tmax de 5-ASA. La variabilidad interindividual no fue diferente entre hombres y mujeres. Las diferencias en la exposición es improbable que sean relevantes para la seguridad y la eficacia. El hecho de que Tlag y Tmax sean comparables entre hombres y mujeres indica que la exposición local en hombres y mujeres no se espera que sea diferente de una manera relevante.	Si. Diferencia de peso corporal.

4.2. Informes EPAR (*European Public Assessment Report*)

4.2.1. Datos de inclusión en el análisis

En la base de datos de la EMA en el periodo analizado, años 2001 a 2009, existían un total de 399 registros de medicamentos autorizados por procedimiento centralizado.

El número de informes debe coincidir con el número de medicamentos, a excepción de problemas técnicos, ya que la EMA publica la totalidad de los informes de evaluación. A diferencia con la disponibilidad de informes (MPAR) en la base de datos de la HMA, en la base de datos de la EMA se ha tenido acceso a los informes (EPAR) de todos los medicamentos registrados. Existieron dos incidencias puntuales de informes mal cargados en la bases de datos, que al contactar con ayuda al usuario de la EMA (info@ema.europa.eu), se resolvieron y esos dos informes pudieron ser analizados.

La investigación en los informes EPAR se ha llevado a cabo en dos periodos temporales: 2001-2002 y 2008-2009. En el primer periodo, 2001-2002, los medicamentos registrados por procedimiento centralizado fueron 65 y en el segundo periodo, 2008-2009, fueron 162.

De los informes EPAR analizados se han descartado 9 informes en el período 2001-2002 porque no cumplían los criterios predefinidos:

- 5 EPAR de medicamentos indicados en un solo sexo²⁷,
- 1 EPAR de medicamento para el cual no procedía la existencia de ensayos clínicos (seguridad y/o eficacia) para la solicitud de autorización de comercialización del medicamento (HbVaxpro® -vacuna recombinante de hepatitis B- para el cual se han extrapolado datos de estudios realizados para otras vacunas), y
- 3 por ser el informe idéntico a otro analizado.

En el período 2008-2009 se han descartado 62 informes:

- 9 de un solo sexo²⁸,
- 2 por ser medicamentos en los que no se considera necesario realizar ensayos clínicos²⁹, y
- 51 por ser el informe idéntico a otro analizado.

Por lo que finalmente se han incluido en la investigación 156 EPAR, de los cuales 56 corresponden al primer periodo y 100 al segundo. Tabla XII.

TOTAL MEDICAMENTOS	TOTAL EPAR	EPAR DISPONIBLES	EPAR ANALIZADOS
65+162= 227	227	227	56+100= 156

(*) Descripción del número total de registros de medicamentos en la base de datos, en los periodos 2001-2002 y 2008-2009, del nº de los EPAR dentro del total de registros y a su vez estos EPAR en función de su disponibilidad y sobre cuales se podía realizar el análisis de esta investigación.

²⁷ Ej.: anovulación. Ver apartado 3. Material y métodos.

²⁸ Ej.: cáncer de próstata. Ver apartado 3. Material y métodos.

²⁹ Medicamentos genéricos inyectables: principio activo topotecan. Ver apartado 3. Material y métodos.

De acuerdo con el Estado miembro autor del informe, los EPAR se reparten conforme se expone en el siguiente cuadro (Figura 6):

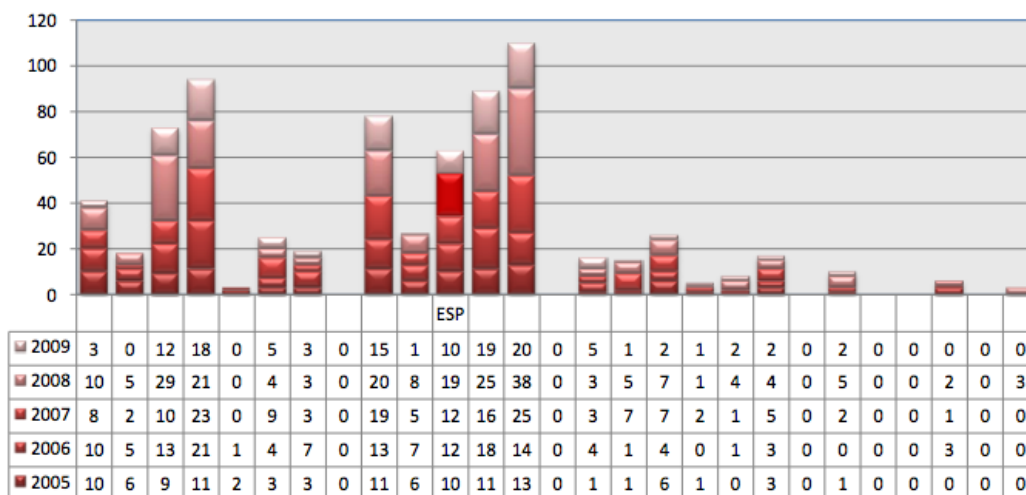


Figura 6: Participación por Estado miembro en evaluación de medicamentos por procedimiento centralizado en el periodo 2005-2009. Fuente: Memoria de Actividades de la AEMPS 2009; basado en datos de la EMA. (AEMPS, 2010 b).

En concreto en el año 2008, la distribución por Estados miembro fue la siguiente (Figura 7):

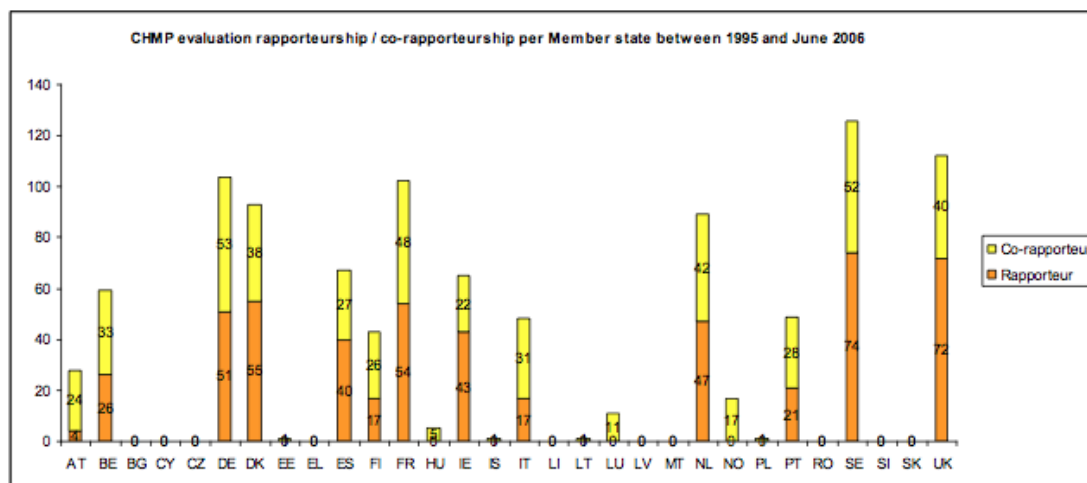


Figura 7: Participación por Estado miembro en evaluación de medicamentos por procedimiento centralizado en el año 2008. Fuente: Estadísticas de la EMA sacadas para el “HMA resources group”. Informe de la Comisión Europea: “Evaluation of the European Medicines Agency –Final report– January 2010”. (Comisión Europea, 2010).

4.2.2. Análisis de informes EPAR en cuanto al género

4.2.2.1. Global:

Los resultados de la investigación en los informes EPAR se han descrito de acuerdo a los dos periodos temporales seleccionados, 2001-2002 y 2008-2009, y se han desglosado en función de ensayos clínicos (EC) clasificados como de eficacia/ seguridad, que son ensayos clínicos de fases II y III, y de farmacocinética/ biodisponibilidad, que son los de fase I.

4.2.2.1.1. Período 2001-2002:

En la tabla XIII se responde si en el informe se explicita si han participado o no mujeres en los ensayos clínicos o si por el contrario se desconoce, es decir, que éste no hace mención al sexo de la población participante en los ensayos.

De los 56 informes analizados, se ha encontrado en el análisis de los ensayos de farmacocinética/biodisponibilidad 4 casos en los cuales no procedía la existencia de estudios clínicos, por lo que son objeto de investigación los 56 EPAR para la población de estudio en ensayos de eficacia y/o seguridad y 52 EPAR para los de farmacocinética/biodisponibilidad en el primer periodo.

Tabla XIII: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe EPAR de evaluación del medicamento de los años 2001 y 2002.

Nº de EPAR por variable Tipo de estudio	Participan mujeres		No participan		Se desconoce		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
EC información clínica (EC fases II, III)	42	75,00	0	0,00	14	25,00	56	100,00
EC farmacocinética (EC fase I)	35	67,31	6	11,54	11	21,15	52	100,00
Total	77	71,30	6	5,56	25	23,15	108	100,00

En primer lugar se observaron los resultados en los ensayos clínicos que presentan información de eficacia y/o seguridad detallados en el informe:

- En el 75 % de los medicamentos, a través de los EPAR, se determina (bien porque se mencione en la descripción de la población, bien porque la información aparezca desagregada por sexo) que participaron mujeres en los ensayos clínicos de fase II y/o III (42 EPAR). En el 38,10 % de los medicamentos en que se determina que participaron mujeres en los ensayos clínicos de fase II y/o III, no se observa en que número o proporción.

En segundo lugar se observaron los resultados en los estudios de biodisponibilidad y/o farmacocinética (entre ellos, los ensayos de bioequivalencia):

- En el 67,31 %³⁰ de los medicamentos a través de los EPAR se determina que participaron mujeres en los estudios de farmacocinética. De estos estudios, en algo más de la mitad (57,14 %) se desconoce en qué número o proporción fue la participación de mujeres.

³⁰ Datos ajustados a los EPAR en los que corresponde la realización de ensayos clínicos para determinar los parámetros farmacocinéticos.

- En un porcentaje mayor se determina el sexo de la población, un 78,85 %, pues en algunos de los ensayos se determina que sólo participaron hombres.

4.2.2.1.2. Período 2008-2009:

En la tabla XIV, igual que para el periodo anterior, se responde si en el informe se explicita si han participado o no mujeres en los ensayos clínicos o si por el contrario se desconoce.

De los 162 informes disponibles, se han descartado para su revisión 9 EPAR de medicamentos indicados en un solo sexo, 2 EPAR de medicamentos para los que no procede ningún ensayo clínico y 51 EPAR que son idénticos a otros ya investigados.

Posteriormente, en el análisis se han detectado 20 casos en los que no procedía la existencia de ensayos clínicos de fase II y/o III (seguridad y/o eficacia) para la solicitud de autorización, y si de fase I. Es el caso de medicamentos genéricos, bibliográficos, entre otros. Así pues, para la valoración de ensayos clínicos de fase II y/o III (seguridad y/o eficacia) se han empleado finalmente 80 EPAR.

En el análisis de farmacocinética/biodisponibilidad, se han detectado 14 casos en los que no procedía la existencia de este tipo de estudios y si de los de fase II y/o III. Es el caso de vacunas y otros medicamentos biológicos, solicitudes híbridas, entre otros. Así pues, para la valoración se han empleado finalmente 86 EPAR.

A continuación en la tabla se responde si en el informe se explicita si han participado o no mujeres en los ensayos clínicos o si por el contrario se desconoce.

Tabla XIV: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe EPAR de evaluación del medicamento de los años 2008 y 2009.								
Nº de EPAR por variable Tipo de estudio	Participan mujeres		No participan		Se desconoce		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
EC información clínica (EC fases II, III)	73	91,25	0	0,00	7	8,75	80	100,00
EC farmacocinética (EC fase I)	65	75,58	8	9,30	13	15,12	86	100,00
Total	138	83,13	8	4,82	20	12,05	166	100,00

Se describe el sexo de la población participante en los ensayos clínicos en un 87,95 % de los informes de evaluación revisados. La descripción cualitativa no siempre es también cuantitativa, es decir, que a través de algunos de los informes se determina que participaron mujeres en los ensayos clínicos pero se desconoce en qué número o proporción.

Se ha observado en los ensayos clínicos de eficacia y/o seguridad que:

- En el 16,44 % de los medicamentos que, a través de los EPAR, se determina que participaron mujeres en los ensayos clínicos de fase II y/o III, se desconoce en qué número o proporción.

En los estudios de biodisponibilidad y/o farmacocinética:

- En el 36,92 % se desconoce en qué número o proporción fue la participación de mujeres.

4.2.2.1.3. Ambos períodos:

En la tabla XV, para la suma de informes de los dos periodos, se describe si en el informe se explicita si han participado mujeres en los ensayos clínicos, si se señala la evaluación de la población estudiada, si los resultados aparecen desagregados en el EPAR, o si se expone una evaluación de los resultados en función del sexo.

Tabla XV: Presentación de las variables de estudio en el total de los informes de evaluación de medicamentos EPAR analizados. (*)										
Tipo de estudio	Nº de EPAR por variable	Participación de mujeres		Valoración población de estudio		Resultados desagregados por sexo		Valoración resultados desagregados por sexo		Total
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
EC información clínica (EC fases II, III), 2001-02	42	75,00	12	21,43	3	5,36	25	44,64	56	
EC farmacocinética (EC fase I), 2001-02	35	67,31	2	3,85	0	0,00	24	46,15	52	
EC información clínica (EC fases II, III), 2008-09	73	91,25	29	36,25	3	3,75	50	62,50	80	
EC farmacocinética (EC fase I), 2008-09	65	75,58	6	6,98	4	4,65	38	44,19	86	
Total	215	78,47	49	17,88	10	3,65	137	50,00	274	

(*) Desglose, en números absolutos y en porcentaje sobre el total³¹, de la participación de mujeres en los ensayos clínicos, valoración de la población estudiada, existencia de resultados desagregados por sexo y valoración de los resultados de manera desagregada por sexo en el total de EPAR analizados. (No suman 100% en horizontal porque no son variables excluyentes).

Teniendo en cuenta que el informe EPAR es bastante homogéneo en formato y contenido y, por tanto, asumiendo que los informes de los dos periodos escogidos representan el total de los EPAR de 2001 a 2009, se ha procedido a sumar los resultados para las 4 variables. Así pues, el resultado global de los EPAR se ha expuesto en la tabla XV y se resume a continuación:

³¹Datos ajustados a los EPAR en los que corresponde la realización de ensayos clínicos para determinar los parámetros de seguridad/eficacia y los farmacocinéticos.

- En el 78,47 % de los medicamentos a través de los EPAR se determina que participaron mujeres EC.
- En el 17,88 % de los EPAR se menciona una valoración la población de estudio.
- El 3,65 % de los EPAR se presentan los resultados desagregados por sexo.
- El 50,00 % hace una valoración de los resultados con referencia al sexo de los sujetos participantes en los ensayos.

De acuerdo con los resultados expuestos en la tabla XV, en el período 2001-2002, resulta sobre los ensayos clínicos de fase II y/o III, que 3 de los informes presentan los resultados desagregados por sexo: el EPAR de Pegasys® -peginterferon alfa-2a, indicado en hepatitis crónica B y C, el EPAR de Metalyse® -tenecteplasa-, y el EPAR de Sonovue® -hexafluoruro de azufre-, gas indicado en ecografías (ver Anexo 8.2, apartado 4.2.4. puntos 1.1.12, 1.1.14. y 1.3.20.). La valoración de los resultados con referencia al sexo, como es la de los resultados de seguridad, si la frecuencia de acontecimientos adversos es mayor en un sexo respecto del otro, se encuentra en casos detallados más adelante, por ejemplo en EPAR de Invanz® -ertapenem- (ver Anexo 8.2, apartado 4.2.4. punto 1.1.13.).

En el período 2008-2009, resulta sobre los ensayos clínicos de fase II y/o III, que son también 3 los informes que presentan los resultados desagregados por sexo: el EPAR de Ranexa® -ranolazina-, el EPAR de Ranexa® -ranolazina-, el EPAR de Efient® -prasugrel- y el EPAR de Mycamine® -micafungina- (ver Anexo 8.2, apartado 4.2.4. puntos 1.2.3., 2.2. y 2.14).

4.1.2.2. Por tipo de dossier / autorización:

Se exponen a continuación los resultados de analizar los EPAR de medicamentos con características diferentes al resto por sus particularidades en la autorización.

4.1.2.2.1. Medicamentos declarados como huérfanos³²:

Existen un total de 19 medicamentos huérfanos en los informes EPAR incluidos en la investigación, tanto del primer periodo como del segundo.

³² De acuerdo con el Reglamento (CE) N° 141/2000, un medicamento será declarado medicamento huérfano si su promotor puede demostrar que dicho producto:

- a) se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud; o se destina al diagnóstico, prevención o tratamiento, en la Comunidad, de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve grave incapacidad, o de una afección grave y crónica, y que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento en la Comunidad genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria; y
- b) que no existe ningún método satisfactorio autorizado en la Comunidad, de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.

Tabla XVI: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe EPAR de evaluación de medicamentos huérfanos.

Nº de EPAR por variable Tipo de estudio	Participan mujeres		No participan		Se desconoce		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
EC información clínica (EC fases II, III)	18	94,74	0	0	1	5,26	19	100,00
EC farmacocinética (EC fase I)	13	76,47	2	11,76	2	11,76	17	100,00

Se determina para los medicamentos huérfanos que participan mujeres en mayor proporción que en el global de informes, en los ensayos clínicos de fase II y/o III, 94,74 % vs 84,56 %.

Tabla XVII: Presentación de las variables de estudio en el total de los informes de evaluación EPAR analizados de medicamentos huérfanos.

Nº de EPAR por variable Tipo de estudio	Participación de mujeres		Valoración población de estudio		Resultados desagregados por sexo		Valoración resultados desagregados por sexo		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
EC información clínica (EC fases II, III)	18	94,74	2	10,53	0	0,00	11	57,89	19
EC farmacocinética (EC fase I)	13	76,47	0	0,00	1	5,88	9	52,94	17

En resumen, se ha observado que en los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos sí que reclutan a mujeres y no se aprecia que sean menos exhaustivos que los estudios de otros medicamentos.

4.1.2.2.2. Autorizaciones en situaciones especiales:

Entre los medicamentos analizados se encuentra medicamentos cuya autorización se concedió bajo circunstancias excepcionales³³ o fue una autorización condicional de comercialización³⁴.

³³ Se da autorización en "circunstancias excepcionales" cuando el solicitante pueda demostrar que no está en condiciones de suministrar datos completos sobre la eficacia y la seguridad del medicamento cuya autorización se solicita, debido a la rareza de la enfermedad a la que está destinado, el escaso conocimiento científico en área en cuestión, o a consideraciones éticas involucradas en relación con la recogida de estos datos.

³⁴ Algunas veces, el CHMP recomienda que a un medicamento le sea dada una "aprobación condicional". Esto ocurre cuando el Comité ha basado su dictamen favorable datos que, aunque no completos, indican que los beneficios del medicamento superan los riesgos. Se obliga a la compañía a cumplir con la realización de estudios

Se han analizado los EPAR de 6 medicamentos, cuya autorización se dio bajo circunstancias excepcionales y de 3 medicamentos cuya autorización una aprobación condicional.

En estas modalidades de aprobación se espera más información de los medicamentos autorizados y no existe en ninguno de los casos analizados una solicitud de información adicional en cuanto al género.

4.1.2.3. Por grupo farmacoterapéutico:

Se realiza también un análisis de los resultados de los EPAR de acuerdo al grupo farmacoterapéutico de cada uno de los medicamentos de los informes revisados.

El código ATC³⁵ o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos. Este sistema fue instituido por la Organización Mundial de la Salud, y ha sido adoptado en Europa. El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco³⁶.

De acuerdo a datos de 2006, la distribución de registros de medicamentos por grupo terapéutico, código ATC nivel 1, sería la siguiente (Figura 8):

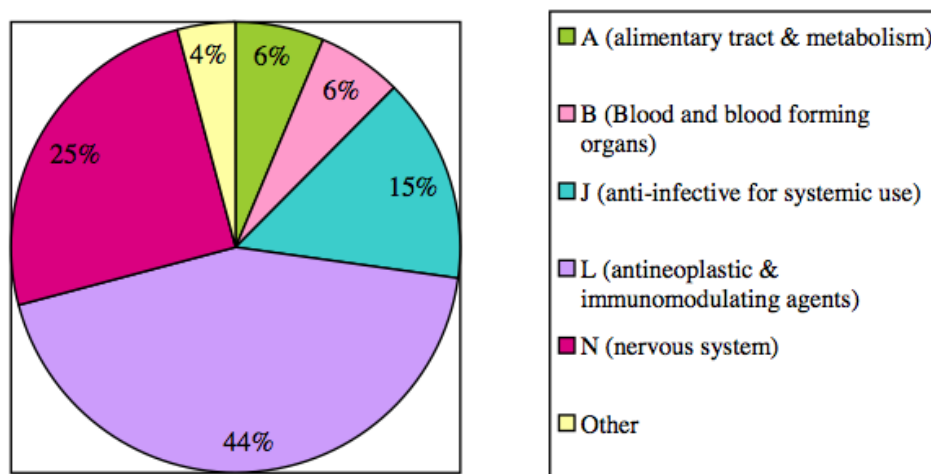


Figura 8: Clasificación de los medicamentos con opinión positiva del CHMP por código ATC. Fuente: Estudio año 2006 sobre la realización de procedimientos científicos de la EMA para medicamentos de uso humano. (EMA, 2007).

Los resultados de este análisis se exponen en la siguiente tabla, según el código ATC, nivel 1:

adicionales. La renovación de la autorización es con carácter anual hasta que todas las obligaciones se han cumplido, y a partir de entonces la autorización condicional se convierte en una aprobación normal. Las aprobaciones condicionales sólo pueden concederse a medicamentos que satisfacen una 'necesidad médica', lo que significa que el medicamento esté destinado a ser utilizado para una enfermedad o afección para la cual no hay tratamiento disponible, por lo que es importante que los pacientes tengan pronto acceso al mismo. La aprobación condicional se rige por el Reglamento CE nº 507/2006.

³⁵ ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*.

³⁶ Está estructurado en cinco niveles: Nivel 1 (anatómico): Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco, son 14 grupos en total. Nivel 2: Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras. Nivel 3: Subgrupo terapéutico o farmacológico, identificado por una letra del alfabeto. Nivel 4: Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico, identificado por una letra del alfabeto. Nivel 5: Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras. Se obtiene así el código completo de cada principio activo. Algunos principios activos, en virtud de sus propiedades terapéuticas pueden tener más de un código.

Tabla XVIII: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe de evaluación del medicamento, EPAR, por grupos farmacoterapéuticos.

Grupo farmacoterapéutico	Variables	Participación de mujeres		No participan		Se desconoce		Total	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A – Tracto alimentario y metabolismo	EC, II-III	18	90,00	0	0,00	2	10,00	22	100,00
	EC, I	13	65,00	4	20,00	3	15,00	20	100,00
B – Sangre y órganos hematopoyéticos	EC, II-III	10	90,90	0	0,00	1	9,09	11	100,00
	EC, I	9	69,23	2	15,38	2	15,38	13	100,00
C – Sistema cardiovascular	EC, II-III	9	90,00	0	0,00	1	10,00	10	100,00
	EC, I	10	76,92	1	7,69	2	15,38	13	100,00
D – Dermatológicos	EC, II-III	1	100,00	0	0,00	0	0,00	1	100,00
	EC, I	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1	100,00
G – Sistema genitourinario y hormonas sexuales	EC, II-III	-	-	-	-	-	-	-	-
	EC, I	-	-	-	-	-	-	-	-
H – Preparados hormonales sistémicos ³⁷	EC, II-III	1	50,00	0	0,00	1	50,00	2	100,00
	EC, I	1	50,00	1	50,00	0	0,00	2	100,00
J – Antiifecciosos uso sistémico	EC, II-III	17	77,27	0	0,00	5	22,73	22	100,00
	EC, I	12	80,00	1	6,67	2	13,33	15	100,00
L – Agentes Antineoplásicos e inmunomoduladores	EC, II-III	25	83,33	0	0,00	5	16,67	30	100,00
	EC, I	25	80,65	1	3,23	5	16,13	31	100,00
M – Sistema musculoesquelético	EC, II-III	3	42,86	0	0,00	4	57,14	7	100,00
	EC, I	3	75,00	1	25,00	0	0,00	4	100,00
N – Sistema nervioso	EC, II-III	11	100,00	0	0,00	0	0,00	11	100,00
	EC, I	12	80,00	2	13,33	1	6,67	15	100,00
R – Sistema respiratorio	EC, II-III	6	100,00	0	0,00	0	0,00	6	100,00
	EC, I	5	83,33	0	0,00	1	16,67	6	100,00
S – Órganos de los sentidos	EC, II-III	4	100,00	0	0,00	0	0,00	4	100,00
	EC, I	2	50,00	0	0,00	2	50,00	4	100,00

³⁷ excluyendo hormonas sexuales e insulinas.

V - Varios	EC, II-III	3	75,00	0	0,00	1	25,00	4	100,00
	EC, I	3	75,00	0	0,00	1	25,00	4	100,00

En cuanto a si los informes recogen el sexo de la población de estudio, no parecen existir grandes diferencias entre grupos terapéuticos, aunque la muestra de informes en cada grupo es pequeña como para hacer un análisis comparativo con significación estadística.

4.2.2.4. Sobre medicamentos que se realizaron ensayos clínicos de fase II y/o III:

Tabla XIX: Participación de mujeres en ensayos clínicos, en patologías prevalentes en ambos sexos, según el informe EPAR de evaluación de medicamentos con los que se llevaron a cabo ensayos clínicos de fase II y/o III.

Nº de EPAR por variable Tipo de estudio	Participan mujeres		No participan		Se desconoce		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
EC información clínica (EC fases II, III), EPAR 2001 y 2002	42	75,00	0	0,00	14	25,00	56	100,00
EC información clínica (EC fases II, III), EPAR 2008 y 2009	73	91,25	0	0,00	7	8,75	80	100,00
Total	115	84,56	0	0,00	21	15,44	136	100,00

Tabla XX: Presentación de las variables de estudio en el total de los informes de evaluación de medicamentos EPAR analizados que disponían de ensayos clínicos de fase II y/o III.

Nº de EPAR por variable Tipo de estudio	Participación de mujeres		Valoración población de estudio		Resultados desagregados por sexo		Valoración resultados desagregados por sexo		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
EC información clínica (EC fases II, III), 2001-02	42	75,00	12	21,43	3	3,57	25	44,64	56
EC información clínica (EC fases II, III), 2008-09	73	91,25	29	36,25	3	3,75	50	62,50	80
Total	115	84,56	41	30,15	6	4,41	75	55,15	136

4.2.3. Análisis de los EPAR con referencias al género

Como en los resultados de los informes MPAR, se describen en un anexo con más detalle los casos de EPAR en los que se ha encontrado alguna referencia al género, ya sea en relación a la población estudiada o a diferencias por sexo en el resultado de los ensayos (eficacia/seguridad, farmacocinética/biodisponibilidad) (Anexo 8.2).

Se recogen a continuación en dos tablas los casos de EPAR en los se mencionan diferencias de género en acontecimientos adversos y los que señalan diferencias en farmacocinética. Se describe la diferencia hallada, si se le ha dado una justificación a la misma y cual ha sido ésta, y por último si la diferencia en seguridad resulta ser o no que los AA son más frecuentes en mujeres y si la diferencia en farmacocinética resulta en una mayor exposición al medicamento en las mujeres o no.

Tabla XXI: Casos en los que se mencionan diferencias en acontecimientos adversos en función del sexo.			
Descripción Tipo de informe	Medicamento	Diferencia señalada en el informe	Explicación diferencia en el informe.
EPAR	doripenem (Doribax®)	La cefalea fue más común en mujeres.	Si. Las diferencias parecen asociarse con los hábitos de notificación.
	sitagliptina/ metformina clorhidrato (Efficib®, Janumet®, Velmetia®)	Las mujeres resultaron ser un poco más sensibles a los efectos de la sitagliptina en el intervalo QTc (incremento intervalo).	No
	amifampridina (Firdapse®)	Hubo 59 casos de parestesias, 14 hombres y 45 mujeres. (<i>informe no menciona total de participantes para hallar la proporción por sexo del AA</i>)	No
	indacaterol (Onbrez Breezhaler®, Oslif Breezhaler®)	La frecuencia de tos post-inhalación fue claramente mayor en mujeres que en hombres.	No
	vacuna contra la gripe (IDflu®)	Ocurrieron más AA y reacciones tras la vacuna en mujeres que en hombres y más AAG en hombres que en mujeres.	No
	dronedarona (Multaq®)	Las mujeres parecen tener mayor riesgo de desarrollar cualquier AA o AAG.	Si. Se corresponde con mayor exposición al fármaco.
	ácido nicotínico/ laropiprant (Pelzont®, Tredaptive® y	Un porcentaje ligeramente superior de mujeres que de hombres en todos los grupos de tratamiento comunico su retirada del ensayo debido a AA.	No

EPAR	Trevaclyn®)		
	dabigatran etexilato (Pradaxa®)	Los AA fueron más frecuentes en mujeres. Las mujeres tienen mayor riesgo de sangrado.	Si. Menor aclaramiento de creatinina.
	azacitidina (Vidaza®)	Diferencias de 2 veces en la frecuencia de AA entre hombres y mujeres en el grupo de azacitidina.	No
	lacosamida (Vimpat®)	Los AA fueron más frecuentes en mujeres, entre estos, mareos, náuseas, vómitos, coordinación anormal, nistagmus y visión borrosa.	No
	ertapenem (Invanz®)	La incidencia de AA fue superior en mujeres.	No
	peginterferon alfa-2a (Pegasys®)	Se detallan los AA en función del sexo del paciente, en número y en proporción. Se observa en la tabla que recoge el informe que los AA son más frecuentes en mujeres, en particular los AA: alopecia, candidiasis oral, sinusitis y anemia.	Si. Menor peso.
	tacrolimus (Protopic®)	Las mujeres tendieron más a sufrir quemaduras en la piel, síndromes pseudo-gripal y cefalea.	No
	trióxido de arsénico (Trisenox®)	Se observaron diferencias de sexo en la prolongación del intervalo QTc.	No
	fentanilo (Effentora®)	Son más frecuentes en mujeres los AA en el lugar de aplicación.	No
	febuxostat (Adenuric®)	La incidencia total de AA relacionados con la medicación de estudio durante su administración en los ensayos de fase I y en los de fase III fue mayor en mujeres que en hombres.	No
	epoetina theta (Biopoin®)	Algunos AA fueron más frecuentes en mujeres.	No
	aztreonam (Cayston®)	La incidencia total de AA específicos fue generalmente mayor en mujeres.	No
	dihidrocloruro de histamina (Ceplene®)	La diferencia entre hombres y mujeres en los distintos tratamientos pareció ser consistente con la frecuencia de los AA dolor de cabeza, congestión nasal, hipotensión y eritema en el lugar de la inyección.	No

EPAR	rivaroxaban (Xarelto®)	Los hombres tuvieron tasas de sangrado mayores que las mujeres.	No
	tenecteplasa (Metalyse®)	Tasas de ictus mayores en pacientes de menor peso, encontrándose en este grupo ancianos y mujeres.	Si. Menor peso.
	algalsidasa alfa (Replagal®)	Mayor incidencia de dolor de cabeza en mujeres respecto a hombres. No se notificaron reacciones a la infusión ni se desarrolló respuesta con anticuerpos en mujeres	Si. Se justifica el segundo hallazgo, con la posible presencia residual de enzimas en mujeres lo que les daría cierta protección inmunológica. Ver punto 1.1.16.

Las diferencias halladas se encuentran justificadas en el informe en 6 de los 22 los casos (un 27,27 % de las veces). Figura 9.

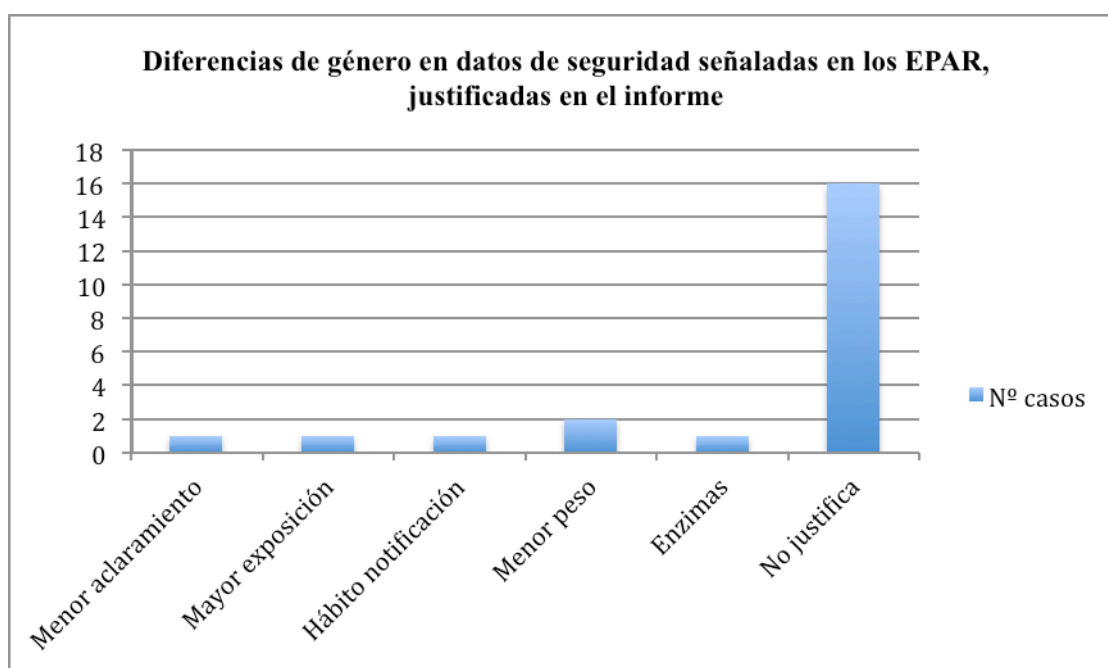


Figura 9: Describe en números absolutos las justificaciones expresadas en los informes sobre las diferencias de género halladas en resultados de seguridad.

Las diferencias halladas en los EPAR son en 15 de los 22 casos AA más frecuentes en mujeres. Hay 2 casos en los que la frecuencia varía por AA y sexo, en 4 no se conoce por lo expuesto en el informe, y en 1 caso la diferencia resulta en que los AA son más frecuentes en hombres. Figura 10.

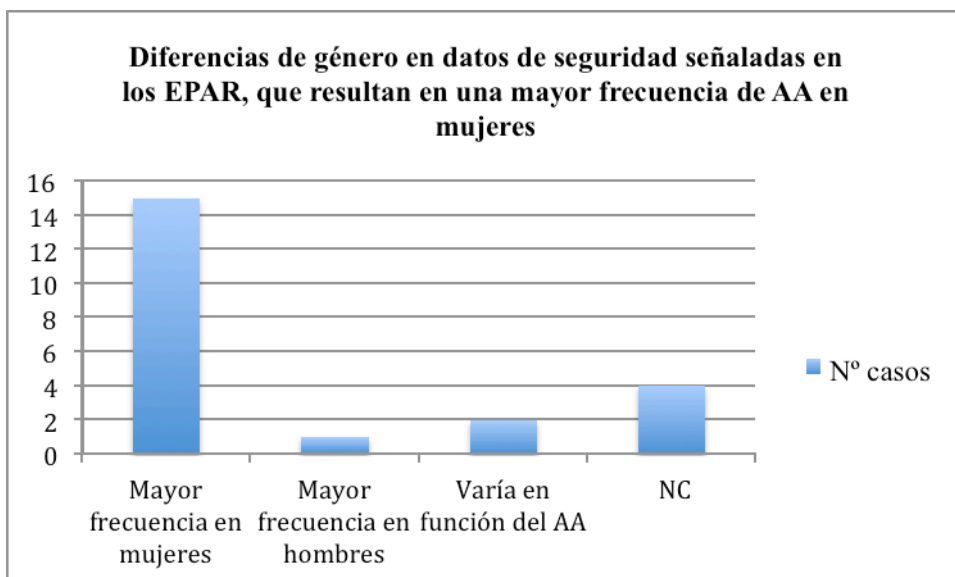


Figura 10: Describe en números absolutos sobre las diferencias de género halladas en resultados de seguridad señaladas en los EPAR si resultan en una mayor frecuencia de AA en mujeres o no se contesta a esta cuestión.

Los casos en los que se señalan diferencias en resultados farmacocinéticos en función del sexo se describen en la tabla XXII.

Tabla XXII: Casos en los que se señalan diferencias en resultados farmacocinéticos en función del sexo.

Descripción Tipo de informe	Medicamento	Diferencia señalada en el informe	Explicación diferencia en el informe
EPAR	acetato de eslicarbazepina (Zebinix®)	Existe una diferencia de género estadísticamente significativa para el parámetro AUC0-τ tras dosis única.	No
	dronedarona (Multaq®)	Las mujeres tendrán un AUC un 19% mayor que los hombres. La exposición sería la más alta en pacientes ancianas con peso relativamente bajo.	Si. Menor peso.
	cafeína (Peyona®)	Se cita una publicación que refiere que el recién nacido femenino muestra una mayor tasa de metabolismo de cafeína que el varón. La importancia clínica de este hallazgo fue considerada dudosa por el CHMP.	No
	ustekinumab (Stelara®)	Dado que el aclaramiento de creatinina aumentó con el peso y fue mayor en los hombres, la relevancia de los datos combinados fue incierta y el efecto pequeño.	Si. Atribuible a diferencias de peso.
	mifamurtida (Mepact®)	Se han observado importantes diferencias en el efecto del tratamiento para los diferentes grupos de edad, género y raza.	No

EPAR	aliskireno/ hidroclorotiazida (Rasilez HCT®)	La exposición en hombres en comparación con mujeres fue ligeramente menor (AUC en un 24% y Cmax en un 30%).	Si. Probablemente atribuible a diferencias de peso.
	saxagliptin (Onglyza®)	En comparación con los hombres, las mujeres tuvieron aproximadamente un 25% más de exposición.	No
	tolvaptán (Samsca®)	Las diferencias de género vistas en farmacocinética pueden deberse a la alta variabilidad.	Si. Pueden deberse a la alta variabilidad.
	doripenem (Doribax®)	El AUC y la Cmax de doripenem en mujeres fue un 13% y un 15% superior, respectivamente, en comparación con los valores en hombres.	No
	lacosamida (Vimpat®)	El análisis farmacocinético poblacional confirmó que las mujeres tendrán una mayor exposición a lacosamida e indicó que la disminución de peso dará lugar a una mayor exposición.	Si. Aumenta la exposición al fármaco con la disminución de peso corporal.
	dabigatran etexilato (Pradaxa®)	El menor aclaramiento de creatinina aumenta la concentración del fármaco, lo que fue más evidente en las mujeres. Por otro lado, se observó una mayor exposición al medicamento en mujeres que en hombres, posiblemente debida a un menor aclaramiento de creatinina promedio en las mujeres.	Si. Mayor exposición por menor aclaramiento de creatinina.
	dihidrocloruro de histamina (Ceplene®)	No se observó diferencia en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes hombres y mujeres, excepto una semivida más corta que los hombres (hombres: 0,53 horas, las mujeres: 0,28 horas).	No
	bromuro de metilnaltrexona (Relistor®)	Se detectó una diferencia significativa en la Cmax (y los valores de MRT) y en la cantidad recuperada sin cambios en la orina (43% para las mujeres y 49% para los hombres), sin embargo estas diferencias no fueron consideradas clínicamente significativas. En general, el análisis de los parámetros farmacocinéticos no mostró diferencias relevantes entre los dos sexos.	No
	fentanilo (Effentora®)	Las mujeres tuvieron un AUC _{0-∞} un 21% mayor de media que los hombres y un 29% la Cmax.	Si. Probablemente atribuible a diferencias de peso.
	febuxostat (Adenuric®)	Los valores de Cmax y AUC de febuxostat fueron mayores en mujeres que en hombres, con significación estadística (p<0,05), probablemente debido al menor peso corporal.	Si. Probablemente atribuible a menor peso.
icatibant	En la evaluación de los efectos de la edad y el sexo sobre la farmacocinética	No	

EPAR	(Firazyr®)	de icatibant se observó una diferencia de 4 veces en el AUC entre hombres y mujeres mayores con hombres mayores y mujeres jóvenes que tienen exposición en un rango similar. Las diferencias en el peso no pudieron explicar las diferencias de edad y de género relacionadas con la farmacocinética. Un análisis farmacocinético poblacional de todos los datos farmacocinéticos indica que la edad, no así el peso o el género, afecta al aclaramiento de icatibant, que resulta en un AUC 50-60% mayor en ancianos (75-80 años) en comparación con un paciente de 40 años. Debido al bajo nivel de detalle del informe del análisis farmacocinético poblacional no ha sido posible un análisis completo. Sin embargo, la totalidad de los datos sugiere que el género no tiene un efecto marcado en la farmacocinética de icatibant y que el aclaramiento disminuye con la edad.	
	olanzapina (Zypadhera®)	Se atribuye la diferencia de género en farmacocinética a la diferente actividad enzimática de CYP1A2. La concentración de olanzapina será probablemente mayor en mujeres.	Si. Diferente actividad enzimática.
	ertapenem (Invanz®)	La concentración plasmática media total de ertapenem tras la administración de 1g a las 12h fue de 8,3 mg/l en mujeres y de 12,1 mg/l en hombres. El aclaramiento renal de ertapenem fue ligeramente mayor en mujeres, la semivida de eliminación fue de 4,6h en hombres y 3,6h en mujeres.	No
	telmisartan/ hidroclorotiazida (MicardisPlus®, PritorPlus® y Kinzalcomb®)	Hubo un efecto de género en términos de valores no significativamente más altos para el área bajo la curva (AUC) y la Cmax en mujeres para ambos fármacos, sobre todo para telmisartán. De ahí un efecto de género para telmisartán de AUC y Cmax mas elevados en mujeres que en hombres.	No
	caspofungina (Cancidas®)	Hubo un pequeño efecto de género sobre la farmacocinética de caspofungina, pero se consideró insuficiente para recomendar cualquier ajuste de la dosis.	No
	desloratadina (Neoclarityn®)	En valores medios de AUC y Cmax de desloratadina y 3-OH desloratadina fue mayor en las mujeres (3-10% y 45-48%, respectivamente) en comparación con los hombres.	No

EPAR	algalsidasa alfa (Replagal®)	La semivida de eliminación fue de 108 ± 17 minutos en los varones, frente al 89 ± 28 minutos en las mujeres y el volumen de distribución fue de aproximadamente el 17% del peso corporal en ambos sexos. El aclaramiento ajustado por el peso corporal fue respectivamente 2,66 y 2,10 ml/min/kg para hombres y mujeres.	No
	sirolimus (Rapamune®)	CL/F fue mayor en mujeres (260 ml/h/kg) comparado con hombres (233 ml/h/kg) y como consecuencia la semivida menor.	No

Las diferencias halladas se encuentran justificadas en el informe en un 39,13 % de las veces. En algunos casos se da una explicación a la diferencia hallada (diferente peso –6 casos-, diferente actividad enzimática, menor aclaramiento, alta variabilidad), en otros se valora en conjunto con el resto de resultados para opinar sobre la importancia (si es necesario un ajuste de dosis) y por último en otros no se valora el hallazgo. En 1 de los 23 casos (acetato de eslicarbazepina -Zebinix®-) se lleva a cabo un análisis estadístico para averiguar la relevancia de la misma. Figura 11.

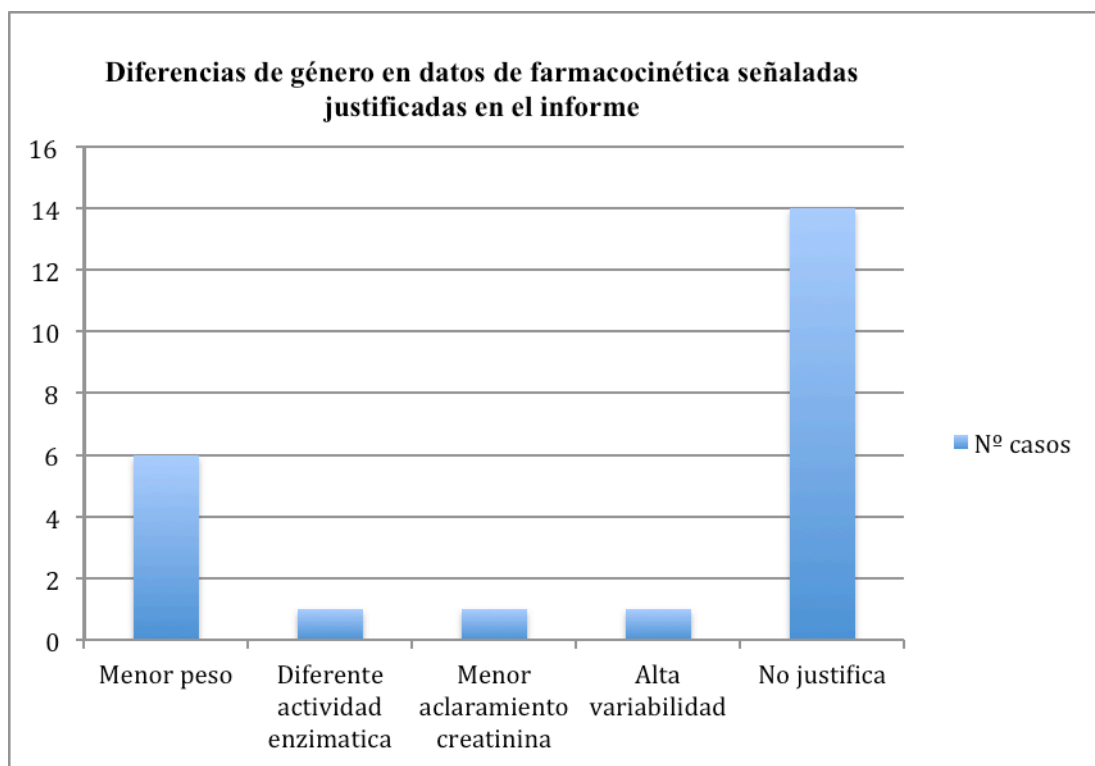


Figura 11: Describe en números absolutos las justificaciones expresadas en los informes sobre las diferencias de género halladas en resultados farmacocinéticos.

Se determina expresamente que en 14 de los 23 los casos, 68,86 %, en los que se describen diferencias entre sexos en la farmacocinética, ésta es una mayor concentración en mujeres del fármaco en sangre. No hay mayor concentración en mujeres sino en hombres en los ensayos de ertapenem (Invanz®), que es un medicamento que se elimina por vía renal y el aclaramiento resulta mayor en mujeres. Figura 12.

En 10 de los 23 casos que se señalan diferencias de género en farmacocinética también se señalan diferencias de género en resultados de seguridad del medicamento. (En de los MPAR, en 1 de los 3 casos).

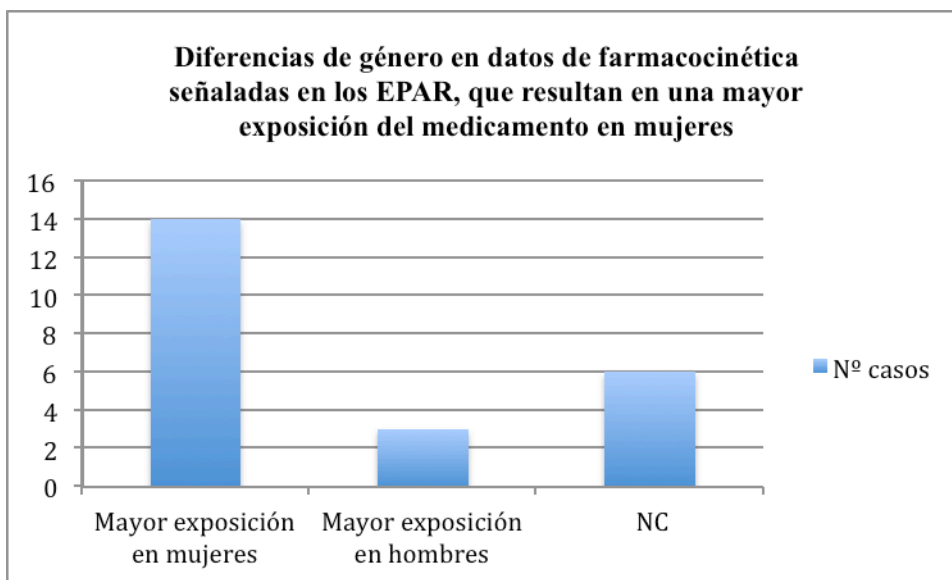


Figura 12: Describe en números absolutos sobre las diferencias de género halladas en resultados farmacocinéticos señaladas en los EPAR si resultan en mayor exposición del medicamento en mujeres o no o no se contesta a esta cuestión.

4.3. Análisis comparativos

Por último, se han comparado los resultados de los EPAR con los MPAR en resultados globales y en resultados de ensayos clínicos de fases II y III, los resultados de los EPAR por periodo de estudio y por tipos de ensayos clínicos, y los MPAR por periodo de estudio. Se ha calculado la significación estadística (p) de cada resultado de la comparación, para determinar si el resultado con el tamaño de muestra estudiado es debido al azar o no.

Así pues, se expresan las comparaciones con métodos estadísticos, empleando el programa estadístico Epiinfo. Con este programa se han calculado riesgos relativos (RR), que son aplicables a nuestra investigación, entendiendo estos RR como cocientes de frecuencias o de probabilidades. También se ha calculado el error alfa del contraste de hipótesis por medio de la prueba de chi-cuadrado (no corregida). Cuando el valor esperado en una de las celdas de la tabla 2x2 era menor de 5 se ha utilizado la prueba exacta de Fisher.

Se ha hecho un análisis en tablas 2x2 comparado los resultados las variables estudiadas en los MPAR y en los EPAR, es decir, participación de mujeres, valoración de población de estudio, resultados desagregados por sexo y valoración de resultados desagregados por sexo.

A continuación se exponen los resultados del análisis comparativo (Tabla XXIII):

Tabla XXIII: Resumen de resultados de comparación de proporciones resultantes de la investigación para las 4 variables de estudio en informes MPAR y EPAR. (*)

Variables Comparaciones	Participación de mujeres	Valoración población de estudio	Resultados desagregados por sexo	Valoración resultados desagregados por sexo
EPAR (N=274) vs MPAR (N=471)	78,47 vs 24,20% RR=3,24 p < 1/1000	17,88% vs 1,49% RR=12,00 p < 1/1000	3,65% vs 1,27% RR=2,86 p=0,03	50,00% vs 2,12% RR=23,25 p < 1/1000
EPAR EC II,III (N=136) vs MPAR EC II,III (N=53)	84,56% vs 32,08% RR =2,64 p < 1/1000	30,15% vs 5,66% RR =5,33 p < 1/1000	4,41% vs 11,32% RR =0,39 P=0,08	55,15% vs 22,64% RR =2,44 p < 1/1000
EPAR (suma de EC II,III y EC I) 2008-09 (n=166) vs 2001-02 (n=108)	83,13% vs 71,30% RR=1,17 p=0,01	21,08% vs 12,96% RR=1,63 p=0,08	4,22% vs 2,78% RR=1,52 p=0,39	53,01% vs 45,37% RR=1,17 p=0,21
EPAR EC II,III 2008-09 (n=80) vs 2001-02 (n=56)	91,25% vs 75,00% RR=1,22 p=0,009	36,25% vs 21,43% RR=1,69 p=0,06	3,75% vs 3,57% RR=0,70 p=0,40	62,50% vs 44,64% RR=1,40 p=0,03
EPAR 2008-09 EC II,III (n=80) vs EC I (n=86)	91,25% vs 75,58% RR=1,21 p=0,007	36,25% vs 6,98% RR=5,19 p < 1/1000	3,75% vs 4,65% RR=0,81 p=0,54	62,50% vs 44,19% RR=1,41 p=0,01
EPAR 2001-02 EC II,III (n=56) vs EC I (n=52)	75,00% vs 67,31% RR=1,11 p=0,37	21,43% vs 3,85% RR=5,57 p=0,006	5,36% vs 0,00% ³⁸ RR=3,72 p=0,33	44,64% vs 46,30% RR=0,97 p=0,87
MPAR 2008-09 (N=205) vs MPAR 1997-07 (N=266)	25,37% vs 23,31% RR = 1,09 p=0,60	1,46% vs 1,50% RR =0,97 p=0,64	0,49% vs 1,88% RR =0,26 p =0,18	1,46% vs 2,63% RR =0,56 p=0,29

(*) Se presentan resaltados en negrita los resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$, ó un 95 % de confianza).

De los resultados en la tabla se puede concluir que:

1. La participación de mujeres en los EPAR aparece registrada en un 78,47 % de los informes, lo que supone que aparece 3,24 veces más que en los informes MPAR (en los MPAR consta la participación de mujeres en el 24,20 %). Esta diferencia de proporciones tiene $p < 1/1000$, calculada por la prueba de chi-cuadrado.
2. La valoración de la población de estudio en los EPAR aparece registrada en un 17,88 % de los informes, lo que supone que aparece 12 veces más que en los informes MPAR (en los MPAR consta la valoración de la población de estudio en el 1,49 %). Esta diferencia de proporciones tiene $p < 1/1000$.
3. La desagregación de resultados por sexo se registra con muy baja frecuencia tanto en los informes EPAR como en los MPAR, y dentro de los EPAR en los dos tipos de estudios clínicos, por lo que las diferencias existentes carecen de relevancia, salvo en la

³⁸ Al tener una casilla con valor cero, el RR no se puede calcular, así que para hacer posible un cálculo del RR se ha añadido "1" en cada una de las 4 celdillas de la tabla de contingencia. También podría haberse añadido "1" en la celdilla "c", que es el valor mínimo de estas tablas, e igualmente resulta no significativa la diferencia (RR=2,84 con una $p=0,33$).

comparación global de EPAR frente a MPAR que resulta 2,86 veces mayor la proporción de EPAR con resultados desagregados con $p < 0,05$.

4. La valoración de los resultados desagregados por sexo en los EPAR aparece registrada en un 50,00 % de los informes, lo que supone que aparece 23,25 veces más que en los informes MPAR (en los MPAR consta la valoración de los resultados desagregados por sexo en el 2,12%). Esta diferencia de proporciones tiene $p < 1/1000$.
5. De los resultados de la evaluación exclusivamente de los ensayos de fase II y/o III se obtiene que los resultados son mejores para los EPAR frente a los MPAR, con significación estadística, tanto en participación de mujeres, como en valoración de la población de estudio, o en valoración de resultados desagregados por sexo. La excepción, es la desagregación de los resultados por sexo que se ha comentado en el punto tercero.
6. La suma de información sobre estudios que consta en los informes EPAR (EC de fase II, III y I) del periodo 2008-09 presenta un pequeño aumento, significativo, de la participación de mujeres y de la valoración de la población de estudio, en relación con los EPAR del periodo 2001-02.
7. Teniendo en cuenta sólo los EC de fase II y/o III en los EPAR del periodo 2008-09 se señala más información que en los EPAR del periodo 2001-02 en todas las variables investigadas, a excepción de la variable resultados desagregados por sexo.
8. En los EPAR del periodo 2008-09, de los EC de fase II y/o III se señala más información en los informes que sobre los EC fase I en todas las variables investigadas, a excepción de la variable resultados desagregados por sexo. Todas las diferencias presentan significación estadística.
9. En los EPAR de 2001-02, se valora la población de estudio 5,57 veces más en los EC de fases II y/o III que en los EC de fase I, con significación estadística ($p < 0,01$, ó un 99 % de confianza).
10. Entre los informes más recientes MPAR (2008-2009) y los más antiguos (1997-2007) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables.

5. DISCUSIÓN

5.1. Disponibilidad para el público de los dos tipos de informes estudiados

Independientemente de cómo se enfoquen las diferencias potenciales de sexo, los tipos de informe con participación de la EMA (EPAR) están disponibles con mucha mayor frecuencia que los que derivan de los Estados miembro individuales (MPAR). Por ello, es difícil sacar conclusiones de los segundos, ya que la muestra pudiera no ser representativa.

La publicación de informes en la base de datos de la HMA es muy limitada. De un total de 15621 registros de medicamentos que existen en el periodo analizado, sólo 2704 disponían de informe (MPAR). Es decir que un 82,69 %, no tienen publicado el informe de evaluación. En cambio de los EPAR se publica el 100 %, por lo que las conclusiones pueden ser más sólidas.

Hay que tener en cuenta que la situación anterior a 1995 (creación de la EMA) era considerablemente peor, no existiendo documentación sobre la evaluación de medicamentos para el registro en prácticamente ningún país europeo.

Los informes MPAR son menos exhaustivos y más variables que los EPAR. Dentro de la poca disponibilidad de informes MPAR, existen diferencias en la frecuencia de publicación por Estado miembro y por tipo de medicamento (tipo de dossier de registro).

Las diferencias en la publicación de informes de los distintos Estados miembro y en la descripción de la población respecto al sexo, como se ha observado en tabla VI entre Dinamarca, Reino Unido y Holanda, que son los Estados que con mayor frecuencia han publicado, dan idea de la variabilidad en los informes en función del evaluador.

Las iniciativas legislativas de la Comisión Europea y su actividad continua para hacer cumplir el marco jurídico europeo, han conducido a mejorar los procedimientos de autorización de comercialización y a la armonización. Sin embargo, los servicios de la Comisión reconocen la existencia de divergencias en la aplicación de la legislación comunitaria, en los criterios y métodos de evaluación entre los diferentes organismos reguladores (en áreas como el diseño de los ensayos clínicos, la eficacia de los medicamentos o las variaciones de las condiciones autorizadas del medicamento) (Comisión Europea, 2009). Esto explicaría la heterogeneidad encontrada en nuestra investigación en los informes MPAR en la tasa de publicación como en la información contenida en los informes.

La transparencia ha sido objetivo declarado de la EMA desde su creación. Esto dio lugar a la introducción de nuevos conceptos tales como los informes públicos europeos de evaluación (EPAR), de conformidad con los requisitos de la legislación comunitaria. Las disposiciones en la legislación no son exactamente las mismas para la EMA (artículo 13 del Reglamento (CE) nº 726/2004) y para las autoridades nacionales competentes (artículo 21 de la Directiva 2001/83/CE), pero los mismos principios generales se aplican en ambos casos.

Existe un grupo de trabajo que reúne a la Agencia europea y a las nacionales, “*joint HMA/ EMEA group on Transparency*”. Se han publicado varias recomendaciones HMA/ EMEA, como por ejemplo sobre los informes periódicos de seguridad (PSUR).

Sin embargo, solo en 2011 se ha puesto en funcionamiento el Registro Europeo de Ensayos Clínicos “*EU Clinical Trials Register*”³⁹, gestionado por la EMA, donde se encuentra accesible la información sobre investigación clínica de medicamentos (AEMPS 2011 a).

³⁹ El registro disponible en la dirección de Internet <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> permite por primera vez el acceso público a información sobre ensayos clínicos con medicamentos autorizados en los 27 Estados miembros de la Unión Europea, Islandia, Liechtenstein y Noruega.

En la estrategia de la EMA, se declara entre sus prioridades continuar con el aumento de transparencia: “*continuing to increase the Agency's level of transparency and openness;*” (EMA, 2009 b).

Con todo, está claro, que en relación con los informes de evaluación de nuevos medicamentos, la transparencia de la EMA es destacable dentro de las agencias de evaluación en el ámbito europeo.

La normativa española recoge también la exigencia de transparencia y publicidad, respecto a autorizaciones, denegaciones, fichas técnicas e informes de evaluación motivados, en el artículo 22 del Real decreto 1345/2007.

De todas formas, hay que tener en cuenta que la mayoría de los medicamentos innovadores o de determinadas patologías (SIDA, diabetes, cáncer, enfermedades neurodegenerativas y medicamentos huérfanos) deben forzosamente registrarse por procedimiento centralizado con participación de la EMA; mientras que los medicamentos conocidos y de uso bien establecido pueden elegir vías de registro que, en principio, no pasan por la EMA: descentralizado, reconocimiento mutuo o nacional.

La vía de registro más comúnmente empleada para los medicamentos genéricos es el procedimiento de reconocimiento mutuo o el descentralizado. El 84,71 % MPA analizados son de medicamentos genéricos. El consumo de medicamentos genéricos difiere de unos Estados miembro a otros. La cuota de mercado en unidades es superior al 50%, en Alemania, Suecia, Holanda, Reino Unido o Dinamarca, y en Polonia la cuota se acerca al 80%. Esto puede ser una razón para las diferencias en publicación de informes MPA, ya que existe cierta correspondencia directa entre Estados con una cuotas de mercado en unidades superiores al 50% y el mayor número de informes públicos de evaluación (Comisión Europea, 2009). Figura 13.

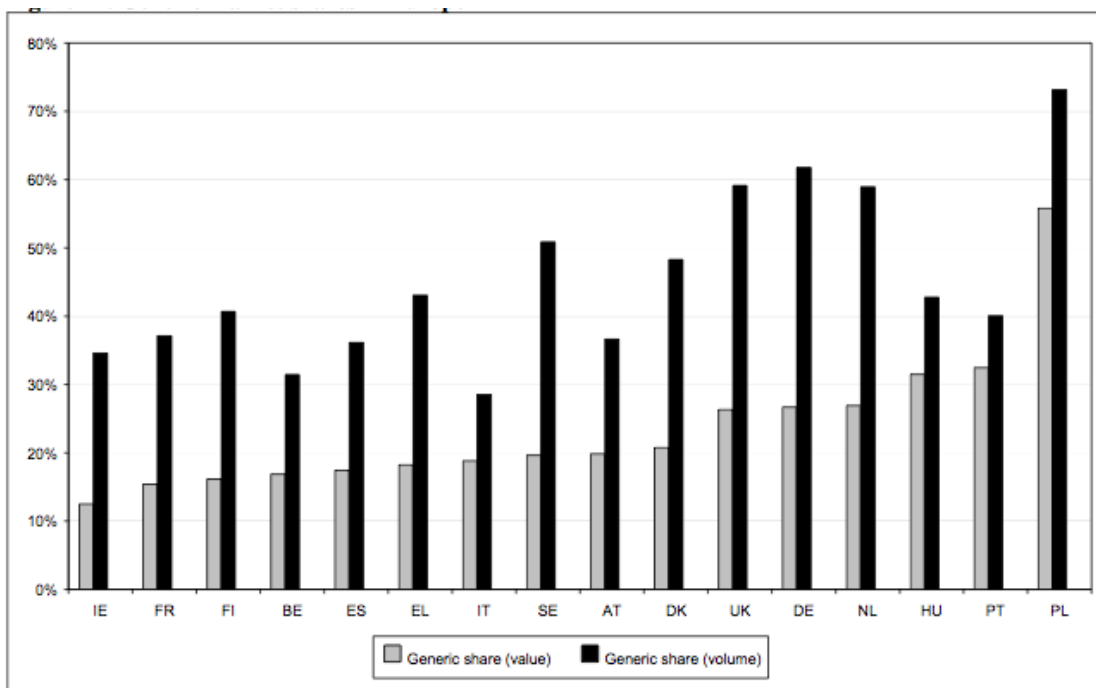


Figura 13: Cuotas de mercado de medicamentos genéricos por Estado miembro de la UE. Fuente: Informe final de investigación sectorial sobre el sector farmacéutico de la Dirección General de Competencia de la Comisión Europea (basado en datos de IMS). (Comisión Europea, 2009).

Teniendo en cuenta que los medicamentos innovadores suelen emplear la vía del procedimiento centralizado, es lógico que haya más información en los informes generados por la EMA. No obstante, todos los informes de evaluación, independientemente del tipo de medicamento y del tipo de procedimiento de registro, deberían ser públicos de acuerdo con lo establecido en la Directiva 2001/83/CE.

5.2. Relevancia concedida al factor sexo en los informes

Durante el periodo en estudio se ha tratado de evaluar la disponibilidad y calidad de la información por sexo sobre los ensayos clínicos incluida en los informes, previos al registro y autorización de medicamentos en la Unión Europea.

Existen claras diferencias entre la información aportada por los informes analizados MPAR y EPAR. De entre los dos periodos de EPAR analizados, el último es marginalmente más completo.

La referencia al sexo de la población participante en los ensayos clínicos se ha constatado en el 51,17 %⁴⁰ en los MPAR y en el 83,58 %⁴¹ en los EPAR, esta cifra última se eleva al 91,25 % si sólo se tiene en cuenta los ensayos clínicos de fase II y/o III, en periodo 2008/09. En estos porcentajes se informa de que se determina el sexo de la población, si fue una población de hombres y mujeres o sólo de hombres (sólo mujeres no se ha constatado), por lo que puede no dar información sobre el número o en que proporción han participado mujeres en esos ensayos, en concreto del 78,47 % de los EPAR en los que en los ensayos participan mujeres, en un 26,28 % de estos se desconoce en que número o proporción han participado. Tampoco están descritos en todos los casos otros datos demográficos como edad o raza, aunque como éstos no son objeto de nuestra investigación no disponemos de datos numéricos si no de una mera apreciación.

De la mayoría de los informes EPAR se extrae que han participado mujeres en la investigación clínica de los medicamentos, no obstante no se indica en que proporción ni si esa proporción es reflejo de la población diana. Esto también se observó en el trabajo de Müllner en una revisión de ensayos clínicos de la literatura, aunque como una apreciación no como una conclusión firme (Müllner M y col, 2007).

Los EPAR de medicamentos huérfanos son más detallados aún, probablemente por tratarse de poblaciones muy reducidas en las que se lleva a cabo la investigación clínica. En ellos conocemos que participan mujeres, en los ensayos clínicos de fase II y/o III, en el 94,74 % de las veces.

Tanto en los MPAR como en los EPAR, no es frecuente la valoración de la población de estudio, en relación a su adecuación respecto a la prevalencia de la enfermedad y por tanto la población futura que se beneficiará del nuevo medicamento. A pesar de ello, es significativamente más frecuente en los informes EPAR que en los MPAR, 17,88 % frente a 1,49 %, es decir, 12 veces más frecuente en los EPAR que los MPAR con una $p < 1/1000$. Si sólo tenemos en cuenta los ensayos fase II, III, sería 30,15 % de los informes EPAR frente a 5,66 % de los MPAR, así pues 5,33 veces más frecuente en los EPAR que los MPAR con una $p < 1/1000$.

En ambos tipos de informe la desagregación por sexo en los resultados de los ensayos clínicos no es un tema estudiado. No obstante, en los EPAR es más frecuente la presentación de resultados desagregados por sexo que en los MPAR (3,65 % frente a 1,27 %). Esto podría ser debido a diferentes causas: que no se le haya dado importancia hasta ahora al hecho de que los resultados deben darse desagregados por sexo, que el estudio de las subpoblaciones no mostraba la existencia de diferencias por sexo, o que estas no alcanzaban significación estadística debido al tamaño de la muestra en función de la incidencia de los hallazgos. Aunque lo que si se puede concluir es que no ha sido considerado de suficiente interés al redactor del dossier del registro o al del informe de evaluación para mencionarlo.

⁴⁰ En un 24,20 % participan mujeres y hombres y en un 26,96 % sólo hombres.

⁴¹ En un 78,47 % participan mujeres y hombres y en un 5,11 % sólo hombres.

En la mitad de los informes EPAR, 50,00 % se encuentran valoraciones de resultados desagregados por sexo en apartados de seguridad, eficacia, farmacocinética o conclusiones; y tan solo se presentan los resultados desagregados en el 3,65 % de los casos.

De los informes MPAR en un 2,12 % se encuentran valoraciones de resultados desagregados por sexo; y se presentan los resultados desagregados en 1,27 % de los casos⁴².

Si tenemos en cuenta el reconocimiento progresivo de que los resultados deben analizarse desagregados por sexo y que la legislación española actual lo prevé así, los porcentajes resultantes deberían ser mayores.

El trabajo de investigación previo a esta tesis doctoral sobre informes finales de ensayos clínicos puso en evidencia que la mayoría de los informes recibidos en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a comienzos de 2007 (justo cuando se aprobó la Ley de Igualdad) no desagregaban la información por sexo (Laguna-Goya N y de Andrés Rodríguez-Trelles F, 2008; Borrel C y Artacoza A, 2008).

Sorprende que la información sobre la población de estudio esté ausente o incompleta en un gran número de informes, cuando para la estructura y contenido del informe existen plantillas públicas a disposición de todos los evaluadores en las páginas web de la EMA y de la HMA, que lo recogen explícitamente.

En España, incluso, es obligatorio por ley, desde la publicación de la Ley Orgánica 3/2007, que los datos deben presentarse desagregados por sexo (España, 2007).

Las plantillas para los MPAR, de agosto de 2005 y de febrero de 2008, establecen la evaluación de la población de estudio e indican que se haga comentario y sin embargo en la mayoría de los informes no se observa que exista una evaluación de la población. Así pues, la plantilla de formato de informe de la HMA no se sigue por la mayoría de los EM, al menos en este aspecto.

En particular, en la plantilla “*Non Clinical / Clinical AR for Generics - MRP & DCP*” se dispone lo siguiente:

“ *Population(s) studied* ”

Number of subjects included in the study, number of subjects included in PK- and statistical analysis, drop-outs (reason why in detail), ethnicity, gender, age, health status, laboratory evaluation, etcetera

Assessor's comment: *Is population chosen according to guidelines, Protocol deviations/violations*

”.

Asimismo, existen plantillas en las que no se hace ninguna referencia a la población participante en los ensayos clínicos y en cambio sí que detalla la evaluación de la población participante en el test de legibilidad. Es el caso de la plantilla de informe para el registro de un medicamento por Reconocimiento mutuo, “*Template Assessment Report MRP Overview*” (2008). Lo que es una incongruencia, pues si es importante la población en un test de legibilidad igualmente importante o más debe ser en un ensayo clínico.

Esto mismo se aprecia en dos informes MPAR analizados, el primero de un medicamento genérico (micofenolato, procedimiento NL/H/1107/001/DC) en el que se señala que el estudio de bioequivalencia se llevó a cabo sólo en hombres y el test de legibilidad en hombres y mujeres. Y el segundo, un medicamento (calcipotriol -Calcipotriol 0.05 mg/g, ointment Sandoz B.V.®-, procedimiento NL/H/0731/001/DC) para el cual a través de su informe desconocemos si participaron mujeres en el ensayo clínico y en cambio señala que en el test de legibilidad se reclutaron sujetos de ambos sexos y que se aportaron por el solicitante los datos demográficos de la población en la que se llevo a cabo la prueba.

⁴² Si tenemos en cuenta sólo los informes con ensayos clínicos de fase II y/o III, estos porcentajes mejoran: 22,64 % valoración de resultados desagregados por sexo y 11,32 % resultados desagregados por sexo.

Según lo expuesto en el apartado anterior, existen diferencias entre los informes MPAR (no centralizados) y los EPAR (centralizados). En general, de todos los MPAR disponibles, se menciona menos veces el factor sexo que en los EPAR. Como era de esperar, los dossiers completos son los que más información aportan, seguidos de los dossiers abreviados de medicamentos genéricos.

La explicación probable para el caso de los genéricos es que se trata en su mayoría de dossier que presentan estudios de bioequivalencia, que es un tipo de ensayo clínico muy protocolizado, en el cual entre los datos que hay que recoger figura el sexo del sujeto participante. En el 52,38 % de los MPAR de medicamentos genéricos se determina el sexo de la población.

Así pues, como expusimos al inicio del apartado, es claramente mayor la relevancia concedida al factor sexo en los informes EPAR que en los MPAR, pero con todo en el 16,42 % de los EPAR no se conoce el sexo de la población y en el 26,28 % de los EPAR que se determina que participaron mujeres se desconoce en que número o proporción participan. Además los resultados mejoran si sólo se tiene en cuenta los informes en los que se recogen ensayos clínicos de fase II y/o III.

5.3. Población de estudio en relación con el sexo

Respecto a la población de estudio, cuando ésta se encontraba descrita en el informe, se han observado grandes diferencias, desde poblaciones con adecuada distribución entre sexos en función de la prevalencia por sexo de la enfermedad, a poblaciones descompensadas con un número mayor de hombres que mujeres, a poblaciones exclusivamente de hombres, siendo en todos los casos informes de evaluación de medicamentos de patologías de ambos sexos.

Los medicamentos para los cuales la población de estudio es sólo hombres son en su mayoría medicamentos genéricos que presentan uno o varios ensayos de bioequivalencia. Se ha detectado por ejemplo que los estudios de bioequivalencia en la India siempre son sólo en hombres, ej. perindopril genérico DK/H/1053/002/DC y ropinirol DK/H/1209/007/DC y DK/H/1206/002/DC.

En algunos informes se expone que no se incluyen mujeres porque la Guía no hace incidencia que deben reclutarse pacientes de ambos sexos. En las guías para estudios de bioequivalencia se hace referencias a la selección de la población de estudio, que pueden ser sujetos de ambos sexos, si bien no exige expresamente la participación tanto de hombres como de mujeres:

- Guía de la EMA sobre de Bioequivalencia (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98) de año 2001 (EMA, 2001).

“

3.2.1 Selection of subjects

The subject population for bioequivalence studies should be selected with the aim to minimise variability and permit detection of differences between pharmaceutical products. Therefore, the studies should normally be performed with healthy volunteers. The inclusion/exclusion criteria should be clearly stated in the protocol.

Subjects could belong to either sex; however, the risk to women of childbearing potential should be considered on an individual basis.

In general, subjects should be between 18 - 55 years old and of weight within the normal range according to accepted normal values for the Body Mass Index. They should be screened for suitability by means of clinical laboratory tests, an extensive review of medical history, and a comprehensive medical examination. Depending on the drug's therapeutic class and safety profile special medical investigations may have to be carried out before, during and after the completion of the study. Subjects should preferably be non-smokers and without a history of alcohol or drug abuse. If moderate smokers are included (less than 10 cigarettes per day) they should be identified as such and the consequences for the study results should be discussed.

”

- Guía de la EMA sobre de Bioequivalencia (Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr) de año 2010 (EMA, 2010 e).

Ésta, además de la información de la anterior guía, introduce que los grupos de sujetos participantes deben ser comparables, entre otros, por el sexo de los mismos. Se expone a continuación el párrafo de la guía en relación: *“In parallel design studies, the treatment groups should be comparable in all known variables that may affect the pharmacokinetics of the active substance (e.g. age, body weight, sex, ethnic origin, smoking status, extensive/poor metabolic status). This is an essential pre-requisite to give validity to the results from such studies.”*

Este punto es un avance hacia la eliminación del supuesto sesgo de género existente en la investigación clínica.

- Guías de la OMS sobre de Bioequivalencia⁴³. Se expone que si el medicamento está destinado al uso en ambos sexos, sería conveniente que el promotor incluyera tanto a hombres y mujeres en el ensayo.

⁴³ Informe técnico de la OMS n° 48 de Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series n° 937). Ginebra 2006.

6.3.3 Selection of subjects

Pharmacokinetic bioequivalence studies should generally be performed with healthy volunteers. Clear criteria for inclusion and exclusion should be stated in the study protocol. If the pharmaceutical product is intended for use in both sexes, the sponsor may wish to include both males and females in the study. The risk to women will need to be considered on an individual basis, and if necessary, they should be warned of any possible dangers to the fetus if they should become pregnant. The investigators should ensure that female volunteers are not pregnant or likely to become pregnant during the study. Confirmation should be obtained by urine tests just before administration of the first and last doses of the product under study.

Generally subjects should be between the ages of 18 and 55 years, and their weight should be within the normal range according to accepted life tables. The subjects should have no history of alcohol or drug abuse problems and should preferably be non-smokers.

The volunteers should be screened for their suitability using standard laboratory tests, a medical history, and a physical examination. If necessary, special medical investigations may be carried out before and during studies depending on the pharmacology of the individual API being investigated, e.g. an electrocardiogram if the API has a cardiac effect. The ability of the volunteers to understand and comply with the study protocol has to be assessed. Subjects who are being or have previously been treated for any gastrointestinal problems, or convulsive, depressive or hepatic disorders, and in whom there is a risk of a recurrence during the study period, should be excluded.

If the aim of the bioequivalence study is to address specific questions (e.g. bioequivalence in a special population) the selection criteria should be adjusted accordingly.

”

Sería interesante que las guías de bioequivalencia exigieran expresamente el reclutamiento tanto de hombres como de mujeres para los medicamentos sobre los cuales no exista evidencia de que no hay diferencias entre sexos, por ejemplo por estudios del innovador.

En una olanzapina genérica, principio activo que es conocido que se ve influido por el sexo del sujeto, se lleva a cabo el ensayo de bioequivalencia sólo en hombres (ver Anexo 8.1, apartado 4.1.3., punto 3.1.7.). Puede ser que se esté buscando la homogeneidad de la muestra, para que la variabilidad no interfiera en el resultado del ensayo, pero esto no está especificado en el informe.

Los estudios de bioequivalencia de medicamentos cuyo principio activo es el ácido alendrónico (70mg), indicado exclusivamente en mujeres, se han llevado a cabo en hombres. Puede ser también en este caso que se esté buscando la homogeneidad de la muestra, para que la variabilidad no interfiera en el resultado del ensayo, así pues se estaría empleando a los hombres como “reactivo biológico” para un “bioensayo”.

Otro ejemplo de búsqueda de homogeneidad en la muestra podría ser el expuesto en el MPAR de simvastatina (Simvalip 80 mg®). Se describe en el informe que se realiza un primer estudio con hombres y mujeres y no resulta para los dos metabolitos, por lo cual se hace un segundo estudio para confirmar la bioequivalencia. El segundo estudio recluta un número mayor de sujetos, todos hombres (ver Anexo 8.1, apartado 4.1.3., punto 1.2.2.).

En los registros de isotretinoína analizados en los MPAR no se han reclutado mujeres para el ensayo de bioequivalencia. Esto puede deberse a que el efecto tóxico principal asociado a la isotretinoína es la teratogenicidad, que limita su uso en mujeres en edad fértil. La exposición

de la isotretinoína durante el embarazo se asocia con un riesgo elevado de malformaciones fetales y debido a este efecto teratogénico no se habrían reclutado mujeres. De igual modo, del EPAR de talidomida conocemos que no se ha reclutado mujeres en algunos de los ensayos, concretamente los de población joven.

No es únicamente en los ensayos de bioequivalencia que la población participante es sólo hombres, ya que por ejemplo los ensayos terapéuticos de un salmeterol genérico se llevaron a cabo sólo en hombres (ver Anexo 8.1, apartado 4.1.3., punto 3.2.2.). Se han expuesto otros medicamentos no genéricos, que también se han ensayado sólo en hombres, en el apartado 4 de resultados.

Existen informes en los cuales se indica expresamente que se ha verificado la población de estudio, por ejemplo un informe MPAR sobre un citalopram genérico: “*BE was a two-way, single-dose, randomized crossover study. The number trial subjects (healthy male volunteers) and their age distribution were specified.*” (ver Anexo 8.1, apartado 4.1.3., punto 3.1.10.); y sin embargo no se hace referencia al hecho de que la población de estudio es sólo hombres.

Asimismo, en la investigación llevada a cabo, se encuentran casos en los que se recluta a hombres y mujeres para los ensayos clínicos, si bien el número de mujeres es muy reducido. Sólo en uno de los casos se ha tratado de obtener información adicional sobre mujeres tras la comercialización del medicamento, en el EPAR de febuxostat (Adenuric®, procedimiento EMEA/H/C/777, autorizado en año 2008, tratamiento de hiperuricemia crónica). Se detalla en el EPAR de febuxostat que “*Since so few female subjects were included in the pivotal studies, the Applicant has committed to further analyse postmarketing safety data with respect to gender in coming PSURs (see FUMs).*”.

Sería lógico, igual que en caso de febuxostat, que existieran compromisos por parte del solicitante de la autorización del medicamento o FUM en todos los casos que no se hubiera estudiado suficiente una de las poblaciones.

También sobre la población de estudio, nos ha llamado la atención que en algunos casos se describe la población en número por etnia y no así por sexo. Por ejemplo en el informe de risedronato (medicamento fundamentalmente empleado en tratamiento de patología ósea en mujer postmenopáusica) se expone que “*109 healthy male and female subjects (102 Caucasian, 1 Asian, 5 Black and 1 other; 18-55 years)*”, si bien en el informe también se establece que “*The bioavailability following oral administration is similar in men and women.*”. En esta línea encontramos el estudio de EMA “*Clinical trials submitted in marketing authorisation applications to the EMEA: Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator site*”, que recoge el número de pacientes incluidos en los ensayos clínicos por regiones, sin indicar el sexo de los sujetos (EMA, 2010 b). Puede que no se conozca el dato y por eso no se exponga en el estudio o que a los autores esa información les haya parecido irrelevante.

5.4. Valoración de las diferencias de sexo de acuerdo con los informes

A pesar de que en un porcentaje alto de los informes se determina que participan mujeres en los ensayos clínicos, lo cierto es que los porcentajes de resultados desagregados por sexo y valoración de los mismos son bastante bajos.

Por esa razón el apartado siguiente, 5.5., se refieren sólo a unos pocos informes que son los que mencionan en los resultados algunas posibles diferencias de sexo.

5.5. Algunas posibles diferencias de sexo de acuerdo con los informes

Merecen ser discutidas las diferencias en función del sexo en resultados de eficacia, seguridad y farmacocinética, que hemos encontrado en los informes analizados en la investigación. Son más frecuentes las referencias a diferencias entre sexos en los EPAR que en los MPAR, dado que los resultados desagregados en función del sexo y la valoración de los mismos es más probable encontrarlos en un EPAR que en un MPAR, 3,65 % frente a 1,27 % y 50,00 % frente a 2,12 %. En concreto, los hallazgos de diferencias son 49 en los EPAR frente a 10 en los MPAR.

La mayor parte de las diferencias se describen en los EPAR en los apartados de seguridad (22 casos) y farmacocinética (23 casos), resultando a su vez en la mayor parte de los casos en mayor de frecuencia de acontecimientos adversos en mujeres, y de una mayor exposición al fármaco en mujeres. Se informa explícitamente en 15 de los 22 casos – un 68,18 %- una mayor frecuencia de acontecimientos adversos en mujeres y en 14 de los 23 casos – un 60,87 %- una mayor exposición al fármaco en mujeres. Además en ciertos casos no se especifica que sexo es el que se ve más afectado por más frecuencia de acontecimientos adversos (en el 18,18 % no se especifica) o mayor concentración de medicamento en sangre (en el 26,07 % no se especifica). De nuevo los informes resultan poco clarificadores en cuanto a las diferencias en función del sexo.

Se ha observado sobre las diferencias halladas, que se han tratado de diferente manera por los evaluadores. Por ejemplo, los medicamentos con principio activo sertralina vistos en los MPAR tienen una tasa de respuesta menor en hombres que en mujeres para una de las indicaciones terapéuticas. Como es de esperar, esta diferencia de género que se observó en la investigación clínica, se informa en ficha técnica del medicamento (ver Anexo 8.1, apartado 4.1.3., punto 1.2.4.).

El medicamento Resolor® (prucaloprida) se autoriza exclusivamente para mujeres, porque según su informe EPAR los datos en hombres eran insuficientes. Entre otros, en este medicamento la población de estudio no representaba a población diana (menos hombres), se autoriza sólo en mujeres, no siendo así en el caso contrario, pues medicamentos sólo ensayados en hombres o en una mayoría de hombres frente a pocas mujeres, se autorizan para el tratamiento tanto de hombre como de mujeres.

En el informe del medicamento peginterferon alfa-2a (Pegasys®) se expone que por baja representación de mujeres, los resultados deben ser interpretados con cautela: *“However, because of the smaller proportion of women (approximately 20%, 163 women) in the study compared with men (approximately 80%, 697 men), comparison of the efficacy results in women and men should be interpreted with caution.”*

En otros ejemplos, existe una representación baja de mujeres y no hay comentario ni medida al respecto: lopinavir / ritonavir (Kaletra®) en ensayos clínicos en adultos hombre 80 %, mujeres 20 % y hombres 90 %, mujeres 10 %; etravirina (Intelence®) n (%) hombres 547 (92.6) 527 (86.1), mujeres 44 (7.4) 85 (13.9); ranolazina (Ranexa®) sólo 23 % de mujeres; febuxostat (Adenuric®) el ratio hombre / mujer es 17,1:1.

Es un caso similar a la prulocaprida es la lubiprostona (Amitiza®), que la FDA ha autorizado para el tratamiento del estreñimiento crónico en adultos (hombres y mujeres) y para el estreñimiento con síndrome de colón irritable sólo en mujeres (FDA, 2008). En la EMA, a fecha 1 de diciembre de 2011, se encuentra aún en evaluación.

5.5.1. En relación con la eficacia

Dos de los informes MPAR analizados presentan diferencias de género en cuanto a resultados de eficacia. Es discutible la eficacia en uno de los dos sexos para cada uno de los dos medicamentos y la forma de resolver ha sido muy distinta en cada caso. En el primero, cilostazol (Pletal®), indica el informe que ninguna de las dosis dio resultados de eficacia sobre placebo en las mujeres. La diferencia no es comentada a continuación por el evaluador, ni se conoce si hubo un estudio posterior de la diferencia por sexo. La población de estudio en los ensayos presentados en algunos casos fue sólo hombres y cuando participaron mujeres fue en menor proporción que hombres. En la ficha técnica tampoco se recoge el hallazgo. En el segundo caso, sertralina, que hemos comentado en el apartado anterior, el informe expone que no se demostró eficacia en hombres con trastorno por estrés postraumático y esto así se recoge después en la ficha técnica del medicamento. Se sugiere por el evaluador en este segundo caso la realización de otro ensayo y que no se trate a hombres mientras no se tenga evidencia de beneficio terapéutico. (Ver Anexo 8.1, apartado 4.1.3., puntos 1.2.2. y 1.2.3.).

De los EPAR analizados son cuatro los exponen diferencias de género en cuanto a resultados de eficacia. En el EPAR de peginterferon alfa-2a (Pegasys®) se hallan diferencias en función del sexo en monoterapia respecto a terapia combinada, y a su vez en ocasiones se expone que por baja representación de mujeres, los resultados deben ser interpretados con cautela. En el EPAR de capsaicina (Qutenza®), se señala respecto al género que las reducciones de dolor fueron mayores en mujeres y en jóvenes, no existiendo en el perfil seguridad del medicamento relación con el género, y no aporta información farmacocinética por sexo ni explicación mayor de análisis de la diferencia. En el EPAR de Inmunoglobulina humana normal (IgIV) (Privigen®), respecto el objetivo primario de eficacia el recuento de plaquetas fue mayor en hombres que en mujeres, lo que dice es un hallazgo casual, y no se aporta ninguna otra información de género. En el EPAR ranolazina (Ranexa®), se recogen los resultados desagregados por sexo y sobre las diferencias de eficacia en mujeres señala que no tienen significación ni relevancia clínica. Para la misma concentración de fármaco en sangre, la mejoría en la prueba de esfuerzo es menor en mujeres. (Ver Anexo 8.2, apartado 4.2.3., puntos 1.1.12, 1.2.1., 1.2.2. y 1.2.3.).

5.5.2. En relación con la seguridad

Las diferencias de género en cuanto a resultados de seguridad que resultan en los EPAR son en 15 de los 22 casos AA más frecuentes en mujeres. Hay 2 casos en los que la frecuencia varía por AA y sexo, en 4 no se conoce por lo expuesto en el informe, y en 1 caso la diferencia resulta en que ocurre un AA con más frecuencia en hombres. Se ha observado que si resultan los AA en mayor proporción en unos de los dos sexos, en la mayor parte de las ocasiones recae sobre las mujeres, como se ha expuesto anteriormente.

Tan solo se ha dado justificación en 6 de los informes a las diferencias de género en cuanto a resultados de seguridad, siendo las posibles explicaciones: menor aclaramiento o mayor exposición al fármaco, es decir, que las mujeres estuvieran sobredosificadas, diferencias de peso que por menor peso en la mujer estuviera sobreexpuesta, diferentes hábitos de notificación. De hecho, una parte importante, 10 de los 23 casos que señalan diferencias de género en farmacocinética también señalan diferencias de género en resultados de seguridad del medicamento.

En el EPAR de doripenem (Doribax®) se indica que la cefalea como AA ha sido más frecuente en mujeres y se explica el posible motivo de la diferencia de género hallada. *“Total AEs mapped to the central nervous system (CNS) suggested no major difference between doripenem and comparators; headache was an exception and was seen more often in patients treated with doripenem (especially in those receiving 1-hour infusions) than with comparator agents. However, in the phase I studies the frequency of headache in subjects treated with*

placebo and doripenem was similar. Headache was also more common in women than in men but this might be related to the reporting habits rather than to real gender effect of doripenem.” (Subrayado añadido). La justificación tiene poco sentido, siendo que en los ensayos clínicos doble ciego y controlados evitarían un sesgo de este tipo, en caso de existir.

En el EPAR de epoetina theta (Biopoin®) se expone que hubo más AA en mujeres, no mostrando el solicitante los datos ni tampoco se encuentra evidencia de que el evaluador se los solicitara. Igualmente en el EPAR de talidomida (Talidonida Celgene®) se hace una referencia al género en cuanto a AA, esta vez dice que no hubo diferencias, y el evaluador lo recoge así en el informe además de especificar que los datos no estuvieron disponibles para la evaluación.

5.5.3. En relación con la farmacocinética

En diferencias de farmacocinética, en algunos casos se da una explicación a la diferencia hallada (diferente peso –6 de 23 casos-, 1 diferente actividad enzimática, 1 menor aclaramiento, 1 alta variabilidad), en otros se valora en conjunto con el resto de resultados para opinar sobre la importancia (si es necesario un ajuste de dosis) y por último en otros no se valora el hallazgo. En cambio, sobre la justificación de la diferencia peso, en el EPAR de icatibant (Firazyr®) las diferencias en función del sexo en farmacocinética dice el evaluador que la diferencia de peso no puede explicarla (ver Anexo 8.2, apartado 4.2.3., punto 1.4.15.).

En 14 de los 23 los casos, que se describen diferencias entre sexos en la farmacocinética, ésta es una mayor concentración en mujeres del fármaco en sangre.

5.5.4. Justificaciones propuestas en los informes para explicar las diferencias halladas

A las diferencias en función del sexo encontradas en los informes, en general, el evaluador no les da una explicación ni hace un análisis en mayor profundidad. Son una excepción, el EPAR de acetato de eslicarbazepina (Zebinix®) que se lleva a cabo un análisis estadístico para averiguar la relevancia de la diferencia de género en los resultados farmacocinéticos, y el EPAR de rivaroxaban (Xarelto®), en el que se explica que para mayor información sobre la diferencia de género en resultados de eficacia se llevaron a cabo análisis estadísticos. No obstante, en este último se expone en el informe que “*The test for interaction of treatment with gender was not statistically significant*” y no se indica que se haya hecho nada más al respecto.

La diferente frecuencia de aparición de acontecimientos adversos o la mayor concentración de fármaco en sangre tiende a justificarse por los evaluadores por un menor peso en las mujeres, pero no se muestra prueba de que exista la correlación. Otras posibles justificaciones observadas en los informes son: menor aclaramiento, mayor exposición, diferente actividad enzimática, hábitos de notificación, alta variabilidad.

5.6. Consideraciones generales. Recomendaciones.

A pesar del claro avance en las dos últimas décadas, en la disponibilidad pública de los informes en los que se basa la autorización de comercialización de medicamentos, especialmente los EPAR, la situación en cuanto al estudio del factor sexo todavía requiere mejoras.

El informe de evaluación es un documento clave del proceso de registro de un nuevo medicamento, ya que en él se exponen los motivos que han llevado a la decisión final del evaluador/es. Contiene la información fundamental sobre calidad, eficacia, seguridad y el balance beneficio/ riesgo del nuevo medicamento. Así pues, los informes de evaluación son de gran interés sanitario así como para la comunidad científica, para todos los agentes involucrados en el registro de medicamentos, incluso para el público en general, por lo que deberían estar disponibles todos ellos.

Como resumen general, a partir de los informes de evaluación públicamente disponibles sobre los nuevos medicamentos autorizados, no es posible asegurar si existe sesgo de género en la evidencia utilizada para justificar la aprobación. No se puede excluir que exista y hasta parecería probable, aunque es imposible de cuantificar dado que apenas se presta atención al género en los citados informes, a pesar tanto de los requerimientos legales como de las directrices de las agencias evaluadoras y de la importancia que se le concede en la literatura científica. Sería importante confirmar que no existe este sesgo para asegurar la salud de las mujeres y un eficaz tratamiento de sus patologías.

En este sentido es lógico hacer las siguientes recomendaciones:

- Exigir el cumplimiento de la normativa a las agencias evaluadoras en cuanto a publicación de la totalidad los informes de evaluación de medicamentos.
- Hacer constar en que grupos de población se han realizado los ensayos clínicos en el informe de evaluación del medicamento.
- Establecer un perfil de edad/sexo de distribución de la enfermedad para que se investigue el medicamento para el registro.
- Exigir en determinados grupos de medicamentos, que ya se conozca que existen diferencias en función del sexo unos porcentajes mínimos de representación de mujeres y de hombres, y en número suficiente para poder sacar conclusiones.
- Solicitar estudios exploratorios sobre el efecto del sexo en la población de estudio para el dossier de registro (*exploratory analysis concerning a gender effect*).

Esto ayudaría a establecer si el desarrollo de los nuevos medicamentos se ajusta a diseños de investigación razonables para evaluar adecuadamente la influencia del sexo de la población.

Nuestras consideraciones están en la misma línea que las propuestas de otros autores. La Sociedad Española de Cardiología expone que resulta imprescindible la investigación dirigida de forma específica a las mujeres, ya sea con una amplia inclusión en los estudios o con la elaboración de algunos realizados de forma exclusiva en la población femenina (SEC, 2008).

El Observatorio de Salud de la Mujer analiza también este problema: “*La formulación de hipótesis de investigación es un elemento muy importante para la mayoría de los estudios cuantitativos, como es el caso de los ensayos clínicos. A este respecto, mostramos una tabla que presenta malas y buenas prácticas relacionadas con el enfoque de género en la formulación de hipótesis de investigación.*” (García Calvente MM y col, 2010). En el cuadro siguiente se establecen buenas y malas prácticas en la formulación de hipótesis de investigación en ensayos clínicos y a continuación se hacen dos recomendaciones:

“

MALAS PRÁCTICAS	BUENAS PRÁCTICAS
<ul style="list-style-type: none">■ Referir las hipótesis a un sexo cuando se pretenden generalizar los resultados a ambos.■ No tener en cuenta las diferencias entre los sexos en su respuesta a los fármacos de experimentación.■ No atender a la heterogeneidad de mujeres y de hombres (fundamentalmente según edad).■ Omitir entre las hipótesis de investigación variables de carácter social, económico o cultural.	<ul style="list-style-type: none">■ Incluir hipótesis que atiendan a posibles diferencias y similitudes entre mujeres y hombres.■ Si las hipótesis se refieren a un solo sexo, indicar claramente y justificar la decisión. Y en todo caso, generalizar al sexo incluido en las hipótesis.■ Incluir hipótesis que atiendan la diversidad de situaciones y experiencias de mujeres y hombres.■ Atender a la posible influencia de factores sociales, económicos y culturales.

”

“

RECOMENDACIÓN 22

Describir de forma clara y factible los objetivos, organizándolos, según proceda, en: a) objetivos específicos para cada sexo en orden a clarificar problemas o necesidades específicas de salud o de atención en la temática tratada; b) objetivos conjuntos para abordar diferencias (o similitudes) y desigualdades de género en relación al problema a investigar.

RECOMENDACIÓN 23

Situar el objetivo de investigación en tiempos y espacios. No perder de vista que el género es una relación social, una construcción simbólica y un proceso de identidad que va cambiando y adquiriendo significación en contextos sociales e históricos concretos.

”

Figuras 14, 15 y 16. Fuente: García Calvente MM, Jiménez Rodrigo ML, Martínez Morante E. Guía para incorporar la perspectiva de género a la investigación en salud. EASP. 2010. (Figura 14: información adaptada del NIH, 1999, 2002 y 2003). Disponible en: Observatorio de Salud de la Mujer del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

El estudio de subgrupos es algo, que según los documentos guía de la EMA, debe estar predefinido en el protocolo del ensayo clínico y ser parte de del plan estadístico establecido (EMA, 2002; Torres F y col, 2005).

Así como las recomendaciones hechas desde la European Society of Cardiology (ESC) (Stramba Badiale M y Priori SG, 2006) que pensamos son aplicables a las demás áreas terapéuticas.

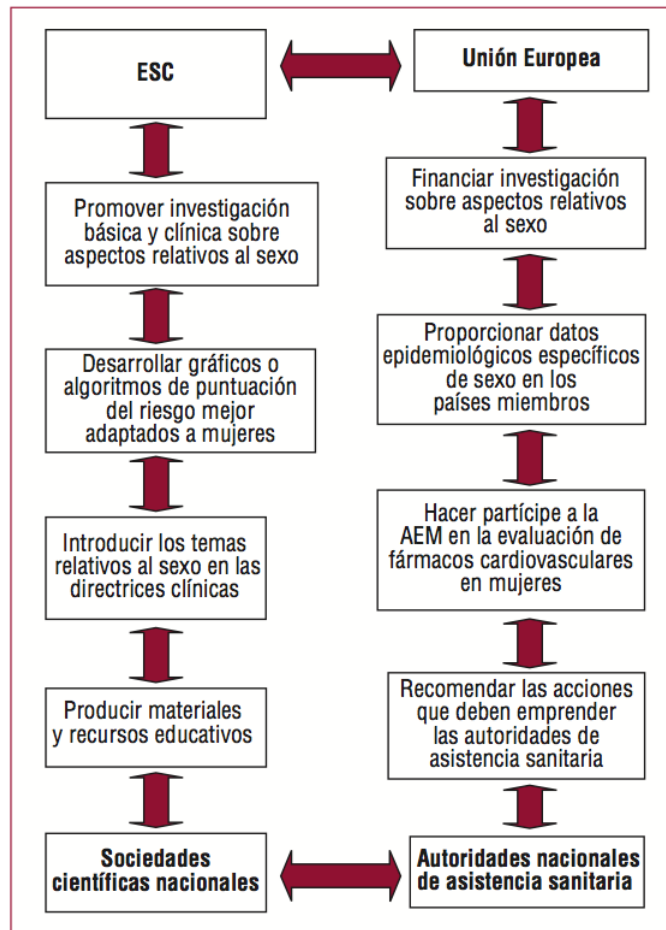
La ESC ha promovido el programa «Women at Heart» con el objetivo de organizar iniciativas dirigidas a potenciar la investigación y la educación en el campo de las enfermedades cardiovasculares en la mujer. Se pretende mejorar la estratificación del riesgo, el diagnóstico y el tratamiento desde una perspectiva del sexo, y aumentar la representación de las mujeres en los ensayos clínicos (Stramba Badiale M y Priori SG, 2006).

Conocida la falta de información, se recomienda que, partiendo de preguntas específicas, se diseñen ensayos clínicos que sólo incluyan a pacientes de sexo femenino o bien ensayos clínicos que incorporen una proporción significativa de mujeres que permita realizar un análisis preespecificado por sexos (Stramba Badiale M y Priori SG, 2006).

Deben emprenderse actividades sinérgicas en el ámbito europeo con el apoyo de las sociedades científicas nacionales, las instituciones europeas, las autoridades nacionales de

asistencia sanitaria, las asociaciones de pacientes y las fundaciones (Stramba Badiale M y Priori SG, 2006). Figura 17.

“



”

Figura 17: Descripción de actividades sinérgicas que deben implementarse en el ámbito europeo y en las que participa la ESC, Unión Europea, las sociedades científicas y autoridades de asistencia sanitaria nacionales, y la EMA. Fuente: Revista Española de Cardiología (Stramba Badiale M y Priori S, 2006; Stramba Badiale M y col, 2006).

Las recomendaciones que ahí se hacen debieran ser recogidas por las autoridades reguladoras europeas, tanto UE como nacionales, y en las ICH.

6. CONCLUSIONES

Se han analizado informes públicos de evaluación de nuevos medicamentos para patologías de ambos sexos en relación con posibles diferencias relacionadas con el sexo de la población estudiada. El material de estudio han sido los informes públicos de evaluación, MPAR y EPAR, resultantes de los procedimientos de registro de medicamentos en la Unión Europea. Las variables estudiadas han sido: participación de mujeres, valoración de población de estudio, resultados desagregados por sexo y valoración de resultados desagregados por sexo. También se describen las diferencias relacionadas con el sexo que se mencionan en los informes y se tabulan éstas en función de si eran de farmacocinética o de seguridad. Hemos llegado a las siguientes conclusiones:

1. La disponibilidad y calidad de los informes generados en la evaluación es variable y está relacionada con el tipo de procedimiento de registro. Mientras que en el procedimiento centralizado están disponibles el 100 % de los informes (llamados EPAR), en los registros europeos descentralizados (procedimientos de reconocimiento mutuo y/o descentralizado) sólo están publicados un 17,31 % de los mismos (llamados en este caso MPAR). Esto puede relacionarse con la naturaleza de los productos que sigue cada procedimiento, en general más innovadores en el procedimiento centralizado. Asimismo los EPAR son más consistentes en cuanto a formato, que los MPAR.
2. Dada la baja disponibilidad de los MPAR, la representatividad de los informes analizados, en cuanto al proceso de evaluación, puede ser insuficiente. Con todo, en los informes disponibles puede deducirse que la atención prestada al sexo de la población de estudio es menor que en los EPAR. Incluso cuando la comparación se restringe a los MPAR con ensayos de fase II y/o III (es decir, los de eficacia y/o seguridad), las diferencias siguen siendo significativamente mejores para los EPAR, tanto en participación de mujeres, como en valoración de la población de estudio, o en valoración de resultados desagregados por sexo.
3. A pesar de la presumible mayor disponibilidad de informes MPAR en el periodo 2008-09 (difícil de objetivar a partir de los datos públicos), no se observan diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas en los informes respecto al periodo anterior.
4. En cambio, la representatividad de los informes EPAR es máxima, puesto que todos los EPAR se publican. Los EPAR podrían considerarse el mejor “escenario posible”. A través de los EPAR estudiados podemos saber que en un 78,47 % de los registros centralizados hubo mujeres en la población participante en los ensayos clínicos presentados para el registro. La proporción ha aumentado a finales de la pasada década con respecto a la primera parte.
5. Sin embargo sólo en el 17,88 % de los EPAR se valora explícitamente la población de estudio en función del sexo en cuanto a si es adecuada, habiendo un pequeño aumento significativo en el periodo 2008-09. Sólo en el 3,65 % de los EPAR se presentan los resultados desagregados por sexo. A pesar de la escasa pormenorización, el 50 % de los EPAR expresa alguna valoración de los resultados con referencia al sexo de los sujetos participantes en los ensayos.
6. Cuando se consideran específicamente los resultados de los ensayos clínicos de fase II y/o III en los EPAR, también se observa que existe más información en el periodo 2008-09 que en el periodo 2001-02 en todas las variables analizadas, a excepción de la variable resultados desagregados por sexo. A su vez en los EPAR del periodo 2008-09, se señala más información de los ensayos clínicos de fase II y/o III que sobre los

ensayos clínicos fase I en todas las variables, a excepción de la variable resultados desagregados por sexo.

7. Cuando se señalan diferencias de género en los informes, la mayoría de las veces corresponden a los apartados de seguridad y de farmacocinética. En los EPAR, las diferencias de seguridad no son comentadas ni justificadas en un 60,87 %, y las de farmacocinética no lo son en un 71,43 %. Cuando se expone que sexo por acontecimientos adversos, en el 83,33 % de los casos es mujeres. Cuando se señala el sexo en diferencias en farmacocinética, en un 82,35 % consiste en una mayor exposición al fármaco en mujeres. Globalmente considerados, teniendo en cuenta lo anterior, puede afirmarse que los informes públicos de evaluación de medicamentos para el registro resultan poco clarificadores en cuanto a la importancia concedida al género.
8. Por todo ello, aunque no se puede asegurar la existencia de un sesgo de género en la evidencia utilizada para la evaluación de medicamentos, de ningún modo puede excluirse.
9. Como conclusión final debemos insistir en recomendar que se preste más atención al factor sexo en los informes públicos de evaluación de medicamentos para el registro. No solo con el fin de asegurar la necesaria transparencia sino también para garantizar que el factor sexo ha sido tenido adecuadamente en cuenta. La situación mejoraría, si simplemente se cumplieran los requerimientos legales y se siguieran las guías científicas y de trabajo elaboradas por las propias instituciones reguladoras.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa “CILOSTAZOL (EKISTOL®, PLETAL®): reacciones adversas cardiovasculares. Inicio en Europa de la reevaluación de la relación beneficio-riesgo.”. 25 de mayo de 2011. [consultado 25-09-2011] Disponible en web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_09-2011.htm
- AEMPS. Nota informativa “Publicación del Registro Europeo de Ensayos Clínicos”. 22 de marzo de 2011. [consultado 25-09-2011] Disponible en web: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/invClinica/2011/NI-MUH_05-2011_reg-Euro-EnsayosClinicos.htm
- AEMPS. *Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España*. 22 de junio de 2010.
- AEMPS. Memoria de Actividades de la AEMPS año 2009. Mayo de 2010.
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA). *European Medicines Agency post-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure*. EMEA-H-19984/03 Rev 20. Septiembre 2011.
- Agencia Europea de Medicamentos. *European Medicines Agency launches strategy on medicines for older people*. EMA/CHMP/137793/2011. 17 de febrero de 2011.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Work programme 2011*. 6 de diciembre de 2010.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Clinical trials submitted in marketing authorisation applications to the EMEA: Overview of patient recruitment and the geographical location of investigator site*. Doc. Ref. EMEA/INS/GCP/58632/2009. 5 de noviembre de 2010.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Concept paper on the need for a Guideline on the use of Subgroup Analyses in Randomised Controlled Trials*. EMA/CHMP/EWP/117211/2010. 22 de abril de 2010.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence*. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. 18 de febrero de 2010.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Guideline on the investigation of bioequivalence*. CPMP/EWP/QWP/1401/98 REV. 1. 20 de enero de 2010.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Concept Paper on the need for a Guideline on the clinical investigation of medicinal products intended for treatment of Systemic and Cutaneous Lupus Erythematosus*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/604040/2009. 19 de noviembre de 2009.
- Agencia Europea de Medicamentos. *The EMEA transparency policy draft for public consultation*. Doc. Ref. EMEA/232037/2009 – rev. 19 de junio de 2009.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertensión*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. 18 de diciembre de 2008.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Survey 2006 on the performance of EMEA scientific procedures for medicinal products for human use*. EMEA/489472/2006. Marzo 2007.

- Agencia Europea de Medicamentos. *Reflection paper on gender differences in cardiovascular diseases*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/498145/2006. 14 de diciembre de 2006.
- Agencia Europea de Medicamentos. Directriz EMEA/CHMP/3916/2005-ICH - *Gender considerations in the Conduct of Clinical Trials*. 5 de junio de 2005.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome*. CPMP/EWP/785/97. 19 de marzo de 2003.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Points to consider on multiplicity issues in clinical trials*. CPMP/EWP/908/99. 19 de septiembre de 2002.
- Agencia Europea de Medicamentos. *Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence*. CPMP/EWP/QWP/1401/98. 26 de julio de 2001.
- Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 59a Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. [consultado 05-06-2011] Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
- Arenera Mendoza M; Cilveti-Sanchez U; Idopie Tomas A; y col. *Influencia del género en investigación clínica*. Farm Hosp 2004; 28 (6):440-444.
- Artazcoz A. *Las desigualdades de género en salud en la agenda de salud pública*. Gac Sanit 2004; 18(Supl 2):1-2.
- Bartlett C; Doyal L; Ebrahim S; y col. *The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials*. NHS R&D HTA Programme. Health Technology Assessment 2005; Vol. 9: no. 98.
- Bisilliat J. *Introducing the gender perspective in national essential drug programmes. Department of Essential Drugs and Medicines Policy*. Organización Mundial de la Salud. Febrero 2001.
- Borrel C, Artazcoz A. *Las desigualdades de género en salud: retos para el futuro*. Rev Esp Salud Pública 2008; 82: 245-249.
- Castaño-López E; Plazaola-Castaño J; Bolívar-Muñoz J; y col. *Publicaciones sobre mujeres, salud y género en España (1990-2005)*. Rev Esp Salud Pública 2006; 80: 705-716.
- Chilet Rosell E; Ruiz Cantero MT; Laguna-Goya N; y col. *Recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de género en los ensayos clínicos de fármacos en España*. Med Clin (Barc). 2010;135(3):130–134.
- Colomer Revuelta C. *El sexo de los indicadores y el género de las desigualdades*. Rev Esp Salud Pública 2007; 81: 91-93.
- Comisión Europea. *Evaluation of the European Medicines Agency – Final report – January 2010*. 19 enero 2010.
- Comisión Europea. *Informe final de investigación sectorial sobre el sector farmacéutico*. 2009. Disponible en web: <http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/index.html>
- Comisión Europea. *Notice to Applicants. Volume 2A, Procedures for marketing authorization. Chapter 4, Centralised procedure*. Abril 2006. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm
- Conferencias Internacionales de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH). *Sex-related considerations in the conduct of clinical trials*. Junio 2009. Disponible en web: <http://www.ich.org/products/consideration-documents.html>

- Conferencias Internacionales de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano. Directriz armonizada tripartito ICH, Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs, E12. 2 marzo 2000.
- Conferencias Internacionales de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH). Directriz armonizada tripartito ICH, *General Considerations for Clinical Trials, Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials, E8*. Current Step 4 versión. 17 Julio 1997.
- Conferencias Internacionales de Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH). Directriz armonizada tripartito ICH, *Structure and Content of Clinical Study Reports, Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports, E3*. Current Step 4 versión. 30 Noviembre 1995.
- CORDIS: Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo. La representación insuficiente de las mujeres en ensayos clínicos perjudica su atención sanitaria. [citado el: 2007-03-08]. Disponible en web: http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=ES_NEWS&ACTION=D&DOC=33&CAT=NEWS&QUERY=1190016248372&RCN=27270
- Cosín Aguilar J; Hernández Martínez A. *Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca*. 2001. Rev Esp Cardiol 2001; 54 [Supl 1]: 22-31.
- España. Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres. *Boletín Oficial del Estado*, 23 de marzo de 2007, núm 71, p. 12611-12645.
- España. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, 27 de julio de 2006 núm 178, p. 28122-28165.
- España. Real Decreto 275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto. *Boletín Oficial del Estado*, 23 de septiembre de 2011, núm 229, p. 100613-100652.
- España. Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de noviembre de 2007, núm 267, p. 45652-45698.
- España. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. *Boletín Oficial del Estado*, 7 de febrero de 2004, núm 33, p. 5429-5443.
- España. Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se prueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento. (Derogado por Real Decreto 275/2011, de 16 de septiembre). *Boletín Oficial del Estado*, 31 de marzo de 1999, núm 71, p. 12427-12438.
- España. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. *Boletín Oficial del Estado*, 20 de octubre de 1999, núm 251, p. 36825-36830.
- Food and Drug Administration (FDA). Nota de prensa “FDA Approves Amitiza for IBS-C. Only drug available in United States for irritable bowel syndrome with constipation”. 9 de abril de 2008. [consultado 01-12-2011]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116889.htm>
- Food and Drug Administration (FDA). *Women's Participation in Clinical Trials and Gender-Related Labeling: A Review of New Molecular Entities Approved 1995-1999*. 2001. Disponible en: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ParticipatinginClinicalTrials/ucm197788.htm>

- Food and Drug Administration (FDA). *Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs*. FDA. 1993.
- García Arieta A; Hernández García C; Avendaño Solá C. *Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos*. Inf Ter Sist Nac Salud 2010; 34; 71-82.
- García Calvente MM. *Políticas de investigación en salud. Guía de recomendaciones para la incorporación de la perspectiva de género*. EASP. ca 2006. Disponible en: Observatorio de Salud de la Mujer del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/e02_t01_Investigacion.htm
- García Calvente MM; Jiménez Rodrigo ML; Martínez Morante E. *Guía para incorporar la perspectiva de género a la investigación en salud*. EASP. 2010. Disponible en: Observatorio de Salud de la Mujer del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.
- García Martín M; Pérez Martín X; Camiña Moncayo C; y col. *Estudio prospectivo de los patrones de participación de pacientes en ensayos clínicos en cáncer*. Med Clin (Barc). 2009. doi:10.1016/j.medcli.2009.01.025.
- García-Sánchez I. *Diferencias de género en el VIH/sida*. Gac Sanit 2004;18(Supl 2):47-54.
- Grant K. *Gender-based Analysis: Beyond the Red Queen Syndrome*. Centres of Excellence for Women's Health Research bulletin, 2002, 2 (3): 16-19.
- Harris DJ; Douglas PS. *Enrollment of women in cardiovascular clinical trials funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute*. N Engl J Med. 2000 Aug 17;343(7):475-80.
- Kim ESH; Carrigan TP; Menon V. *Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion*. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 52:672–673. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.025 PMID:18702973
- Laguna-Goya N; Serrano MA y Gómez-Chacón C. *Revisión de la legislación sobre la investigación clínica en el Sistema Nacional de Salud y los Servicios de Farmacia de Hospitalaria*. Farm Hosp 2009; 33(05):281-4
- Laguna Goya N; de Andrés Rodríguez-Trelles F. *Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios 2007*. Rev Esp Salud Pública. 2008; 82:343-50.
- Laguna Goya N; Blázquez-Pérez A y Pozo-Hernández C. *Legislación sobre autorización de genéricos*. Farm Hosp 2006; 30 (6):379-384.
- Lippman A. *The Inclusion of Women in Clinical Trials: Are We Asking the Right Questions?*. Canada Women and Health Protection. Marzo 2006.
- Martinez Benlloch I. *Actualización de conceptos en perspectiva de género y salud*. Universidad de Valencia. Disponible en: Programa de Formación de Formadores/as en Perspectiva de Género en Salud, modulo 2. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2005.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. *Listado con los apartados mínimos e imprescindibles que deben ser evaluados por los Comités Éticos*. Documentos técnicos, difundidos como propuesta, en materia de evaluación de ensayos clínicos por los CEIC. ca 2007. Disponible en: Centro Coordinador de CEIC del Ministerio de Sanidad, <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/ceic/documentosTec.htm>
- Mittelstrass K; Ried JS; Yu Z; y col. *Discovery of Sexual Dimorphisms in Metabolic and Genetic Biomarkers*. PLoS Genet. 2011 Aug; 7(8): e1002215. doi:10.1371/journal.pgen.1002215. Publicado en web: agosto de 2011.
- Müller M; Vamvakas S; Rietschel M; y col. *Are women appropriately represented and assessed in clinical trials submitted for marketing authorization? A review of the*

- database of the European Medicines Agency*. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007;45(9):477-84.
- Murga N; Pedreira M; Mazón P. *Temas de actualidad en cardiología clínica y extrahospitalaria. Un nuevo proyecto: enfermedad cardiovascular en la mujer*. Rev Esp Cardiol. 2006;59(Supl 1):99-104.
- National Institutes of Health (NIH). *NIH Guidelines on the inclusion of women and minorities as subjects in clinical research*. octubre 2001. Disponible en web: http://grants.nih.gov/grants/funding/women_min/outreach_qa.htm
- Organización Mundial de la Salud (OMS). *Women and Health, today's evidence tomorrow's agenda*. Geneva: World Health Organization; 2009. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563857_eng.pdf
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe técnico de la OMS n° 48 de Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series n° 937). Ginebra 2006. Disponible en web: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/info_for_applicants_BE_guidelines.htm
- Plan Nacional sobre el sida /GESIDA. Borrador Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida /GESIDA sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH. 24/10/2011. Consultado 01/11/2011. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/dcconsensos.asp?apnv0=pcientifica&>
- Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA). 2011. Informe “*Medicines in Development for Women*”. Disponible en web: <http://www.phrma.org/research/medicines-development-women>
- Red de Jefes de Agencias (HMA). *CMD(h) Best Practice Guide for the Public Assessment Report in the Decentralised and Mutual Recognition procedures*. 2006. Disponible en web: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/01_General_Info/2006_01_BPG_PAR_MRP_DCP.pdf
- Ruiz-Cantero MT; Verdú-Delgado M. *Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico*. Gac Sanit 2004; 18 (Supl 1):118-25.
- Sanitaria 2000 S.L. Informe de la Patronal estadounidense PhRMA. 2011 mayo 30; (6). [consultado 05-06-2011]. Disponible en web: <http://farmaciahospitalaria.publicacionmedica.com/noticia/mas-de-850-medicamentos-en-desarrollo-para-enfermedades-que-afectan-en-mayor-medida-a-las-mujeres>
- San Miguel MT; Vargas E. *Drug evaluation and approval process in the European Union*. Arthritis Rheum. 2006 Feb 15;55(1):12-4.
- Stramba Badiale M; Priori S. *Estrategias actuales para reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares en la mujer*. Rev Esp Cardiol. 2006;59(11):1190-3.
- Stramba-Badiale M; Fox KM; Priori SG; y col. *Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J. 2006;27:994- 1005.
- Serrano Castro MA; Labrador Cañadas MV; González Colaço C; y col. *Ensayos clínicos con medicamentos autorizados en España durante 2007 y 2008*. Med Clin (Barc). 2010 Mar 13;134(7):316-22.
- Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Enfermedad Cardiovascular en la Mujer. Estudio de la situación en España*. ca 2008. Disponible en: Observatorio de Salud de la Mujer del

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad,
<http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/enfCardiovascMujerEspana.htm>

Torres F; Calvo G; Pontes C. *Recomendaciones metodológicas de las agencias reguladoras*. Med Clin (Barc). 2005;125(Supl. 1):72-6.

Thümmler K; Britton B; Wilhelm K; y col. *Data and Information on Women's Health in the European Union*. Facultad de Medicina Carl Gustav Carus, 2009. Disponible en: Comisión Europea, http://ec.europa.eu/health/population_groups/gender/index_en.htm

Unión Europea. Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/83/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 30 de abril de 2004, L 136, p. 34-57.

Unión Europea. Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 30 de abril de 2004, L 136, p. 1-33.

Unión Europea. Reglamento (CE) nº 507/2006 de la Comisión de 29 de marzo de 2006 sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) no 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 30 de marzo de 2006, L 92, p. 6-9.

Unión Europea. Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 22 de enero de 2000, L 18, p. 1-5.

Valls-Llobet C. *Desigualdades de género en salud pública*. En AAVV: Género y salud (pp.16-22). Madrid: Instituto de la Mujer. 2000. [consultado 05-06-2011] Disponible en web: www.matriz.net/caps2/quadern/30/5valls.pdf

Health Canada. Therapeutic Products Directorate. Therapeutic Products Programme Guidelines, Inclusion of Women in Clinical Trials. 17 abril 1997.

8. ANEXOS

Anexo 8.1. Descripción detallada de los aspectos considerados en el análisis de los MPAR con referencias al género

Se describen a continuación con más detalle los casos en los que se ha encontrado alguna referencia al género, ya sea en relación a la población estudiada o a una diferencia en función del sexo en el resultado de los ensayos (eficacia/seguridad, farmacocinética/ biodisponibilidad)¹. Dado que el contenido de los informes no se encuentra disponible a través de un buscador informático, la recogida de estos casos ha sido tras la lectura individual de cada informe y dado que la búsqueda ha sido manual, no se puede descartar que haya habido una omisión, aunque la revisión ha sido cuidadosa.

Se indica en cada caso el principio activo del medicamento, nombre comercial si procede, número de procedimiento, año del informe y patología principal en la que está indicado el medicamento, incluyendo citas textuales de cada informe en relación con el objeto de la investigación.

Se señalan también algunas características diferenciales juzgadas de interés (medicamento genérico).

1. Resultados o valoración de resultados desagregados por sexo:

1.1. **MPAR que presentan resultados desagregados por sexo y/o valoración de los mismos en varios apartados del informe:**

1.1.1. **MPAR bromuro de tiotropio** (Spiriva Respimat 2.5 microgram, solution for inhalation®), procedimiento NL/H/718/01/DC, año 2008, EPOC.

En este informe se señalan diferencias de sexo en cuanto a resultados de seguridad del medicamento y en interacciones farmacodinámicas con otros medicamentos.

“*Clinical Safety (...)*

The incidence of angina was higher in tiotropium Respimat groups, while the incidence of myocardial infarction was lower (Table 12). Angina events were generally non-serious and were not associated with more serious events, such as myocardial infarction or death. An increase in urinary tract infections was seen in the tiotropium-treated patients. Although, these events occurred more frequently in women than in men, a decrease in urinary flow as a contributing factor cannot be ruled out. However, urinary retention (a known anticholinergic side effect) was an uncommon outcome of the programme.” (Subrayado añadido).

“*Clinical Pharmacology (...)*

Pharmacodynamic interactions with other medicinal products or substances

Subgroup analyses of adverse effects to assess drug-drug interactions were undertaken across all treatment groups from the combined data of the 1-year trials 205.254 and 205.255. Pharyngolaryngeal pain was more frequently seen in females than in males and at a higher rate for the active treatment groups compared to placebo. Pharyngolaryngeal pain appeared associated with inhaled corticosteroid use, as 78% of women reporting pharyngolaryngeal pain were using inhaled corticosteroids. It is considered acceptable that the MAH does not provide a pharmacodynamic explanation for the signal of increased pharyngolaryngeal pain using tiotropium in conjunction with corticosteroids, as a pharmacodynamic interaction in women

¹ No se recogen en este apartado los EPAR que hacen mención al género y que no exponen diferencias en función del sexo de la población o una valoración de la población, por lo que no hay coincidencia con números de EPAR expuestos en tablas de resultados sobre la medida de las variables resultados desagregados y valoración de resultados desagregados en función del sexo. Por ejemplo, si el EPAR solo refiere en relación con el género que se ha estudiado y que no influye en los resultados.

and not men, and pharynx only below the level of the nose is unlikely. There is no pertinent evidence of drug-to-drug interaction.”. (Subrayado añadido).

1.1.2.MPAR lumiracoxib (Prexige®, Frexocel®), procedimiento UK/H/887-890/01/MR, año 2006, osteoartritis.

En el informe de evaluación de este medicamento se describen resultados de seguridad y farmacocinéticos desagregados por sexo.

Respecto a la seguridad cardio y cerebrovascular se aprecia la siguiente tabla en el informe:

“

Confirmed or probable CCV events and APTC endpoint by age, gender, CV risk and geographical region (safety population):

TARGET (0117 + 2332)		All CCV events ‡		APTC endpoint †	
Variable	Subgroup	Lumiracoxib n (%)	NSAIDs n (%)	Lumiracoxib n (%)	NSAIDs n (%)
Age	≤64 years	33 (0.6) (N=5137)	22 (0.4) (N=5168)	22 (0.4) (N=5137)	13 (0.3) (N=5168)
	65-74 years	32 (1.1) (N=3005)	35 (1.2) (N=2969)	23 (0.8) (N=3005)	26 (0.9) (N=2969)
	≥ 75 years	20 (2.1) (N=975)	18 (1.8) (N=990)	14 (1.4) (N=975)	11 (1.1) (N=990)
Gender	Male	31 (1.4) (N=2154)	26 (1.2) (N=2157)	22 (1.0) (N=2154)	15 (0.7) (N=2157)
	Female	54 (0.8) (N=6963)	49 (0.7) (N=6970)	37 (0.5) (N=6963)	35 (0.5) (N=6970)
CV risk	High CV risk or CCV history	24 (2.1) (N=1141)	23 (2.2) (N=1066)	14 (1.2) (N=1141)	13 (1.2) (N=1066)
	Not high CV risk and No CCV history	61 (0.8) (N=7976)	52 (0.6) (N=8061)	45 (0.6) (N=7976)	37 (0.5) (N=8061)
CV risk and aspirin use	High CV risk or CCV history but not on low-dose aspirin	8 (2.4) (N=338)	2 (0.6) (N=308)	5 (1.5) (N=338)	1 (0.3) (N=308)
	Not high CV risk and No CCV history but on low-dose aspirin	19 (1.4) (N=1364)	13 (0.9) (N=1401)	15 (1.1) (N=1364)	11 (0.8) (N=1401)
Geographical Region	USA	23 (1.0) (N=2279)	16 (0.7) (N=2215)	14 (0.6) (N=2279)	9 (0.4) (N=2215)
	non-USA	62 (0.9) (N=6838)	59 (0.9) (6912)	45 (0.7) (N=6838)	41 (0.6) (6912)

† APTC endpoint includes all confirmed or probable MIs (clinical and silent), strokes (ischemic or hemorrhagic), or cardiovascular deaths.

‡ All CCV events includes the ones in the APTC endpoint and confirmed or probable cardiac arrest, TIA, unstable angina, DVT or PE.

”

En cuanto a la farmacocinética:

“SUMMARY OF CLINICAL ASSESSMENT (...)

2.2 Pharmacokinetics (...) Lumiracoxib is metabolised by oxidation by CYP2C9. Clearance was independent of dose, gender or age with no evidence of accumulation.

2.3 Pharmacokinetics in Special Populations (...) There are no significant influences on pharmacokinetics of lumiracoxib arising from age, gender, ethnicity, CYP2C9 polymorphism due to the common *2 allele or moderate hepatic impairment.”.

“Summary of Pharmacokinetics in special populations: (...)

Gender and ethnic origin do not affect the pharmacokinetics of lumiracoxib. (...)

5.2 Effect of Gender (...) From the pooled analysis, it was determined that relative to 249 males, the 193 females had a slightly greater exposure (6 % in AUC and 11% in Cmax) to lumiracoxib.”².

Y se analiza el efecto en función del sexo: “*From the pooled analysis, it was determined that relative to 249 males, the 193 females had a slightly greater exposure (6 % in AUC and 11% in Cmax) to lumiracoxib.”*

A continuación el evaluador en el informe comenta sobre farmacocinética en poblaciones especiales: “*Assessor’s Comments on Pharmacokinetics in Special Populations: There are no significant influences on pharmacokinetics of lumiracoxib arising from age, gender, ethnicity, CYP2C9 polymorphism due to the common *2 allele or moderate hepatic impairment.”*

1.2.MPAR que describen diferencias de sexo en eficacia, con resultados desagregados o en la valoración de los mismos:

1.2.1.MPAR aciclovir (Xerclear®)³, procedimiento SE/H/882/01/DC, año 2009, tratamiento herpes labial.

En este informe se indica que se realizó el análisis de eficacia en función del sexo de los sujetos participantes en la investigación clínica y que resultó comparable para hombres y mujeres.

“In the pivotal study, the primary efficacy endpoint was also analysed for different subgroups according to age, gender, stage of start of the treatment, number of episodes per year, years with disease and compliance. These subgroup analyses showed a consistent pattern between different subgroups regarding the efficacy results, with an order of magnitude of efficacy ME-609 > acyclovir > placebo.”

Se valora asimismo la población de estudio: “*Demographic data and other baseline characteristics including herpes history were generally comparable between treatment groups in each study. The studied population was mainly white, predominantly female with all age groups between 12 years and the elderly (> 65 years of age) well represented.”*

El sexo y la edad de la población se describe en tabla resumen de los ensayos clínicos realizados:

“

Studies Addressing Efficacy and Safety of ME-609 (acyclovir, 5% and hydrocortisone, 1%) Cream				
Study ID	98-609-013 Phase 2	609-04 Pivotal Phase 3	609-06 Immunocompromised Phase 3	609-07 Adolescents Phase 3
Gender M/F	98/282	406/1037	58/49	67/67
Age (mean, range)	37 years (18-77)	43.8 years (18-80)	31.8 years (19-64)	14.5 years (12-17)

”

1.2.2.MPAR simvastatina (Simvalip 80 mg®), procedimiento NL/H/0980/01-02/MR, año 2008, Hipocolesterolemia. Medicamento genérico.

Se describe que se realiza un primer estudio con hombres y mujeres y no resulta para las dos formulaciones de simvastatina, por lo que se hace un segundo estudio para confirmar la bioequivalencia. El segundo estudio recluta un número mayor de sujetos, todos hombres.

“Bioequivalence Study 1

A randomised, open-label, single-dose, 2-way cross-over, bioequivalence study was carried out under fasted conditions in 24 healthy volunteers. The 12 females and 12 males, aged 19-28

² Los parámetros normalmente analizados en los informes de evaluación son el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (Cmax) y el tiempo al que se alcanza esa concentración máxima (tmax).

³ Dossier abreviado no genérico, con ensayos clínicos II/III.

years, were included in the study. Each subject received daily a single dose (40 mg) of one of the 2 simvastatin formulations. The tablet was administered with 150 ml water after a 10 h fasting period. For each subject there were 2 dosing periods, separated by a washout period of at least 5 days.”.

“Bioequivalence Study 2

In contrast to the first study, which showed bioequivalence with regard to the main metabolite of simvastatin, β -hydroxy-simvastatin, the second study was designed to show bioequivalence with regard to both simvastatin and β -hydroxy-simvastatin. A randomised, single-dose, open-label, 2-way cross-over, bioavailability study was carried out under fasted conditions in 50 healthy male subjects (including 4 standby subjects), aged 19-51 years. Each subject received a single dose (40 mg tablet) of one of the 2 simvastatin formulations. The tablet was administered with 240 ml water after a 10 h fasting period. For each subject there were 2 dosing periods, separated by a washout period of at least 7 days. Four subjects were withdrawn from the trial because of a positive alcohol test, absence at the return visit and withdrawal of their informed consent. A total of 50 subjects completed the study and were eligible for pharmacokinetic evaluation. The bioavailability of the test Simvalip 40 mg tablet was compared to the French reference product Zocor 40 mg tablet (MSD, France).”.

1.2.3.MPAR cilostazol (Pletal®)⁴, procedimiento UK/H/0292/001-2/E03, año 2007, claudicación intermitente.

Describe la siguiente diferencia: “Both cilostazol dose levels provided benefit over placebo for males at all timepoints but neither dose provided consistent benefits over placebo among females (i.e. significant improvements in ICD or ACD occurred at certain timepoints only).”⁵. (subrayado añadido).

Esta diferencia no es comentada en el informe, ni se conoce si hubo estudio posterior de la diferencia por sexo. La población de estudio en los ensayos presentados en algunos casos fue sólo hombres y cuando participaban mujeres el % de participación era menor que el de hombres.

Para el registro se aportó información de dos nuevos ensayos para ampliar los resultados de seguridad: “New safety data were submitted from the two recent Phase IV trials (PACE and CASTLE).” En relación con la población en el ensayo CASTLE (el que más población reclutó) se señala: “The mean (SD) age of the subjects was 66.2 years (10.35), 65.5% of subjects were male, and 79.2% of subjects were Caucasian.”.

Respecto a la cinética del fármaco: “For each of three age groups (6th, 7th and 8th decades), seven HVs⁶ of each sex were enrolled into study 21-93-202 and received 100 mg tablets on days 1 and 8, with 100 mg b.i.d. from days 2-7 (am dosing fasting; pm dosing > 2 h after dinner).

- Steady state was reached on Day 4 (as seen in 21-91-201) and the accumulation factor for cilostazol was 1.7-fold. Mean plasma concentrations were higher for females within each age range, but there were no significant differences in cilostazol pharmacokinetics according to age, sex, or presence of a secondary peak in blood levels.

- The metabolites 13015 and 13213 also accumulated as expected from 21-91-201; accumulation factors were between 3 and 3.5-fold in the various age/sex groups and elimination was formation rate limited. There was no consistent effect of age or sex on 13015 or 13213 plasma profiles.

⁴ El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), llevará a cabo la revisión de todos los datos disponibles acerca del beneficio y los riesgos potenciales de este medicamento. (AEMPS, 2011 b)

⁵ Absolute Claudication Distance (ACD, or maximal walking distance) and Initial Claudication Distance (ICD, or pain-free walking distance)

⁶ Healthy volunteers.

• *Plasma protein binding of cilostazol did differ according to age and sex but differences were < 15% and were considered to be of no clinical relevance.*”.

En ficha técnica que recoge el informe: en apartado 5.2 propiedades farmacocinéticas “*The pharmacokinetics of cilostazol and its metabolites were not significantly affected by age or gender in healthy subjects aged between 50-80 years.*”. Igualmente se encuentra esto indicado en la Ficha técnica autorizada por la AEMPS. No obstante, en ninguna de estas fichas técnicas existe referencia a la diferencia hallada en eficacia.

1.2.4.MPAR sertralina, procedimiento UK/H/861/001-2, año 2006, depresión y trastorno obsesivo-compulsivo. Medicamento genérico.

“*Indications (...)*

Clinical studies in PTSD⁷ demonstrated efficacy in female patients but no evidence of efficacy was seen in males. Treatment with sertraline cannot normally therefore be recommended for male patients with PTSD. A therapeutic trial might, on occasion be justified, but treatment should subsequently be withdrawn unless there is clear evidence of therapeutic benefit.” (subrayado añadido).

Esta información se recoge en ficha técnica de medicamentos genéricos de sertralina (que tienen indicación de Trastorno por estrés post-traumático –TEPT-) y en la del innovador, Besitrán®:

“*Trastorno por estrés post-traumático (TEPT)*

Resultados combinados de 3 ensayos de TEPT realizados en la población general mostraron una tasa de respuesta menor en hombres que en mujeres. En los dos estudios con resultados positivos realizados en población general, las tasas de respuesta a sertralina vs. placebo de hombres y mujeres fueron similares (mujeres: 57,2% vs 34,5%; hombres: 53,9% vs 38,2%). El número de pacientes, hombres y mujeres, en el conjunto de los estudios realizados en población general fue de 184 y 430 respectivamente y de ahí que los resultados en mujeres sean más robustos y que los de los hombres estuviesen asociados con otras variables basales (mayor consumo de sustancias, mayor duración, fuente de traumas, etc.) las cuales están correlacionadas con una disminución del efecto.”.

1.2.5.MPAR atovacuona e hidrocloreuro de proguanil (Malarone®), procedimiento UK/H/170/01/E02, año 2005, antipalúdico. (Dossier abreviado no genérico, con ensayos clínicos II/III).

El informe señala respecto al género que no se encuentran diferencias:

“*Summary of Efficacy. It was shown that the overall cure rate with 1000mg atovaquone and 400mg proguanil hydrochloride for adults, and an equivalent dose based on bodyweight for children, once daily for 3 days was 99% effective in 464 of 471 evaluable patients with P. falciparum malaria. Results were similar for adults and children, males and females.*”.

“*Gender effect. There appears to be no clinical difference for males and females.*”.

1.3.MPAR que describen diferencias de sexo en seguridad, con resultados desagregados o en la valoración de los mismos:

1.3.1.MPAR amlodipino/olmesartan (Sevikar®, Capenon®, Belfor®), procedimientos NL/H/1113/001/DC, NL/H/1114/001/DC y NL/H/1115/001/DC, año 2008, HTA.

En relación con la seguridad del medicamento, se presentan los resultados desagregados, siendo más frecuentes los acontecimientos adversos en mujeres que en hombres. El informe dice textualmente lo siguiente: “*special population. The incidence of adverse events in the OM/AML combination group was slightly higher in female patients (54.1%) compared to male (47.6%),*

⁷ Post traumatic stress disorder (PTSD)

also the incidence of peripheral oedema appeared higher in females (15.0%) than males (8.4%).”.

Ficha técnica: El comentario en el informe sobre una mayor incidencia de acontecimientos adversos no se ha trasladado a la información en la ficha técnica. Si se hace referencia al género en dos apartados de la ficha técnica que se apuntan a continuación.

- Apartado 5.1 propiedades farmacodinámicas: *“The antihypertensive effect of Capenon was similar irrespective of age and gender, and was similar in patients with and without diabetes.”.*

- Apartado 5.2 propiedades farmacocinéticas: *“No clinically relevant gender-related differences in the pharmacokinetics of olmesartan have been observed.”.*

1.3.2.MPAR bromuro de tiotropio (Spiriva Respimat 2.5 microgram, solution for inhalation®), procedimiento NL/H/718/01/DC, año 2008, EPOC.

Ver punto 1.1.1.

1.3.3.MPAR carvedilol (Carvedilol Polpharma®), procedimiento EE/H/169/01 (Estonia), año 2007, cardiovascular. Medicamento genérico.

El informe señala respecto al género sobre resultados de seguridad: *“Most adverse events were rated as mild to moderate and they were not affected by race or gender.”.*

1.3.4.MPAR lumiracoxib (Prexige®), procedimiento UK/H/887-890/01/MR, año 2006, osteoartritis.

Ver punto 1.1.2.

1.4.MPAR que describen diferencias de sexo en farmacocinética, con resultados desagregados o en la valoración de los mismos:

1.4.1.MPAR esomeprazol (Esomeprazol “1A Farma” 20 mg and 40 mg gastro-resistant tablets®), procedimiento DK/H/1459/001/DC, año 2009, tratamiento reflujo gastroesofágico. Medicamento genérico.

Según el informe se llevaron a cabo tres ensayos de bioequivalencia, para los que no se describe la población participante. En relación con la farmacocinética se recoge la siguiente información:

“Special groups

Age, gender and renal insufficiency have no significant effects on the PK of esomeprazole. Mild and moderate hepatic impairment also have no significant effect though impairment may require a dose adjustment. It has been suggested that the pharmacokinetics of esomeprazole is both dose and time dependent in children, especially in young children. (Zhao et al. 2006, Li et al. 2006).”.

1.4.2.MPAR alitretinoína (Toctino®), procedimiento DK/H/1377/001-002/DC, año 2008, pacientes con eczema crónico de las manos.

En el apartado de farmacocinética se valora la influencia del género:

“Distribution (...) There was no indication of any gender difference in humans with mean protein binding values of 99.0% in males and 99.1% in females.”.

“Metabolism (...) In all multiple-dose clinical pharmacology studies the extent of metabolism was variable but independent of the dose and the gender.”.

1.4.3.MPAR aceite de eucalipto (MOOV Head Lice 11% w/w Cutaneous Solution®), procedimiento UK/H/1133/01/DC, año 2008, erradicación piojos.

Se expone en el informe en relación con la farmacocinética: *“In humans, studies of inhalation indicated that eucalyptus oil was well absorbed with a peak plasma level of 18 minutes and biphasic elimination; a distribution half life of approximately 7 minutes and an elimination half*

life of 105 minutes (Jager et al, 1996). Jager et al also noted that the elimination half life was much longer in female volunteers and suggested that this difference was due to the higher ratio of body fat to body weight found in females and that the cineole distributed preferentially to the peripheral fat compartment. (The relatively short elimination half-life measured in these studies is consistent with the rapid recovery of patients who have ingested an overdose of eucalyptus oil).

Although there is no data in man on the extent of absorption of eucalyptus oil following topical application, the studies of drug delivery orally or by inhalation suggest that any eucalyptus oil or cineole absorbed would be eliminated relatively rapidly.”(Jager W, Nasel B, Nasel C: Pharmacokinetic studies of the fragrance compound 1,8-cineol in humans during inhalation. Chem Senses 21(4): 477-80 (1996).)”

1.4.4.MPAR mesalazina (Mesavancol®), procedimiento NL/H/0733/001/DC, año 2008, colitis ulcerosa.

La población de estudio se describe en el informe en la siguiente tabla:

“

Table 3. Demographic Baseline Characteristics . ITT Population (Studies SPD476-301 and 302)							
	SPD476-301			SPD476-302			
	Placebo (N=85)	SPD476 2.4g/day BID (N=88)	SPD476 4.8g/day QD (N=89)	Placebo (N=86)	SPD476 2.4g/day QD (N=84)	SPD476 4.8g/day QD (N=85)	Asacol 2.4g/day TID (N=86)
Gender; n (%)							
Male	41(48.2)	46 (52.3)	48 (53.9)	43 (50.0)	39 (46.4)	39 (45.9)	41 (47.7)
Mean (SD) age (years)	42.6 (11.68)	40.2 (11.97)	41.8 (13.62)	43.2 (14.06)	43.3 (13.30)	44.6 (13.13)	41.9 (13.34)
Ethnic origin; n (%)							
Caucasian	56 (65.9)	57 (64.8)	54 (60.7)	86 (100)	84 (100)	85 (100)	86 (100)
Other	29 (34.1)	31 (35.2)	35 (39.3)	0	0	0	0
Diagnosis; n (%)							
Newly diagnosed	16 (18.8)	10 (11.4)	22 (24.7)	10 (11.6)	11 (13.1)	12 (14.1)	13 (15.1)
History of ulcerative colitis	69 (81.2)	78 (88.6)	67 (75.3)	76 (88.4)	73 (86.9)	73 (85.9)	73 (84.9)
Median (range) duration of current episode (days)	21.0 (4 . 364)	21.0 (1 . 147)	21.0 (4 . 42)	21.0 (5 . 84)	21.0 (6 . 42)	21.0 (3 . 35)	21.0 (7 . 70)
Mean (SD) baseline UC-DAI total score	6.68 (1.767)	6.13 (1.532)	6.44 (1.629)	6.60 (1.50)	6.56 (1.57)	6.27 (1.34)	6.43 (1.55)
Classification of disease; n (%)							
Left-sided*	66 (77.6)	78(88.6)	71(79.8)	63 (73.3)	59 (70.2)	67 (78.8)	69 (80.2)
Involvement of transverse colon	4 (4.7)	4 (4.5)	6 (6.7)	6 (7.0)	7 (8.3)	4 (4.7)	2 (2.3)
Pancolitis	15 (17.6)	6 (6.8)	11 (12.4)	17 (19.8)	18 (21.4)	14(16.5)	15 (17.4)

”

En este informe se describe en relación con la población en estudios farmacocinéticos la siguiente diferencia: “*Gender: 5-ASA AUC was up to 2-fold higher in females compared to males, both under fasted and fed conditions. Differences in average body weight between the males and females may account for some, but not all, of this difference. No gender-related differences were observed for 5-ASA tlag, t25% (time to obtain 25% of the total exposure) and tmax. Between-subject variability was not different between males and females. The differences in exposure are unlikely to be relevant for safety and efficacy. The fact that tlag and tmax are comparable between males and females indicate that local exposure in males and females is not expected to be different in a relevant manner. Based on the clinical studies provided, no indications of increased toxicity in either gender were apparent. Currently, the higher exposure*

in females is sufficiently mentioned in SPC section 5.2. It is agreed not to include a possible explanation for differences in the exposure between males and females.”⁸.

Ficha técnica: no está la ficha técnica de este medicamento en la base de datos. Se ha observado la ficha técnica de para mesalazina en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS y existe referencia a esta diferencia en cinética en función del sexo.

1.4.5.MPAR risedronato (Ellidronat®, Vionate®), procedimientos DK/H/1274-1277+1334-1336+1468//DC, año 2008, osteoporosis. Medicamento genérico.

El informe señala respecto al género: “*The bioavailability following oral administration is similar in men and women.*”.

1.4.6.MPAR lumiracoxib (Prexige®), procedimiento UK/H/887-890/01/MR, año 2006, osteoartritis.

Ver punto 1.1.2.

2. MPAR que hacen mención de evaluación de la población de estudio por género:

A continuación se refieren los casos, para los que se señala en el informe algún comentario valorativo de la población de estudio de los ensayos clínicos, presentados para el registro de los medicamentos, como por ejemplo si la población participante en función del sexo de los sujetos era adecuada.

2.1.MPAR aciclovir (Xerclear®), procedimiento SE/H/882/01/DC, año 2009, tratamiento herpes labial.

Ver punto 1.2.1.

2.2.MPAR ropinirol (Aropilo®), procedimiento DE/H/1543/001-0005/DC, año 2009, parkinson. Medicamento genérico.

“*There is no need for paediatric development an development in other special population such as the elderly, male/female and ethnic minorities because these subjects were well examined by the originator. Sufficient information on the efficacy and safety of the active substance ropinirole is available.*”. Y el ensayo de bioequivalencia se realizó sólo en hombres.

2.3.MPAR losartan/hidroclorotiazida (Tarnasol plus®, Licolos plus®), procedimiento DK/H/1025-1027/001-002/DC, año 2008, HTA. Medicamento genérico.

“*Population(s) studied*

48 healthy volunteers were randomised into the study and 48 completed (20 female/20 male, 18-40 years, 50-91kg, Caucasian). No smoking was permitted. There were no drop-outs. The population is mixed male/female and acceptable. The number of subjects included in the study is considered sufficient to obtain a power of at least 80% to conclude bioequivalence reliably with an alpha level of 0.05.”. (Subrayado añadido).

2.4.MPAR flecainida (Flecainideacetaat 50m y 100m®), procedimientos NL/H/795/01-02/MR, NL/H/796/01-02/MR, año 2008, antiarrítmico. Medicamento genérico.

“*The healthy population included is appropriate. Healthy volunteer studies are acceptable for demonstration of bioequivalence and the results considered applicable to the general population or patients. The inclusion of females and racial groups are acceptable, although the distribution is frequently unequal as in this study. This however is unlikely to affect the results in the crossover, intra-individual comparison of pharmacokinetic parameters.*”.

⁸ 5-ASA = mesalazina.

2.5.MPAR isotretinoína (Isotretinoin "Orifarm"®), procedimiento DK/H/1060/001-002/MR, año 2008, acné. Medicamento genérico.

Como se ha expuesto en el caso anterior, en éste también se valora la población de estudio y se concluye en la no necesidad de reclutar mujeres para el estudio farmacocinético.

Señala el informe: *“38+2 healthy volunteers were enrolled and 38 completed (all male, 19-41 years, 61-95kg). The population chosen is satisfactory. No females were enrolled but this acceptable as literature reports no gender-related differences in isotretinoin pharmacokinetics. In addition, the BE guideline does not insist on both sexes being included in trials.”*⁹. (Subrayado añadido).

En los registros de isotretinoína analizados no se han reclutado mujeres para el ensayo de bioequivalencia.

2.6.MPAR fluvastatina, procedimiento UK/H/977/01-02/DC, año 2008, hipocolesterolemia. Medicamento genérico.

La población de estudio participante fue la siguiente: *“Overall 80 healthy male and female volunteers (75 M, 5 F) aged 18-55 years were included.”*. A continuación en el informe se recoge el siguiente comentario del evaluado:

“Assessor's comment:

The 2x2 crossover study under fasting conditions using the 40mg (higher strength) is acceptable. The Reference product is from the UK market (EU community authorised) and is thus appropriate. As discussed previously, the biowaiver criteria have been satisfactory addressed and the choice of the strength is acceptable with results extrapolatable to the lower strength. The healthy population included is appropriate. Healthy volunteer studies are acceptable for demonstration of bioequivalence and the results considered applicable to the general population or patients. The inclusion of females and racial groups are acceptable, although the distribution is frequently unequal as in this study. This however is unlikely to affect the results in the crossover, intra-individual comparison of pharmacokinetic parameters. The wash out period of 7 days should be sufficient to avoid any carry over effect, as the β -elimination half-life is reported to be less than 3 hours. The study was conducted in accordance with GCP, local regulatory requirements and the Declaration of Helsinki.”. (Subrayado añadido).

2.7.MPAR mesalazina (Mesavancol®), procedimiento NL/H/0733/001/DC, año 2008, colitis ulcerosa.

“The various treatment groups were well balanced for the key parameters (gender, number of relapses, duration of disease, disease classification.”

Ver punto 1.4.4.

2.8.MPAR ropinirol (Requip®), procedimientos FR/H/111/06-09/MR, FR/H/255/06-09/MR, año 2007, parkinson.

“No specific study has investigated the effect of gender on the pharmacokinetics of ropinirole and most pharmacokinetic studies were conducted in male and female subjects. No gender effect has been evidenced.”. Se llevaron a cabo dos ensayos de bioequivalencia, sobre el primero no se especifica si participaron mujeres y en el segundo sí aunque no en qué número.

2.9.MPAR fexofenadina (Alterfast®), procedimientos DK/H/1087/001-002/MR, DK/H/1088/001-002/MR, DK/H/1089/001-002/MR, DK/H/1090/001-002/MR y DK/H/1091/001-002/MR, año 2007, alivio de los síntomas de la rinitis alérgica. Medicamento genérico.

⁹ BE = bioequivalencia

Se presentan para la autorización del medicamento los resultados de un ensayo de bioequivalencia. La población estudiada fue la siguiente:

“Population(s) studied: 40 healthy volunteers (Dravidian, male, 18-36 years, 51-75 kg) were randomised to the study. 35 completed.

The sample size was based on experience from previous trials from the Sponsor, that intrasubject variability was 24%. 36 subjects were calculated as being needed to give an 80% power ($\alpha=0.05$) to show bioequivalence within the limits required for the primary parameters.

The population chosen is satisfactory. No females were enrolled but this acceptable as literature reports no gender-related differences in fexofenadine pharmacokinetics. In addition, the BE guideline does not insist on both sexes being included in trials.” (Subrayado añadido).

Tras la descripción de la población estudiada en el MPAR, se ha hecho una valoración por el autor del informe de la misma.

3. MPAR en los que la población no refleja la prevalencia de la enfermedad en función del sexo:

Se han encontrado casos en los que sólo participaron hombres, que se numeran todos ellos a continuación describiéndose algunos de estos. No se han encontrado casos en los que sólo participaran mujeres ni que la mayoría de la población fuera mujeres.

3.1.MPAR de medicamentos genéricos en los que en los ensayos sólo participaron hombres:

En informes de los medicamentos de los siguientes principios activos se observó que los ensayos clínicos (en general estudios de bioequivalencia) eran solo en hombres: Amlodipino (SE/H/586/01-02/DC, NL/H/776/01-02/MR, NL/H/777/01-02/MR, NL/H/814/01-02/MR, NL/H/815/01-02/MR, NL/H/852/01-02/MR, NL/H/880/01-02/MR, NL/H/881/01-02/MR), amoxicilina (UK/H/0979/001-2/DC), amoxicilina/clavulánico (UK/H/1333/002-3/DC), ácido alendrónico (UK/H/833/01, NL/H/821/01-03/DC), betahistina (NL/H/1045/002/MR, NL/H/709/01-02/MR), bisoprolol (NL/H/0684/001-006/MR), buprenorfina (UK/H/1066/01-03/DC), carbidopa, cinarizina (UK/H/984/01/MR), citalopram (DK/H/1084/001/DC), ciprofloxacino (NL/H/857/001-003/MR), clopidogrel (HU/H/0207/001/DC), clozapina (UK/H/1463/01-02/DC), domperidona (NL/H/830/01/MR), donepezilo (UK/H/1373/01-02/DC y UK/H/1821/01-02/DC), doxazosina (SE/H/469/01/MR), enalapril/hidroclorotiazida (NL/H/1095/001/MR), fexofenadina (DK/H/1087-1991/001-002/MR), fluvastatina (DK/H/1230/001/DC, DK/H/1232/001/DC), gabapentina (DE/H/615+616/004, NL/H/765/001-003/DC), glimepirida (UK/H/1001/01-04/DC), isotretinoína (DK/H/1060/001/MR, AT/H/0163/01/DC), moxonidina (anti HTA), lamotrigina (UK/H/822/01-06), lansoprazol (NL/H/0828/01-02/MR), levodopa/carbidopa (DE/H/580/001-002), lisinopril (NL/H/970/01-03/MR), losartan (DK/H/918/001+003-004/MR, DK/H/922/001-004/MR, DK/H/923/001-004/MR), loratadina (UK/H/0812/001/MR), meloxicam (UK/H/1117/001-2/DC, UK/H/1135/001-2/DC, DK/H/995/001-002/DC), metformina (UK/H/885/01-02/MR, UK/H/1962y2397/001-3/MR), mirtazapina (AT/H/0300/001/DC), micofenolato (NL/H/1107/001-002/DC, UK/H/1037/001/DC, UK/H/1055/001/DC, UK/H/1111/001/DC, UK/H/1331/001/DC, UK/H/1922/001/DC), moxonidina (NL/H/832/01-03/MR), nabumetona (DK/H/1092/001/DC), nevíbolol (UK/H/1548/001-2/DC), olanzapina (DE/H/0959, 0961y0962/01-06/DC), omeprazol (UK/H/799/01-03, UK/H/1022/001-003/DC), pantoprazol (NL/H/0728/01-02/DC, DK/H/1550/001-002/DC), perindopril (NL/H/1338/001/MR), pravastatina (UK/H/719/01-03/E01), pyridostigmina (UK/H/1210/001/DC), ramipril (UK/H/831/01-04), ramipril/hidroclorotiazida (NL/H/723/01-02/MR, NL/H/724/01-02/MR), risperidona (NL/H/918/01-08/MR, NL/H/917/01-07/MR, UK/H/1151/01-06/DC, UK/H/1116/01-06/DC), ropinirol (DK/H/1209/001-007/DC, DK/H/1206/001-007/DC, DE/H/1392/001-005/DC, UK/H/1094/001-4/DC, UK/H/1192/01-5/DC), sumatriptan

(NL/H/874/01-02/MR), valproato sódico y ácido valproico (NL/H/678/01-02/MR), venlafaxina (DE/H/1277/001-003/DC, DE/H/1327/001-003/DC, UK/H/1400/001-003/DC).

Algunos ejemplos de esto, son los siguientes:

3.1.1.MPAR clopidogrel, procedimiento HU/H/0207/001/DC, año 2009, cardiovascular.

Para el registro de Clopidogrel genérico se constata que se llevó a cabo un estudio de bioequivalencia en el que se reclutaron, según señala el informe: *“Fifty-four healthy, adult, male Caucasian non-smokers aged between 18 and 55 years”*.

En cambio, en los ensayos clínicos del innovador: *“The CLARITY trial included 3,491 patients presenting within 12 hours of the onset of a ST elevation MI and planned for thrombolytic therapy. Patients received clopidogrel (300 mg loading dose, followed by 75 mg/day, n=1,752) or placebo (n=1,739), both in combination with ASA (150 to 325 mg as a loading dose, followed by 75 to 162 mg/day) a fibrinolytic agent and, when appropriate, heparin. The patients were followed for 30 days. The primary endpoint was the occurrence of the composite of an occluded infarct-related artery on the predischage angiogram, or death or recurrent MI before coronary angiography. For patients who did not undergo angiography, the primary endpoint was death or recurrent myocardial infarction by Day 8 or by hospital discharge. The patient population included 19.7% women and 29.2% patients ≥ 65 years. A total of 99.7% of patients received fibrinolytics (fibrin specific: 68.7%, non-fibrin specific: 31.1%), 89.5% heparin, 78.7% beta blockers, 54.7% ACE inhibitors and 63% statins.”*. (Subrayado añadido).

3.1.2.MPAR levodopa/carbidopa (Levocarb-TEVA®), procedimiento DE/H/580/001-002, año 2006, y MPAR ropinirol, DK/H/1209/001-007/DC, 2008, parkinson.

El ensayo de bioequivalencia, de acuerdo a la información señalada en el informe, se realizó en India, siendo la población participante en el estudio: *“48 healthy Indian male volunteers, aged 18-37 years, were enrolled and randomised in this study.”*.

“Population(s) studied. 30 non-smoking, healthy volunteers, were randomised into the study and 29 completed (30 males; 19- 38 years; 50-80kg; all South Asian (Indian).”.

3.1.3.MPAR fexofenadina, (Alterfast®), procedimientos DK/H/1087/001-002/MR, DK/H/1088/001-002/MR, DK/H/1089/001-002/MR, DK/H/1090/001-002/MR y DK/H/1091/001-002/MR, año 2007, alivio de los síntomas de la rinitis alérgica.

Ver punto 3.5.

3.1.4.MPAR isotretinoína (Isotretinoin "Orifarm"®), procedimiento DK/H/1060/001-002/MR, año 2008, acné.

Ver punto 3.6.

3.1.5.MPAR nabumetona, procedimiento DK/H/1092/001/DC, año 2008, osteoartritis y artritis reumatoide.

Señala el informe: *“30 healthy volunteers were randomised into the study and 30 completed (all male, Indian Asian, 20-41 years, 49.4-79.0 kg). The population chosen is satisfactory. Males only were enrolled but this is acceptable as literature reports no gender-related differences in nabumetone pharmacokinetics.”*. (Subrayado añadido).

3.1.6.MPAR de micofenolato, procedimiento NL/H/1107/001/DC, año 2008, rechazo trasplantes.

El estudio de bioequivalencia se llevó a cabo sólo en hombres y el test de legibilidad en hombres y mujeres.

3.1.7.MPAR olanzapina, procedimientos DE/H/0959/01-06/DC, DE/H/0961/01-06/DC y DE/H/0962/01-06/DC, año 2007, esquizofrenia.

Se establece que: *“Plasma concentrations, half-life, and clearance of olanzapine may vary between individuals on the basis of smoking status, gender, and age.”*. Y sin embargo el estudio de bioequivalencia se lleva a cabo exclusivamente en hombres: *“The study is a randomized, open label, two treatment, two period, single dose crossover bioequivalence study in healthy human adult male subjects, under fasting conditions.”*.

3.1.8.MPAR ácido alendrónico, procedimiento UK/H/833/01 y NL/H/821/01-03/DC, años 2005 y 2007, osteoporosis posmenopáusica.

Los estudios de bioequivalencia de medicamentos cuyo principio activo es el ácido alendrónico (70mg), indicado exclusivamente en mujeres, sólo participan hombres.

3.1.9.MPAR pravastatina, procedimiento UK/H/719/01-03/E01, año 2006, hipocolesterolemia.

En el estudio de bioequivalencia se señala: *“Of the 30 healthy male subjects who were dosed, 27 completed the study.”*.

Ficha técnica, apartado 5.1 propiedades farmacodinámicas: *“The “West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)” was a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial among 6,595 male patients aged from 45 to 64 years with moderate to severe hypercholesterolaemia (LDL-C: 155-232 mg/dl [4.0- 6.0 mmol/l]) and with no history of myocardial infarction, treated for an average duration of 4.8 years with either a 40 mg daily dose of Pravastatin or placebo as an adjunct to diet.”*.

3.1.10. MPAR citalopram genérico (Dalsan®), procedimiento HU/H/0109/001-003, año 2005, antidepresivo.

Se indica expresamente que se ha verificado la población de estudio. A este respecto se señala lo siguiente: *“BE was a two-way, single-dose, randomized crossover study. The number trial subjects (healthy male volunteers) and their age distribution were specified.”*.

3.2.MPAR de medicamentos innovadores y medicamentos genéricos con requisitos especiales en los que en los ensayos sólo participaron hombres:

3.2.1.MPAR hidroxietil almidón (Tetraspan 60mg/ml®, Tetraspan 100mg/ml®), procedimiento SE/H/609/01-02/MR, año 2006, hipovolemia.

“The study was a randomised, double-blind, single-dose two-way cross-over study. Twenty healthy male volunteers (age 18-45 years) were included in the study. All subjects completed the study.”.

3.2.2.MPAR salmeterol, procedimiento UK/H/0883/001/MR, año 2006, EPOC. Medicamento genérico.

De este informe cabe destacar que describe EC en los que sólo participaron hombres y otros en los que se reclutó de ambos sexos. Por ejemplo EC pediátrico fue sólo en niños y el EC de sujetos por encima de 11 años en mujeres y hombres: *“Study Number: SMO30006 – The adult study, recruiting from age 12 years above The demographic and baseline characteristics were well matched between the two treatment groups and across the two main analysis populations. A total of 572 patients (247 (43%) males), mean age 46.7 years (range 12-87 years) were recruited to the ITT population.”* Y *“Study Number: SMO30007 – The study in children aged between 4 and 11 years The demographic and baseline characteristics were well matched between the two treatment groups. A total of 639 children were recruited to the study and 547 randomised to study treatments. The most common reasons for withdrawal prior to randomisation included entry criteria not fulfilled and withdrawal of consent. Of those children randomised 546 received at least one dose of study medication. The mean age of the study population was 7.3 years, range 4-11 years and 328 (60%) were male.”*.

En los medicamentos genéricos de salmeterol, por ser su administración por vía inhalatoria, no es suficiente con un ensayo de bioequivalencia, se deben hacer ensayos terapéuticos¹⁰.

4. Otras referencias al género:

4.1.MPAR calcipotriol (Calcipotriol 0.05 mg/g, ointment Sandoz B.V.®), procedimiento NL/H/0731/001/DC, año 2009, psoriasis. Medicamento genérico.

En el informe se señala que se ha llevado a cabo un ensayo clínico y no el sexo de la población en que se realizó. En cambio, en referencia a la evaluación del test de legibilidad si. En concreto se señala: "*Adults of either sex were recruited. The demographics, e.g. sex, age, occupation and highest educational achievement, of the test population were provided.*".

4.2.MPAR carboximaltosa de hierro (Ferinject®), procedimiento UK/H/0894/001/DC, año 2007, tratamiento de la deficiencia de hierro.

Se comenta aquí un caso curioso que describe detalladamente y analiza diferencias de sexo en animales (preclínica), no haciendo referencia alguna en evaluación clínica.

En el MPAR de preparados de hierro se expone "*Iron deficiency is present in up to 10% of female women and 4% of men.*

En el informe se señalan en relación a los estudios farmacocinéticos y a los farmacodinámicos:

"Study VIT-IV-CL-02. (...) Most of the included patients were female (N=30; 94%), while only two male patients (6%) participated in the study. (...)

Study VIT-IV-CL-03. (...) Thirty-six females were included, 15 in Cohort 1 and 21 in Cohort 2, while only 10 men in total were enrolled (five per cohort). (...) Pharmacodynamic Results: (...) NR¹¹=140-180 g/L for males, 120-160 g/L for females. (...)

In studies VIT-IV-CL-008 and VIT-IV-CL-009, the proportion of patients reaching haemoglobin values in the normal range (135-180 g/L for males and 120-160 g/L for females) after 12 weeks was 47.1% and 76.7%, respectively, for patients treated with VIT-45 versus 40.0% and 76.1%, respectively, for patients treated with ferrous sulphate. In study VIT-IV-CL-008 the percentage of responders was significantly higher for VIT-45 than for ferrous sulphate at Week 4."

Por otro lado, de este informe cabe destacar las diferencias entre sexos que se señalan en los resultados de la preclínica: "*The intravenous dosing data from Study B suggest a possible sex difference in the use of iron with 91% (males) and 67% (females) of administered iron reaching the blood cells, with the balance being in the liver and spleen in both sexes. The applicant suggests that female rats may have a higher storage capacity for iron, coupled with an increased retention period for iron stores in order to support the increased requirement of blood (and iron) during pregnancy. Of relevance to this is the finding that, prior to dosing, male rats reached the target haemoglobin concentration range for anaemic status (60-100g/l blood) after approximately 3 weeks on an iron deficient diet while haemoglobin concentrations declined more slowly in females and the target concentration range was eventually amended to <130g/l. It is possible, therefore, that the less severe anaemic status of the females and/or their greater age (resulting from several additional weeks on an iron deficient diet prior to dosing in order to establish anaemic status) may be responsible for the sex differences noted in the use of iron following VIT-45 administration."*

El evaluador ha expuesto en el informe en relación con los resultados preclínicos:

"Assessor's overall conclusions on pharmacology. (...)

¹⁰ Ver Guía de la EMA: "*Requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the 109 requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for 110 use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*" (CPMP/EWP/4151/00 rev 1).

¹¹ normal range

Examination of total iron concentrations in liver and spleen demonstrated that, compared to iron concentrations in non-anaemic controls, single iv administration of VIT-45 (5mg Fe); resulted in a correction of the dietary induced iron depletion in liver and spleen of both males and females.

Differences in the proportion of iron leaving the liver and spleen and reaching the blood cells in males and females were apparent and may represent a sex difference in the use of iron in this species.”.

Anexo 8.2. Descripción detallada de los aspectos considerados en el análisis de los EPAR con referencias al género

Como en los resultados de los informes MPAR, se describen a continuación con más detalle los casos en los que se ha encontrado alguna referencia al género, ya sea en relación a la población estudiada o a diferencias por sexo¹ en el resultado de los ensayos (eficacia/seguridad, farmacocinética/biodisponibilidad). Dado que el contenido de estos informes tampoco se encuentra disponible a través de un buscador informático, la recogida de estos casos ha sido tras la lectura individual de cada informe y dado que la búsqueda ha sido manual, no se puede descartar que haya habido una omisión, aunque la revisión ha sido cuidadosa.

Se indica en cada caso el principio activo del medicamento, nombre comercial si procede, número de procedimiento, año del informe y patología principal en la que está indicado el medicamento, incluyendo citas textuales de cada informe en relación con el objeto de la investigación.

Se señalan también algunas características diferenciales juzgadas de interés (medicamento genérico, huérfano, autorizado en "circunstancias excepcionales", "aprobación condicional").

1. EPAR que presentan resultados o valoración de resultados desagregados por sexo:

1.1. EPAR que presentan resultados desagregados por sexo y/o valoración de resultados desagregados por sexo en varios apartados del informe²:

1.1.1. EPAR **aztreonam** (Cayston®), procedimiento EMEA/H/C/000996, año 2009, tratamiento de infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Es un medicamento huérfano y su autorización fue una "aprobación condicional"³.

La población estudiada se resume en la siguiente tabla del informe:

“

Table 10. Demographic and Baseline Characteristics: Integrated Phase 3 Controlled Trials

	Placebo Pooled (N = 160)	AZLI		
		75 mg BID (N = 69)	75 mg TID (N = 146)	Pooled (N = 215)
Male n (%)	90 (56.3)	38 (55.1)	86 (58.9)	124 (57.7)
Mean (SD) Age (years)	29.9 (13.0)	26.5 (10.7)	25.9 (11.6)	26.1 (11.3)
Age Subgroup n (%)				
≥ 6 to ≤ 12 Years n (%)	5 (3.1)	4 (5.8)	16 (11.0)	20 (9.3)
> 12 to < 18 Years n (%)	23 (14.4)	13 (18.8)	22 (15.1)	35 (16.3)
≥ 18 Years n (%)	132 (82.5)	52 (75.4)	108 (74.0)	160 (74.4)
Race n (%)				
African American	0	3 (4.3)	0	3 (1.4)
Caucasian	151 (94.4)	61 (88.4)	139 (95.2)	200 (93.0)
Hispanic	8 (5.0)	5 (7.2)	7 (4.8)	12 (5.6)
Other	1 (0.6)	0	0	0
Mean (SD) Weight (kg)	61.2 (14.2)	57.2 (12.6)	58.9 (17.1)	58.4 (15.8)
Mean (SD) BMI (kg/m ²)	21.8 (3.5)	20.9 (3.3)	21.2 (4.3)	21.1 (4.0)

¹ No se describen en este apartado los informes contabilizados como “resultados desagregados en función del sexo” que no expusieran un resultado diferente en función del sexo o la valoración de la población en relación con el género. Así pues, no existe una concordancia numérica entre la descripción de casos y los casos en las tablas de resultados de medida de las variables.

² Casos nombrados por orden cronológico, de más reciente a más antiguo.

³ El CHMP recomendó que a este medicamento se le diera la “aprobación condicional”, basando su dictamen favorable en los datos, que aun no siendo completos, indicaban los beneficios del medicamento superaban a los riesgos. La compañía queda obligada a cumplir con la realización de estudios adicionales, en concreto ensayos a largo plazo y ensayos en niños.

Mean (SD) FEV ₁ (L)	1.87 (0.65)	1.90 (0.65)	1.89 (0.69)	1.89 (0.68)
Mean (SD) FEV ₁ % Predicted	54.4 (15.3)	56.2 (15.6)	55.6 (14.9)	55.8 (15.1)
Disease Severity n (%)				
FEV ₁ % Predicted				
≤ 50%	60 (37.5)	24 (34.8)	52 (35.6)	76 (35.3)
FEV ₁ % Predicted				
> 50%	100 (62.5)	44 (63.8)	94 (64.4)	138 (64.2)

Respecto a la información de seguridad del medicamento en poblaciones especiales se señala:

“*Safety in special populations*

Gender. In the placebo-controlled studies, the overall incidence of specific AEs was generally higher in females compared with males, however, there were generally no notable differences between treatment groups (AZLI vs placebo) with some exceptions in increases for e.g :

- the proportions of patients with chest discomfort (respiratory disorders SOC) were for female AZLI- treated patients 8% vs. 2% in those on placebo; incidence of cough in female patients (59% AZLI vs. 46% placebo), nasal congestion in females (18% AZLI vs. 14% placebo), pharyngo-laryngeal pain in male patients (11% AZLI vs. 6% placebo), pyrexia was reported with a higher incidence in AZLI- treated patients of each gender subgroup (9% AZLI vs. 4% placebo for males; 14% AZLI vs. 8% placebo for females), rhinorrhea female patients (14% AZLI vs. 7% placebo) and wheezing (18% AZLI vs. 8% placebo).

- in the open-label study CP-AI-006 proportions of drug-related AEs reported were 35% for both genders and drug-related AE by regimen (31% male vs. 29% female for BID; 37% male vs. 39% female for TID).”.

Respecto a la información de eficacia del medicamento:

“There was no significant difference in the mean percent change in FEV1 from Day 0 to Day 14 between the 225 mg AZLI and placebo treatment groups, either overall (treatment difference: 3.62%; CI: -1.50, 8.75) or for any of the subsets tested (disease severity [< 60 or $\geq 60\%$ FEV1 percent predicted], age, gender, and MIC category [≤ 8 or > 8 $\mu\text{g/mL}$]) for the ITT or PP datasets.”.

“Analysis of mean relative change in FEV1 % predicted for patient subgroups defined by gender did not seem to reveal differences in response to AZLI therapy between male and female patients especially when focusing on the (non-pooled) results AZLI groups.”.

1.1.2.EPAR acetato de eslicarbazepina (Zebinix®), procedimiento EMEA/H/C/000988, año 2009, epilepsia.

En el apartado sobre eficacia clínica se señala la población estudiada en función del sexo y que no se observaron diferencias de género en los resultados de eficacia:

“

Table: Demographic and other baseline characteristics - Phase III integrated studies (safety population)

Characteristic	Placebo (N=289)	ESL			
		400 mg (N=196)	800 mg (N=284)	1200 mg (N=280)	Total (N=760)
Age					
Mean±SD	36.9±12.01	37.5±11.26	38.0±11.96	37.0±11.54	37.5±11.62
n (%) <18 years	2 (0.7)	0	0	1 (0.4)	1 (0.1)
n (%) ≥65 years	5 (1.7)	2(1.0)	3 (1.1)	4 (1.4)	9 (1.2)
Gender					
Male	143 (49.5)	89 (45.4)	140 (49.3)	131 (46.8)	360 (47.4)
Female	146 (50.5)	107 (54.6)	144 (50.7)	149 (53.2)	400 (52.6)
Ethnic group, n (%)					
Caucasian	222 (76.8)	187 (95.4)	221 (77.8)	210 (75.0)	618 (81.3)
Hispanic	54 (18.7)	2 (1.0)	52 (18.3)	53 (18.9)	107 (14.1)
African (black)	8 (2.8)	2 (1.0)	6 (2.1)	9 (3.2)	17 (2.2)
Other	5 (1.7)	3 (1.5)	4 (1.4)	3 (1.1)	10 (1.3)
Asian	0	2 (1.0)	1 (0.4)	5 (1.8)	8 (1.1)
BMI					
n (%)	288 (99.7)	196 (100)	283 (99.7)	280 (100)	759 (99.9)
Mean±SD	25.2±4.45	24.6±4.63	24.9±4.61	25.5±4.70	25.1±4.66
Missing	1 (0.3)	0	1 (0.4)	0	1 (0.1)

N = total number of subjects; n = number of subjects with available data; SD = standard deviation.

”.

“Analysis of subpopulations

In the integrated phase III analysis, the trend for increasing efficacy with increasing dose of Zebinix was generally consistent among sub-populations. No relevant difference was found between men and women, geographical regions, subjects with longer (≥20 years) or shorter (<20 years) epileptic duration, for subjects <18 years at diagnosis or between 18 and 50 years, for number of concomitant AEDs (1 or 2). While the same dose-dependent trend was seen for Hispanics, it was less pronounced than for Caucasians.”⁴.

En los resultados de farmacocinética se señala:

“Gender. The results of a study (BIA-2093-105- see under “Elderly” below) do not indicate that gender has an impact on pharmacokinetic parameters.”.

⁴ AEDs = anti-epileptic drugs.

“

Point estimates and 90% confidence intervals for the comparison of pharmacokinetic parameters evaluated for Test (female) and Reference (male)

Gender effect (single-dose)		Test/Reference
C _{max}	PE	1.09
(ng/mL)	90% CI	0.94;1.25
AUC _{0-τ}	PE	1.16
(ng.h/mL)	90% CI	1.01;1.33
AUC _{0-∞}	PE	1.17
(ng.h/mL)	90% CI	0.99;1.38

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.

The post-hoc power values for C_{max}, AUC_{0-τ} and AUC_{0-∞} are 84.3%, 84.1% and 71.0%, respectively.

Point estimates and 90% confidence Intervals for the comparison of pharmacokinetic parameters evaluated for Test (female) and Reference (male)

Gender Effect (Multiple-dose)		Test/Reference
C _{max}	PE	1.10
(ng/mL)	90% CI	0.97;1.25
AUC _{0-τ}	PE	1.04
(ng.h/mL)	90% CI	0.92;1.17
AUC _{0-∞}	PE	1.01
(ng.h/mL)	90% CI	0.88;1.16

PE = Point Estimate; CI = Confidence Interval.

The post-hoc power values for C_{max}, AUC_{0-τ} and AUC_{0-∞} are 90.8%, 92.4% and 85.1%, respectively.

”.

“For age and gender effects, 90% CI for all metrics includes the unit which means that there are no significant statistical differences associated with age or gender for the main PK parameters of Zebinix, except for the parameter AUC_{0-τ} after single dose (gender). However the CI misses the unit shortly and the observation is not confirmed under multiple dose treatment. For a majority of the metrics the 90% CI were even within the acceptance range for bioequivalence (80-125%). Therefore, it can be concluded that the results clearly support the absence of clinically relevant differences between elderly and young subjects as well as between female and male subjects.”. (Subrayado añadido).

1.1.3.EPAR agomelatina (Thymanax®), procedimiento EMEA/H/C/000916, año 2009, depresión mayor.

En el informe se señala sobre la población estudiada: “As was expected in this disorder, most patients were female: 69.3% in the OSS, 71.0% in the All MDD Set and 69.8% in the DB PC MDD Set.”⁵.

En farmacocinética (poblaciones especiales) se señalan diferencias: “Gender: It was indicated that females have on average a 2-fold higher relative bioavailability compared with men. The population PK analysis also indicated that co-administration of oral estrogens results on average in a 3-fold increase in relative bioavailability, in non-smoking women only.”.

Y en conclusiones sobre eficacia se señala: “Oral bioavailability of agomelatine was low and increased non-proportionally with the dose, in addition there was a substantial inter-individual variability; this implies an unpredictable therapeutic response. Overall, bioavailability appeared to be dependent on gender (female > male), intake of oral contraceptives (with oral oestrogens > without oral oestrogens), smoking habits (non-smokers > smokers), administration time (a.m. > p.m.) and possibly on age.”.

⁵ Overall Safety Set (OSS), Major Depressive Disorder (MDD), Short-term double-blind (DB) placebo-controlled (PC) MDD.

1.1.4.EPAR canakinumab (Ilaris®), procedimiento EMEA/H/C/001109, año 2009, tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS). Se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

“There was an imbalance between placebo- and canakinumab-treated groups with regard to gender (93.3% females versus 6.7%). The applicant was requested to critically evaluate the effect of gender in the clinical efficacy of canakinumab. In the answer, no gender effect regarding response to canakinumab could be discerned based on several assessments across canakinumab CAPS studies with regard to response to treatment and duration of response, and this was accepted by CHMP.”.

En relación con la eficacia:

“Analysis performed across trials (pooled analyses and meta-analysis) (...)

In Study A2102 there were no significant differences in time to relapse between subgroups with regard to gender, or previous use of canakinumab or anakinra (most patients).”.

En relación con la farmacocinética:

“Clearance of canakinumab appeared to be independent of dose, age, and gender, but was found to increase with body weight (in an allometric relationship with a power of approximately 0.7-0.8). This supports the choice of body weight adjusted dosing in children.”.

“Based on the population PK analysis in 233 subjects, gender, race and study population had no influence on the PK of canakinumab, apart from a slight decrease in CL in non-Japanese healthy volunteers”.

1.1.5.EPAR doripenem (Doribax®), procedimiento EMEA/H/C/000891, año 2008, Antiinfeccioso.

En este informe se indica que la cefalea como AA ha sido más frecuente en mujeres. *“Total AEs mapped to the central nervous system (CNS) suggested no major difference between doripenem and comparators; headache was an exception and was seen more often in patients treated with doripenem (especially in those receiving 1-hour infusions) than with comparator agents. However, in the phase 1 studies the frequency of headache in subjects treated with placebo and doripenem was similar. Headache was also more common in women than in men but this might be related to the reporting habits rather than to real gender effect of doripenem.”.* (Subrayado añadido).

Respecto a la eficacia: *“Surgical review panel. (...) The clinical cure rates in each of the subgroups (pooled data for studies DORI-07 and DORI-08) were generally comparable between treatment arms. High-risk patients e.g., patients ≥ 65 years, patients with impaired renal function, patients with APACHE II scores >10 , and those with abscesses, colon perforation and post-operative infections as well as female gender generally had poorer clinical outcomes.”.* (Subrayado añadido).

Respecto a los resultados de farmacocinética, *“Dose proportional pharmacokinetics with no evident gender differences were reported.”.*

“Doripenem AUC and Cmax in female subjects were 13% and 15% higher, respectively, compared to the values in male subjects. Compared to Caucasians, mean doripenem clearance was 29% higher in subjects of Hispanic or Latino ancestry. No significant difference was observed for subjects of African-American ancestry. PK parameters in average were similar in Asian and Western populations. As these differences in exposure are not considered to be clinically important, no dosage adjustment is recommended based on gender, race or weight.”. (Subrayado añadido).

Concluye el informe respecto a las diferencias de género: *“There is no evidence that gender differences are important in doripenem pharmacokinetics neither do they seem to play a role in*

its safety profile. The gender differences seen in the clinical programme are most likely associated with the reporting habits not to the gender effect of doripenem.”.

1.1.6.EPAR lacosamida (Vimpat®), procedimiento EMEA/H/C/000863, año 2008, Epilepsia.

Señala que son más frecuentes los AA en mujeres:

“Safety in special populations:

Gender: In the epilepsy trials, the incidence of TEAEs was higher in females than in males. AEs that were more common in females included dizziness, nausea, vomiting, coordination abnormal, nystagmus, and blurred vision. Females randomized to receive Vimpat 400mg/day or 600mg/day were also more likely than males to discontinue early for most of the common drug-associated TEAEs. In subjects with DNP, females were also more likely than males to report the common CNS and gastrointestinal effects of Vimpat, especially at higher doses of Vimpat.”⁶. (Subrayado añadido).

Respecto a la farmacocinética, la siguiente diferencia:

“Elderly women had approximately 50% higher mean AUC than young men both after the first dose and at steady state, and elderly men had approximately 33% higher exposure than young men. After normalising the parameters for bodyweight, the differences were reduced (to 23% for elderly women and 26% in elderly men as compared to young men). The population PK analysis supported that women will have an increased lacosamide exposure and indicated that decreased weight will lead to increased exposure. Combining information from the various sources, indicates that elderly females with low body weight may have increased lacosamide exposure. Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of lacosamide.”. (Subrayado añadido).

Apunta el evaluador en el informe una diferencia de género, mayor exposición al fármaco en mujeres, para concluir después que no existe influencia de género clínicamente significativa en la concentración plasmática de fármaco.

1.1.7.EPAR dabigatran etexilato (Pradaxa®), procedimiento EMEA/H/C/829, año 2008, prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

El informe señala que son más frecuentes los AA en mujeres:

“In all treatment groups, AEs increased with increased age group, increased with decreasing creatinine clearance, and were more frequent in females.

Identified risk factors for bleeding were female in general (male patients were at increased risk in Re-Model trial), patients aged over 75 years, patients with moderate renal impairment (creatinine clearance: 50-30ml/min), BMI < 25.”. (Subrayado añadido).

Respecto a la farmacocinética, se señala la siguiente diferencia:

“Active substance exposure in female patients is about 40 % to 50 % higher than in male patients and no dose adjustment is recommended. Subgroup analyses showed that patients >70 years, females, and patients with BMI ≥ 35 kg/m², as well as patients undergoing TKR and those with intake of the drug >4 h after surgery had a higher venous thromboembolism (VTE) rate. Lower creatinine clearance increased drug concentrations; this appeared to be more distinct in female patients. Furthermore, a higher exposure to the drug was observed in females compared to males, potentially due to lower average creatinine clearance in females.”. (subrayado añadido).

⁶ TEAEs = treatment-emergent adverse events. Acontecimiento adverso que se define como cualquier acontecimiento no presente antes del inicio del tratamiento o que, estando presente, empeora ya sea en intensidad o en frecuencia tras la exposición al tratamiento.

1.1.8. EPAR dihidrocloruro de histamina (Ceplene®), procedimiento EMEA/H/C/000796, año 2008, leucemia mieloide aguda. Es un medicamento huérfano y se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales"⁷.

El informe señala que son más frecuentes los AA en mujeres:

“Gender.

It did not appear to be any consistent relationship between the patient gender and the treatment administered (IL-2 alone, HDC+IL-2, HDC0.5mg+IL-2, HDC1mg+IL-2 or standard care) for almost all of the AE in which there was a difference of at least 5% between male and female patients. However, difference between males and females for headache NOS, nasal congestions, hypotension NOS and injection site erythema appeared to be consistent across the different treatment administered.”.

Respecto a la farmacocinética, se señala la siguiente diferencia:

“Gender

Potential difference in pharmacokinetics between men and women was evaluated in healthy volunteers and in patients.

No difference is observed in pharmacokinetic parameters using baseline-corrected histamine concentrations between male and female patients with advanced malignant melanoma except a shorter half-life than men (men: 0.53 hour, women: 0.28 hour).”.

1.1.9. EPAR bromuro de metilnaltrexona (Relistor®), procedimiento EMEA/H/C/000870, año 2008, tratamiento del estreñimiento inducido por opioides.

En el informe se señala, de los resultados de eficacia, que se ha podido llevar a cabo un análisis con el conjunto de resultados de los dos principales los ensayos, entre otros, para descartar que exista un efecto de género:

“

- **Analysis performed across trials (pooled analyses and meta-analysis)**

Given the described differences between the studies, the applicant was not able to perform a complete meta-analysis of the submitted data. However, the results for the primary endpoint (“% of patients with laxation within 4 hours after administration of first double-blind dose of study drug”) were

⁷ Este medicamento se ha autorizado en "circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento (artículos 14 y 39, Reglamento CE 726/2004). La EMA revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y la Ficha técnica se actualizará cuando sea necesario.

pooled for the two main studies (MNTX 301 and MNTX 302), and this analysis was also used to exclude any relevant effect of age or gender on overall efficacy, as shown in the following table.

Table 14: Number (%) of patients with laxation within 4 hours after administration of first double-blind dose of study drug (studies MNTX 302, 301) – by age and sex.

	Placebo (N=123) n (%)	MNTX (N=165) n (%)
Age < 65 years	9/61 (14.8)	38/66 (57.6)
Age ≥ 65 years	9/62 (14.5)	53/99 (53.5)
Female	12/64 (18.8)	48/82 (58.5)
Male	6/59 (10.2)	43/83 (51.8)

Additionally, these results were also analyzed using logistic regressions with sex, age, and baseline opioid use as covariates, as shown in the following table:

Table 15: Number (%) of patients with rescue –free laxation within 4 hours after first double-blind dose of study drug – logistic regression with sex, age and baseline opioid use as covariates (pooled results of MNTX 301 and MNTX 302).

	Placebo (N=123)	MNTX (N=165)	Parameter Estimate	p-Value
Number (%) of patients with response	18 (14.6)	91 (55.2)		
Logistic regression with sex as covariate				
Treatment group (MNTX or placebo)			0.9972	<0.0001
Sex			0.1938	0.1497
Logistic regression with age as covariate				
Treatment group (MNTX or placebo)			0.9917	<0.0001
Age <65 vs. Age ≥65			0.0614	0.6506
Logistic regression with baseline opioid dose as covariate				
Treatment group (MNTX or placebo)			1.0014	<0.0001
Baseline opioid dose			-0.00005	0.3697

From this evaluation, it was concluded that age and gender did not have influence on the response rates.

En cuanto a los resultados de seguridad:

“Safety in special populations. (...) Other special populations. Age, gender, and underlying disease had no significant influence on the frequency and severity of adverse events.”

Respecto a los resultados de farmacocinética, se señala:

“Special populations. Gender. The influence of gender on PK parameters was performed using a combined analysis of four studies (MNTX 1105-1107, and MNTX-103), including the data of a total of 140 healthy volunteers.

A significant difference in Cmax (and MRT values) and in the quantity recovered unchanged in the urine (43% for females and 49% for males) was detected, however these differences were not considered clinically significant. Overall, the analysis of the PK parameters showed no relevant differences between the two genders.”

En ficha técnica:

Apartado 5.1 Propiedades farmacodinámicas: *“En estos estudios, la media de edad de los pacientes incluidos fue de 68 años (extremos 21 y 100) y el 51% eran mujeres.”*. *“En ninguno de los dos estudios, hubo evidencias que sugieran que factores como la edad o el género afecten a la seguridad o a la eficacia.”*

Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas: *“Poblaciones especiales (...) Género. No se han observado diferencias significativas entre sexos.”*

1.1.10. EPAR rivaroxaban (Xarelto®), procedimiento EMEA/H/C/000944, año 2008,
Prevenición del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

En el informe se señala sobre el estudio de eficacia clínica del medicamento:

“The demographic data were provided for each subgroup in the relevant treatment arm with respect to gender, race, age, weight and BMI. The study populations are reasonably representative of the European target population. The proportion of females was 55.5% in RECORD 1, 54% in RECORD 2 and 68% in RECORD 3 study. The mean age was 63, 61.5 and 67.6 years with approximately 13, 13.2 and 21% being >75 years of age, in the RECORD 1, RECORD 2 and RECORD 3 trial, respectively. These data do not suggest relevant baseline differences indicated by the homogeneity testing in PP, MITT and safety population analysis.”. (Subrayado añadido).

“Main studies. (...)

Statistical methods. (...) Categorical variables like gender and race were analyzed by a Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for geographic region. (...).

Furthermore during heterogeneity testing a statistically significant difference female gender was apparent and the meaning of this finding in the context of the study results is unclear. To further explore the effect of gender on the primary efficacy endpoint, a logistic regression model was employed including the interaction of treatment with gender. The test for interaction of treatment with gender was not statistically significant in either the PP or MITT populations.”. (Subrayado añadido).

“Analysis performed across trials (pooled analyses). (...)

In the overall population of the 3 pivotal studies, rivaroxaban was generally more effective than enoxaparin in preventing total VTE (MITT analysis) in nearly all subpopulations. These subpopulations with an observed odds ratio less than the upper 95% CI limit of the overall population estimate (0.44) were: both genders, white and Asian race, all age groups, bodyweight >50 to 110 kg, BMI groups between 18.5 kg/m² to <40 kg/m², general anesthesia and regional anesthesia, duration of surgery, absence and presence of risk factors for VTE, absence and presence of a history of VTE, creatinine clearance between 30 to <50 mL/min and >80 mL/min, fragile subjects, and a limited number of subjects taking CYP3A4 or P-gp inducers.”.

“Patient exposure. (...)

Based on the demographic data analysis, no differences between the treatment groups within two indications during investigation in phase II were obvious. The gender distribution was 60% women vs 40% men for the rivaroxaban treated subjects in VTE prevention studies and 44% women vs 56% men for the rivaroxaban treated subjects in VTE treatment studies.”.

Respecto a la seguridad del medicamento:

“Men had higher bleeding events rates of treatment-emergent major or non-major bleeding events compared to women, and had higher bleeding rates when treated with rivaroxaban compared to enoxaparin. (...)

Overall, considering the presented subgroup analyses of bleeding events in the three phase III trials and the relevant data available for the comparator, there is no suggestion of the need to restrict the use of rivaroxaban according to gender, race, age or bodyweight.”.

En cuanto a la farmacocinética:

“The pharmacokinetic studies included single, multiple dose trials, examinations of metabolism and excretion patterns, effects of age, gender, weight, race, renal and hepatic impairment and concomitant medication on the pharmacokinetic profile of the drug.”.

“Pharmacokinetics in special populations were evaluated in specific phase I studies in subjects with mild to severe renal impairment, mild to moderate hepatic impairment, elderly, subjects with high or low weight. In addition, differences between gender and different race were evaluated in phase I studies.

Gender, race and weight have none or only a small effect on rivaroxaban AUC. The drug exposure is increased in elderly, in patients with renal impairment and in patients with hepatic impairment (patients with cirrhosis classified as Child Pugh A or B). In addition, patients with renal and hepatic impairment are more sensitive to rivaroxaban and have a steeper PK/PD relationship resulting in a larger increase in PD effects than in PK effects.”.

La Ficha técnica, informa en cuanto al sexo:

Apartado 4.2 Posología y forma de administración: *“Sexo. No es necesario ningún ajuste de dosis.”.*

Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas: *“Poblaciones especiales. Sexo. No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre pacientes hombres y mujeres.”.*

1.1.11. EPAR azacitidina (Vidaza®), procedimiento EMEA/H/C/000978, año 2008, síndromes mielodisplásicos. Medicamento huérfano.

Se describe en el informe la población de estudio:

“

Table 13 Study AZA-001 - Baseline demographic characteristics (ITT)

	Azacitidine N=179	BSC only N=105	Conventional care regimen Low-dose cytarabine N=49	Standard chemotherapy N=25	Combined CCR N=179	Total N=358
Gender						
Male	132 (73.7)	67 (63.8)	35 (71.4)	17 (68.0)	119 (66.5)	251 (70.1)
Female	47 (26.3)	38 (36.2)	14 (28.6)	8 (32.0)	60 (33.5)	107 (29.9)
Race						
Caucasian	177 (98.9)	104 (99.0)	47 (95.9)	24 (96.0)	175 (97.8)	352 (98.3)
Black or African American	0	0	0	0	0	0
Asian/Oriental	2 (1.1)	1 (1.0)	2 (4.1)	0	3 (1.7)	5 (1.4)
Hispanic	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.6)	1 (0.3)
Other	0	0	0	0	0	0
Age (years)						
Mean ± Std Dev	68.0 ± 7.57	69.9 ± 7.68	70.6 ± 6.93	63.4 ± 8.18	69.2 ± 7.87	68.6 ± 7.73
Median	69.0	70.0	71.0	65.0	70.0	69.0
Min, Max	42, 83	50, 88	56, 85	38, 76	38, 88	38, 88
Age categories						
≤ 44	1 (0.6)	0	0	1 (4.0)	1 (0.6)	2 (0.6)
45-54	5 (2.8)	2 (1.9)	0	2 (8.0)	4 (2.2)	9 (2.5)
55-64	51 (28.5)	22 (21.0)	7 (14.3)	9 (36.0)	38 (21.2)	89 (24.9)
65-74	84 (46.9)	48 (45.7)	28 (57.1)	11 (44.0)	87 (48.6)	171 (47.8)
≥ 75	38 (21.2)	33 (31.4)	14 (28.6)	2 (8.0)	49 (27.4)	87 (24.3)
Weight (kg)						
Mean ± Std Dev	76.5 ± 14.08	74.9 ± 14.30	74.2 ± 12.17	73.9 ± 13.43	74.6 ± 13.58	75.6 ± 13.85
Median	75.1	76.0	75.0	74.5	75.2	75.2
Min, Max	47, 134	43, 113	50, 118	39, 93	39, 118	39, 134
BSA (m²)						
Mean ± Std Dev	1.9 ± 0.19	1.8 ± 0.20	1.8 ± 0.17	1.8 ± 0.20	1.8 ± 0.19	1.9 ± 0.19
Median	1.9	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9
Min, Max	1.4, 2.5	1.3, 2.2	1.4, 2.3	1.2, 2.0	1.2, 2.3	1.2, 2.5

”.

Respecto a la seguridad del medicamento: *“with regard to gender, although there are 2-fold differences in the frequencies of individual TEAEs between males and females in the azacitidine group, there does not appear to be any clinically relevant differences based on gender.”.*

Respecto a la farmacocinética: *“Safety subgroup analyses did not reveal any clinically relevant differences between genders.”.*

1.1.12. EPAR peginterferon alfa-2a (Pegasys®), procedimiento EMEA/H/C/000395, año 2002, hepatitis crónica B y C.

La población de estudio en función del sexo se describe para algunos de los ensayos: Estudio NV15496 “*Patients were mostly Caucasian (approximately 86 %) male (approximately 60-70 %)*”; Estudio NV15495 “*Compared with study NV 15496, there were trends towards a slightly higher mean age (47) and a higher percentage of males (approximately 70 %)*”; Estudio NV15801 estudio de eficacia en terapia combinada “*This study included HCV positive patients who presented typical characteristics for CHC with respect to sex (majority male), age (around 40 years of age), HCV genotype (around 60 % genotype 1).*”; Estudio 24 w PEG-IFN/rib 58% mujeres y Estudio 48 w PEG-IFN/rib 61% mujeres; Estudios NV15497, NV15942, WV16240, WV16241 no informan del sexo de los sujetos. Para los ensayos farmacocinéticos en voluntarios sanos desconocemos en que número o proporción participaron las mujeres.

En el informe se señala respecto al género: “*The following potential prognostic factors were evaluated: age, gender, race, body weight, viral load, ALT, histology (fibrosis), treatment duration. There are additional factors besides ALT and histology, which should be considered in a decision whether treatment or watchful waiting is indicated. These factors include age, gender, co-morbidity, extrahepatic manifestations, etc. It would be unreasonable to require liver biopsies in all patients with infections caused by virus genotype 2/3 and normal ALT and the following wording is therefore proposed in section 4.4 of the SPC⁸: “In patients with normal ALT, progression of fibrosis occurs on average at a slower rate than inpatients with elevated ALT. This should be considered in conjunction with other factors, such as HCV genotype, age, extrahepatic manifestations, risk of transmission, etc. which influence the decision to treat or not.”.*

“*Efficacy in women:*

Efficacy results in women receiving PEG-IFN alfa-2a in combination with 800 mg of ribavirin in the pivotal study NRI5961 were similar to those in men. Although women with genotype 1 infection treated with PEG-IFN alfa-2a plus ribavirin achieved a numerically higher sustained virological response than men, a multiple logistic regression analysis of baseline prognostic factors showed no effect of sex on sustained virological response in this treatment group.

In contrast, in co-infected patients receiving PEG-IFN alfa-2a monotherapy, sustained virological response in women was lower than in men, a result consistent with the finding that sex is a significant baseline prognostic factor for sustained virological response in patients treated with PEG-IFN alfa-2a monotherapy but not with PEG-IFN alfa-2a plus ribavirin.

However, because of the smaller proportion of women (approximately 20%, 163 women) in the study compared with men (approximately 80%, 697 men), comparison of the efficacy results in women and men should be interpreted with caution.”.

Sobre los estudios complementarios de eficacia WV16240 y WV16241 indica: “*Subgroup analyses. In general and in both pivotal studies, the response rates were higher in female patients.*”.

En relación con los resultados de seguridad, se detallan los AA en función del sexo del paciente, en número y en proporción. Se observa en la tabla que recoge el informe que los AA son más frecuentes en mujeres, en particular los AA: alopecia, candidiasis oral, sinusitis y anemia.

⁸ SPC = summary product characteristics. En español, ficha técnica.

“

Adverse Events by Sex

Body System Adverse Event	PEG-IFN alfa-2a 180 µg Placebo (N = 286)		PEG-IFN alfa-2a 180 µg Ribavirin 800 mg (N = 288)		IFN alfa-2a 3 MIU Ribavirin 800 mg (N = 285)	
	Males N= 234	Females N= 52	Males N= 231	Females N= 57	Males N= 231	Females N= 54
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
SKIN & SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS						
Alopecia	17 (7)	4 (8)	22 (10)	14 (25)	7 (3)	10 (19)
GASTROINTESTINAL DISORDERS						
Abdominal Pain	16 (7)	11 (21)	21 (9)	4 (7)	18 (8)	5 (9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS						
Oral Candidiasis	10 (4)	6 (12)	14 (6)	7 (12)	7 (3)	3 (6)
Sinusitis	13 (6)	6 (12)	8 (3)	7 (12)	10 (4)	2 (4)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS						
Anemia	18 (8)	4 (8)	26 (11)	13 (23)	6 (3)	6 (11)

Note: No. (%) = number and percentage of patients.

”.

En la discusión, se señala sobre el tratamiento combinado de PEG-IFN con ribavirina:

“The safety profile in patients with normal ALT is similar to that in patients with increased ALT. The frequency of reported adverse reactions were slightly higher in study NR16071 as compared with the dose/duration comparative study. This was also the case for the percentage of patients undergoing dose reductions, especially related to ribavirin. However, this might be a consequence of the inclusion of a higher percentage of women and/or patients with lower body weight.”

Effects on peripheral blood cell counts were rather similar to what has been reported previously with the exception of anaemia, which was slightly more commonly observed in the current study. This mainly reflects the larger proportion of women in the current study. In the absence of a reasonable mechanistic explanation, the CHMP is inclined to view this as a spurious finding and does not recommend that the SPC should be amended with respect to this observation. Nevertheless, the MAH has committed to provide further data as a post-approval commitment on the incidence of anaemia (<10 g/dL) in CHC patients infected with HCV genotype 1 and having normal level of transaminases when treated with pegylated interferon alfa-2a plus 1000/1200 milligrams of ribavirin.” (Subrayado añadido).

Del análisis de la Ficha técnica: *“Pruebas de laboratorio antes y durante el tratamiento. (...) El riesgo de desarrollar anemia es más alto en la población femenina.”*, *“Género. La farmacocinética de Pegasys tras inyecciones subcutáneas únicas fue comparable entre varones y mujeres sanos.”*, observamos que recoge algunos de los comentarios sobre el género y otros no. No se ha trasladado la información de seguridad (tasa de AA es mayor en mujeres, en particular la alopecia) y de eficacia a los apartados 4.8 y 5.1, respectivamente, ni aparece en Ficha técnica en otro apartado.

En 2008 se presenta información adicional, para indicación de tratamiento combinado con ribavirina. En el nuevo informe no encontramos referencia alguna al género, salvo que la participación de hombres en el ensayo aportado es 2/3 del total.

1.1.13. EPAR ertapenem (Invanz®), procedimiento EMEA/H/C/000389, año 2002, Antiinfeccioso.

En el informe se señala en relación con la eficacia del medicamento: “*Summary of efficacy in bacteraemic patients across all trials (...) The overall rates for favourable primary responses were 91% for females and 88% for males treated with ertapenem; rates by indication did not show consistent differences in response rates by gender.*”.

En relación con la seguridad: “*Safety in special populations: Regarding age and gender, AE reporting rates were not notably different between age groups and gender. Incidences of all and specific AEs were generally higher in females, but this pattern also applied to comparative therapies.*”. (Subrayado añadido). No se especifica que AA son.

Respecto a la farmacocinética se señalan también diferencias de género:

“

Pharmacokinetics

The pharmacokinetic profile of ertapenem was evaluated in healthy volunteers from both sexes, in the elderly and patients with renal impairment, following single and multiple intravenous doses of ertapenem. Ertapenem was measured using validated methods. There was also a limited evaluation of the pharmacokinetics of ertapenem following intramuscular route.

Absorption and distribution

Mean C_{max} ertapenem following a single 30-minute intravenous infusion of a 1 g dose in healthy young adults was 155 mg/l at 0.5 hour post-dose (end of infusion), 9 mg/l at 12 hour post-dose, and 1 mg/ml at 24 hours post-dose.

Single and multiple dose studies indicated that total ertapenem AUCs were slightly lower than would be predicted as the dose is increased (0.5 to 2 g), but unbound ertapenem concentrations were higher than expected. Following multiple doses, there was no evidence of any drug accumulation between days 1 and 8 on dosing at up to 3 g/day.

After single intravenous doses of 1 g over 30 minutes in males and females, mean AUCs for total and unbound drug were not significantly different between gender, with or without weight as a covariate in females. The 12 h mean plasma concentration of total ertapenem after 1 g was 8.3 mg/l in females and 12.1 mg/l in males.

(...)

Metabolism and excretion

A study with ¹⁴C-labelled ertapenem administered at the single dose of 1 g showed that radioactivity mirrored total ertapenem concentrations as determined by HPLC. In this study, cumulative recovery of dose administered in urine and faeces was 90 % over 168 h. The majority of the radioactivity was recovered during the initial 24 hour post-dose, predominantly in urine (81 %), 9 % being recovered from the faeces, indicating that a small portion of the dose was eliminated by biliary or intestinal secretion.

In the urine, unchanged ertapenem accounted for 38 % of the dose administered and 37 % appeared as the beta-lactam ring-open metabolite. Each of the other six components detected accounted for less than 1% of the administered dose. The conversion to the open ring form in man has been ascribed to DHP-1, and appears to occur very predominantly in the renal tissues. There was no evidence *in vivo* that microbiologically active metabolites might be present in either plasma or urine. Ertapenem was neither a substrate nor an inhibitor of CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 or 3A4.

Renal clearance of ertapenem was slightly higher in females, with plasma elimination half-life for total ertapenem equivalent to 4.6 h in males and 3.6 h in females. Renal excretion of intact ertapenem as a percent of dose was about one-third higher in females, while t_{1/2} for total ertapenem was shorter in females (3.5 h vs 4.2 h after 1 g doses). Renal clearance of total (ratio 0.7:1) and unbound (ratio 0.55:1) ertapenem was lower in the elderly, as was non-renal clearance (approximately 0.9:1 and 0.7:1, respectively). The t_{1/2} for total ertapenem was about 5 h in the elderly and about 4 h in younger subjects.

”.

1.1.14. EPAR tenecteplasa (Metalyse®), procedimiento EMEA/H/C/000306, año 2001, tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio.

El ensayo principal que se llevo a cabo para demostrar de seguridad y eficacia fue “ASSENT-II study”.

“

Thirty-Day Mortality Subgroups, Intent-to-Treat Population

		TNK-tPA (N=8461)	rt-PA (N=8488)	Relative Risk (95% CI)
Overall mortality (%)		521/8458 (6.16)	524/8485 (6.18)	0.997 (0.887,1.122)
Age (years)				
	<= 75 (%)	338/7408 (4.56)	318/7410 (4.29)	1.063 (0.915,1.235)
	> 75 (%)	182/1047 (17.38)	206/1070 (19.25)	0.903 (0.754,1.081)
Time to treatment (hours)				
	0-2 (%)	125/2519 (4.96)	125/2563 (4.88)	1.017 (0.799,1.296)
	>2-4 (%)	256/4036 (6.34)	214/3902 (5.48)	1.157 (0.970,1.379)
	>4 (%)	129/1832 (7.04)	181/1970 (9.19)	0.766 (0.617,0.952)
Infarct location				
	Anterior (%)	266/3332 (7.98)	279/3408 (8.19)	0.975 (0.830,1.146)
	Other (%)	254/5112 (4.97)	245/5059 (4.84)	1.026 (0.865,1.218)
Previous MI				
	Yes (%)	131/1335 (9.81)	118/1367 (8.63)	1.137 (0.897,1.441)
	No (%)	389/7116 (5.47)	402/7098 (5.66)	0.965 (0.843,1.105)
Sex				
	Male (%)	327/6518 (5.02)	314/6505 (4.83)	1.039 (0.894,1.209)
	Female (%)	194/1940 (10.00)	210/1980 (10.61)	0.943 (0.784,1.134)
Heart rate(bpm)				
	< 60 (%)	72/1454 (4.95)	56/1456 (3.85)	1.287 (0.915,1.812)
	60-79 (%)	175/3871 (4.52)	185/3853 (4.80)	0.942 (0.769,1.152)
	80-99 (%)	162/2346 (6.91)	165/2337 (7.06)	0.978 (0.794,1.205)
	>= 100 (%)	110/774 (14.21)	115/820 (14.02)	1.013 (0.795,1.291)
Systolic blood pressure (mm Hg)				
	< 100 (%)	89/462 (19.26)	83/469 (17.70)	1.089 (0.831,1.426)
	100-139 (%)	256/4374 (5.85)	260/4321 (6.02)	0.973 (0.823,1.150)
	140-174 (%)	162/3361 (4.82)	163/3390 (4.81)	1.002 (0.811,1.239)
	>= 175 (%)	11/251 (4.38)	15/293 (5.12)	0.856 (0.401,1.830)
Killip class				
	I (%)	351/7425 (4.73)	359/7462 (4.81)	0.983 (0.851,1.134)
	II (%)	120/887 (13.53)	117/874 (13.39)	1.011 (0.797,1.281)
	III (%)	27/93 (29.03)	24/98 (24.49)	1.185 (0.740,1.899)
	IV (%)	18/35 (51.43)	22/36 (61.11)	0.842 (0.556,1.273)
Hypertension				
	Yes (%)	255/3187 (8.00)	249/3267 (7.62)	1.050 (0.888,1.241)
	No (%)	264/5263 (5.02)	271/5199 (5.21)	0.962 (0.816,1.135)
Diabetes				
	Yes (%)	121/1383 (8.75)	116/1329 (8.73)	1.002 (0.786,1.278)
	No (%)	398/7066 (5.63)	405/7140 (5.67)	0.993 (0.868,1.136)
Previous CABG				
	Yes (%)	32/327 (9.79)	25/327 (7.65)	1.280 (0.776,2.111)
	No (%)	488/8123 (6.01)	495/8136 (6.08)	0.987 (0.875,1.115)
Country (1)				
	Europe (%)	259/4120 (6.29)	278/4112 (6.76)	0.930 (0.789,1.095)
	Non-Europe (%)	262/4338 (6.04)	246/4373 (5.63)	1.074 (0.907,1.271)
Country (2)				
	United States (%)	109/1811 (6.02)	100/1847 (5.41)	1.112 (0.854,1.447)
	Non-US (%)	412/6647 (6.20)	424/6638 (6.39)	0.970 (0.851,1.106)

	TNK-tPA (N=8461)	rt-PA (N=8488)	Relative Risk (95% CI)
Race			
Caucasian (%)	468/7636 (6.13)	472/7637 (6.18)	0.992 (0.876,1.122)
African Descent (%)	5/116 (4.31)	3/114 (2.63)	1.638 (0.401,6.694)
Asian (Mongoloid) (%)	6/76 (7.89)	9/86 (10.47)	0.754 (0.281,2.022)
Other (%)	35/415 (8.43)	26/421 (6.18)	1.366 (0.837,2.227)
Weight (kg) (1)			
< 67 (%)	157/1556 (10.09)	149/1575 (9.46)	1.067 (0.862,1.320)
>= 67 (%)	357/6874 (5.19)	370/6879 (5.38)	0.966 (0.838,1.112)
Weight (kg) (2)			
< 60 (%)	75/629 (11.92)	67/653 (10.26)	1.162 (0.852,1.586)
60-69 (%)	117/1500 (7.80)	132/1479 (8.92)	0.874 (0.689,1.109)
70-79 (%)	136/2427 (5.60)	134/2437 (5.50)	1.019 (0.808,1.285)
80-89 (%)	97/2061 (4.71)	110/2026 (5.43)	0.867 (0.664,1.131)
>= 90 (%)	89/1813 (4.91)	76/1859 (4.09)	1.201 (0.890,1.620)

Se presentan para el ensayo los resultados desagregados en función de las características de los pacientes, entre estas, el sexo:

The incidence of total stroke tended to be higher in the TNK-tPA group (1.78 %) than in the alteplase group (1.66 %). The incidence of total stroke is consistent with the incidence observed in previous large-scale mortality studies, particularly for alteplase: 1.55 % in GUSTO I, and 1.79 % in GUSTO III. Primary ICHs occurred in 0.93 % of patients in the TNK-tPA group and 0.94 % of patients in the alteplase group, being virtually identical. When compared with the ICH rates in the accelerated rt-PA group in GUSTO I (0.72 %), GUSTO III (0.87 %), and COBALT (0.8 %), the rate for alteplase and TNK-tPA in ASSENT-II was slightly higher. This increase may be due to a better detection due to brain imaging. Another reason might be that the study did not have an upper age limit. A breakdown of all strokes according to patients characteristics is provided in the following table:

ITT Population	TNK-tPA % of all patients	Alteplase % of all patients
Primary ICH	0.93	0.94
Ischaemic stroke	0.72	0.64
Any stroke	1.78	1.66
Age <= 75 years	1.59	1.27
Age > 75 years	3.15	4.39
Time to treatment 0-2 hr	1.39	1.05
Time to treatment >2-4 hr	2.01	1.79
Time to treatment >4 hr	1.80	2.18
Male	1.44	1.20
Female	2.94	3.18
Weight < 60 kg	3.33	4.29
Weight 60-69 kg	2.27	2.16
Weight 70-79 kg	2.10	2.52
Weight 80-89kg	1.55	1.33
Weight >= 90 kg	0.72	0.91

In subgroups results, the stroke rates, both total and ICHs, are higher in patients with a low body weight. These findings apply to both treatments and are in line with the results of the weight-subgroups for 30-day mortality. However, the total stroke and primary ICH rates tended to be higher in the alteplase group compared to the TNK-tPA group in patients with a low body weight. A reason for the increased stroke rates in patients with low body weight might be the inclusion of risk groups in the low weight subgroup such as elderly or (light weight) females.

Resultan tasas de ictus mayores en pacientes de menor peso, encontrándose en este grupo ancianos y mujeres.

Ficha técnica: apartado 5.2 propiedades farmacocinéticas *“Un incremento del peso corporal tuvo como consecuencia un aumento moderado del aclaramiento de tenecteplasa y el aumento de edad tuvo como consecuencia una ligera reducción del aclaramiento. Por lo general, las mujeres presentan un aclaramiento menor que los hombres, pero esto puede explicarse por el peso corporal, que es generalmente inferior en las mujeres.”*.

En otros apartados de la Ficha técnica, a excepción de embarazo y lactancia, no se encuentran otras referencias a resultados desagregados por sexo.

Así pues el informe recoge información desagregada sobre resultados de eficacia y seguridad y la Ficha técnica sobre resultados de farmacocinética.

1.1.15. EPAR *algalsidasa alfa* (Replagal®), procedimiento EMEA/H/C/000369, año 2001, enfermedad de Fabry. Es un medicamento huérfano y se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

Especifica el informe que no se habían realizado ensayos en poblaciones especiales para la primera autorización y que se estaban llevando a cabo estudios en niños en el momento de elaboración del informe, año 2001. El EPAR fue actualizado en 2004.

Los primeros 4 ensayos fueron sólo en hombres y posteriormente se hizo uno en mujeres.

Son de interés en esta tesis los siguientes párrafos del informe:

“The pharmacokinetics of Replagal in female Fabry patients was comparable with those in male patients. Similarly, the clinical effects seen in women are more or less comparable with those seen in men, suggesting comparable clinical efficacy.”

“Study TKT014 in female patients showed there were no significant gender related safety differences and the adverse events profile emerging from the submitted data was more or less comparable with that seen in males, with a higher reported incidence of headache in females compared to males. The SPC has been updated to include the safety experience in females accordingly. No infusion reactions were reported in females and there was no evidence of the development of an antibody response. The comparative lack of immunogenicity in female patients compared to males suggests that Replagal is recognised by the immune system as a native protein. This may reflect that the presence of a small amount of residual enzyme in female patients infers some degree of immunological protection. There were no treatment related deaths reported during the study.” (Subrayado añadido).

En farmacocinética se señala que la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) menor en mujeres: *“Pharmacokinetic parameters were not significantly different between male and female patients. Elimination half-lives were 108 ± 17 minutes in males compared to 89 ± 28 minutes in females and volume of distribution was approximately 17% body weight in both sexes. Clearance normalised for body weight was 2.66 and 2.10 ml/min/kg for males and females, respectively. Based on the similarity of pharmacokinetic properties of *algalsidase alfa* in both males and females, tissue distribution in major tissues and organs is also expected to be comparable in male and female patients.”* (Subrayado añadido).

En la Ficha técnica se recoge parte de la información inicial del EPAR y la obtenida posteriormente en ensayos de eficacia de mayor duración y en ensayos población pediátrica:

Apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:

“Reacciones idiosincrásicas relacionadas con la perfusión (...) En conjunto, el porcentaje de reacciones relacionadas con la perfusión fue significativamente más bajo en mujeres que en hombres.”

“Anticuerpos de clase IgG contra las proteínas Al igual que ocurre con todos los productos farmacéuticos con proteínas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos de clase IgG frente a éstas. Se ha observado una respuesta de concentración reducida de anticuerpos de clase IgG aproximadamente en el 24% de los pacientes de sexo masculino tratados con Replagal. De acuerdo con los escasos datos disponibles, este porcentaje resultó ser menor (7%) en la

población pediátrica de sexo masculino. Estos anticuerpos de clase IgG parece que se desarrollaron aproximadamente a los 3-12 meses de tratamiento. Al cabo de 12-54 meses de tratamiento, el 17% de los pacientes tratados con Replagal seguían presentando un resultado positivo de anticuerpos, mientras que el 7% presentaban pruebas del desarrollo de tolerancia inmunológica, basados en la desaparición de los anticuerpos de clase IgG a lo largo del tiempo. El 76% restante continuó presentando en todo momento resultados negativos en las pruebas de determinación de anticuerpos. En pacientes pediátricos >7 años de edad, 1/16 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa durante el estudio. No se observó ningún aumento en la incidencia de acontecimientos adversos para este paciente. En pacientes pediátricos <7 años de edad, 0/7 de pacientes varones dio resultado positivo para anticuerpos IgG contra la agalsidasa alfa. No se han detectado anticuerpos de clase IgE en ningún paciente tratado con Replagal.”.

Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas: “Se administraron dosis únicas de entre 0,007 y 0,2 mg de enzima por kilogramo de peso corporal a pacientes varones adultos, en forma de perfusiones intravenosas de 20-40 minutos; a las mujeres se les administraron 0,2 mg de enzima por kilogramo de peso corporal en forma de perfusión durante 40 minutos. Las propiedades farmacocinéticas en general no se vieron afectadas por la dosis de la enzima. Tras una dosis intravenosa única de 0,2 mg/kg, la agalsidasa alfa tuvo un perfil bifásico de distribución y eliminación de la circulación. No se observaron diferencias significativas de los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes varones y las mujeres. La semivida de eliminación de la proteína de la sangre fue aproximadamente de 108 ± 17 minutos en los varones y de 89 ± 28 en las mujeres, siendo el volumen de distribución de aproximadamente el 17% del peso corporal en ambos sexos. El aclaramiento de referencia fue de 2,66 ml/min/kg para los varones y de 2,10 ml/min/kg para las mujeres. Dadas las similitudes en las propiedades farmacocinéticas de la agalsidasa alfa en varones y mujeres, es de esperar que la distribución tisular en los principales tejidos y órganos sea también semejante.”.

1.2.EPAR que describen diferencias de sexo en eficacia, con resultados desagregados o en valoración de los mismos:

1.2.1.EPAR capsaicina (Qutenza®), procedimiento EMEA/H/C/000909, año 2009, neuralgia.

Presenta 4 ensayos clínicos, para los cuales se describe el sexo de la población: “Study C116, C117: (...) Gender distribution was fairly equal, with slightly more female subjects enrolled (52-56%). No significant differences between Qutenza and control groups were noted for any demographic characteristics. With regard to subjects’ pain characteristics, there were no statistically significant differences between the Qutenza and Control groups except for concomitant pain medication use in study C116.” Y “Study C107, C119: (...) Majority of the subjects were male (85-93%). No statistically significant differences were observed between each Qutenza group and the pooled control group with respect to all demographic and baseline characteristics evaluated.”.

Sobre métodos estadísticos empleados: “For treatment comparisons gender stratified analysis of covariance (ANCOVA) model was used.”

En los resultados de eficacia clínica, se expone sobre el análisis de subgrupos: “Gender, Age and Baseline Pain. Although the net treatment effects (i.e., Qutenza versus control) were similar between females and males and between younger subjects and older subjects, females and younger subjects reported larger percent reductions in pain scores regardless of treatment group compared with males and older subjects, respectively. Qutenza-treated subjects with baseline scores less than the median showed larger percent reductions in pain scores compared to Qutenza-treated subjects with higher baseline pain scores. However, although the percent reduction was greater in Qutenza-treated subjects with lower baseline pain scores, the absolute change in NPRS scores was similar regardless of baseline pain level. (Subrayado añadido).

En seguridad clínica: “*With regards to demographic characteristics there was no consistent pattern of relationship between age, gender, race and the AE profile of Qutenza. For treatment comparisons gender stratified analysis of covariance (ANCOVA) model was used.*”.

1.2.2. EPAR Inmunoglobulina humana normal (IgIV) (Privigen®), procedimiento EMEA/H/C/000831, año 2008, tratamiento reconstitutivo e inmunomodulación.

“*The primary efficacy endpoint: The platelet response rate was higher in males than in females (95.7 vs 70.6%), this difference seems to be coincidental; both genders reach the required level of 70% response rate.*”. (Subrayado añadido)

1.2.3. EPAR ranolazina (Ranexa®⁹), procedimiento EMEA/H/C/000805, año 2008, angina de pecho estable.

La población estudiada se señala en la siguiente tabla:

“*Only about 23% were females (table 2).*”.

“

Table 2 - Summary of demographic data. Study CVT 3033

Characteristics	Ranolazine SR		Placebo N=269	Total N=823	p-Value
	750mg <i>b.i.d.</i> N=279	1,000mg <i>b.i.</i> <i>d.</i> N=275			
Mean age, years	64.3	63.9	63.7	64.0	
Age category, n(%)					
< 65 years	141 (50.5)	138 (50.2)	129 (48.0)	408 (49.6)	ns
≥ 65 years	138 (49.5)	137 (49.8)	140 (52.0)	415 (50.4)	
Gender, n(%)					
Male	217 (77.8)	219 (79.6)	202 (75.1)	638 (77.5)	ns
Female	62 (22.2)	56 (20.4)	67 (24.9)	185 (22.5)	
Race, n(%)					
Caucasian	269 (96.4)	269 (97.8)	265 (98.5)	803 (97.6)	ns
Non-caucasian	10 (3.6)	6 (2.2)	4 (1.5)	20 (2.4)	

”.

En relación con la eficacia clínica, en población especial (edad, raza y género) se exponen en el informe las siguientes tablas y figuras:

“

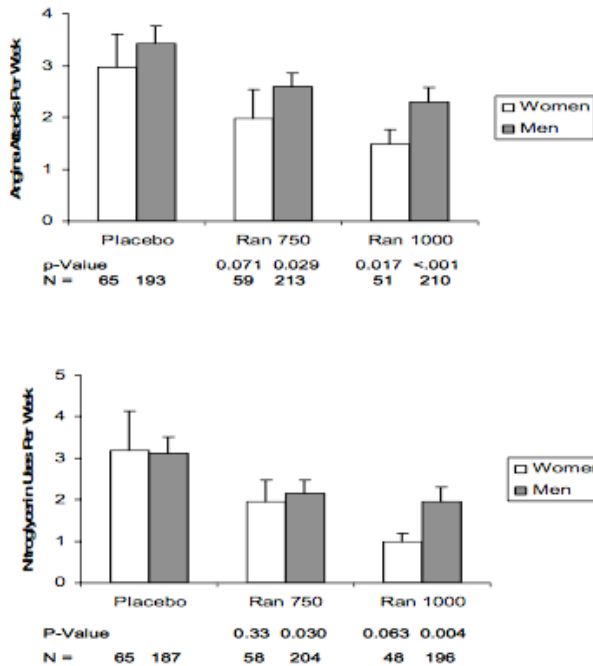
Table 10 - Change from Baseline in Exercise Treadmill Test Duration (sec) at Trough at Week 12 Using LOCF. Subgroup Analysis by Gender, study CVT 3033

Statistic	Ran SR 750 mg vs Placebo		Ran SR 1000 mg vs Placebo	
	Female	Male	Female	Male
Mean Difference	1.3	28.9	8.6	26.1
S.E. of Mean Difference	22.5	12.4	23.4	12.5
95% Confidence Interval	(-42.9, 45.5)	(4.5, 53.2)	(-37.4, 54.6)	(1.6, 50.6)
P-value	0.95	0.020	0.71	0.037

”.

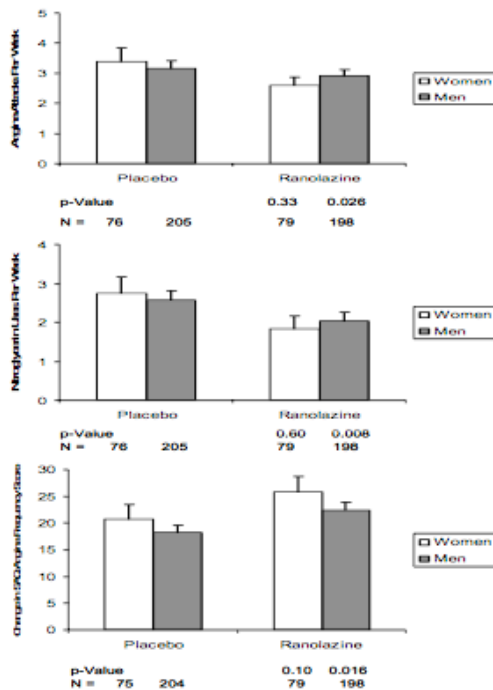
⁹ Previamente denominado Latixa®.

Figure 3 - Average Weekly Angina Frequency and Nitroglycerin Use Over 12 Weeks in Women and Men (CVT 3033)



Note: P-value from comparison to placebo using analysis of covariance on ranked data with effects for treatment, background therapy, pooled site, gender and the interaction of treatment with gender.

Figure 4 - Average Weekly Angina Frequency, Nitroglycerin Use Over 6 Weeks, and Change from Baseline in SAQ Score in Women and Men (CVT 3037)



Note: P-values from comparison to placebo using Cochran-Mantel-Haenszel test for equality of mean modified ridit score, stratifying by pooled center (angina frequency and NTG use) and analysis of covariance with effects for treatment, pooled site and baseline value (change in SAQ score).

“

Table 11 - Subgroup Efficacy Analysis: Time from Randomization to First Occurrence of Recurrent Ischemia by Gender

	Male		Female	
	Placebo (n=2096)	Ranolazine (n=2173)	Placebo (n=1185)	Ranolazine (n=1106)
Number of Patients with Events	296	294	198	135
Relative Risk (Ranolazine:Placebo)	0.966		0.711	
95% Confidence Interval	(0.82, 1.14)		(0.57, 0.88)	
*p-value	0.68		0.002	
p-value (Treatment Subgroup Interaction)	0.026			
Proportion of patients experiencing an event (KM estimates)				
30 days	3.6%	4.4%	5.3%	3.0%
60 days	5.4%	5.5%	7.2%	4.5%
90 days	6.4%	6.8%	8.4%	5.5%
180 days	9.9%	10.1%	12.8%	9.0%
270 days	12.7%	12.4%	15.5%	11.6%
360 days	15.0%	14.3%	18.2%	13.0%
450 days	16.3%	15.8%	20.2%	14.3%
540 days	19.2%	17.7%	21.4%	16.6%

Note: *p-value from log-rank test stratifying by the intention for early invasive management. Relative risk estimates from Cox regression model stratifying by the intention for early invasive management. KM=Kaplan Meier.

”

“The results in women are not significant and not of any clinical importance. *It was noted previously that women showed less improvement compared to men. There is a difference between men and women regarding the results on ETT, but in both CVT 3033 and CVT 3037, there was a decreases in angina frequency and nitroglycerin consumption with ranolazine treatment compared to placebo appeared comparable between women and men (fig 3 and 4, respectively). In addition, in CVT 3037, improvement in the angina frequency dimension of the SAQ with ranolazine treatment was also comparable between women and men. The exercise performance improving effect in females at peak and trough is reduced to 27.5% and to 42.2% of that in males in the dose range of 500 mg to 1500 mg b.i.d. There were significantly smaller improvements in time to onset of angina among females at peak but not at trough.*” (Subrayado añadido).

Respecto a la seguridad del medicamento se expone en el informe:

“Safety in special populations

(...)

Age, Gender, and Race

The treatment-emergent response to ranolazine was similar in all demographic subgroups for all parameters examined and was also similar to the overall Phase 2/3 PR population, with the exception of a higher incidence of ranolazine treatment-emergent AEs in patients ≥ 75 years of age compared with younger patients. The most frequent AEs observed in patients treated with ranolazine who were ≥ 75 years of age were constipation (21/114; 18.4%), dizziness (18/114; 15.8%), nausea (13/114; 11.4%), asthenia (9/114; 7.9%), and headache (7/114; 6.1%). Subgroup analyses by race were performed, but the small number of non-Caucasian patients limits the utility of these analyses.”

Respecto a la farmacocinética en relación con la farmacodinamia:

“PK/PD modelling

A population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) evaluation of the effect of ranolazine on exercise treadmill time (ETT) has been performed. The drug related effect on ETT, excluding the placebo (learning) effect, increased linearly with the ranolazine plasma concentration with an average slope of 16.8 sec for each increase by 1,000ng/mL in males, and 6.4 sec for each increase by 1,000ng/mL in females. The factors age, weight, race, CHF classified as NYHA I-III, diabetes, concomitant anti-anginal medication, and drug formulation (IR or SR) had no effect on the slope.”. (Subrayado añadido).

“Sex and race were not included as covariates in the model. Hence, no conclusions can be drawn regarding these factors. However, other data overall suggest that gender does not seem to have a clinically relevant influence on ranolazine pharmacokinetics.”.

Ficha técnica:

Apartado 5.1 Propiedades farmacodinámicas: “Eficacia clínica: (...) La mejora en la duración del ejercicio para las mujeres fue de aproximadamente un 33% de la mejora observada para los hombres a la dosis de 1000 mg dos veces al día. En cambio, tanto hombres como mujeres mostraron reducciones similares en la frecuencia de ataques de angina y el consumo de nitroglicerina. Dadas las reacciones adversas dependientes de la dosis y la similar eficacia a 750 y 1000 mg dos veces al día, se recomienda una dosis máxima de 750 mg dos veces al día.”.

Apartado 5.2 Propiedades farmacocinéticas: “Efectos de género: El género no mostró un efecto clínicamente relevante sobre los parámetros farmacocinéticos.”.

1.2.4.EPAR peginterferon alfa-2a (Pegasys®), procedimiento EMEA/H/C/000395, año 2002, hepatitis crónica B y C.

Ver punto 1.1.12.

1.3.EPAR que describen diferencias de sexo en seguridad, con resultados desagregados o en la valoración de los mismos:

En 22 informes de un total de 156 (14,10 %) se señalan diferencias de sexo en resultados de seguridad en los resultados de los ensayos clínicos (no incluye estos los estudios de farmacocinética), ya sea presentando los resultados de forma desagregada por sexo (1 caso - peginterferon alfa-2^a, Pegasys®) o en una valoración de los mismos (21 casos restantes). Se comentan a continuación cada uno de estos casos.

1.3.1.EPAR aztreonam (Cayston®), procedimiento EMEA/H/C/000996, año 2009, tratamiento de infección pulmonar crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

Ver punto 1.1.1.

1.3.2.EPAR doripenem (Doribax®), procedimiento EMEA/H/C/000891, año 2008, antiinfeccioso.

Ver punto 1.1.5.

1.3.3.EPAR lacosamida (Vimpat®), procedimiento EMEA/H/C/000863, año 2008, epilepsia.

Ver punto 1.1.6.

1.3.4.EPAR dabigatran etexilato (Pradaxa®), procedimiento EMEA/H/C/829, año 2008, prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

Ver punto 1.1.7.

1.3.5.EPAR dihidrocloruro de histamina (Ceplene®), procedimiento EMEA/H/C/000796, año 2008, leucemia mieloide aguda.

Ver punto 1.1.8.

1.3.6.EPAR azacitidina (Vidaza®), procedimiento EMEA/H/C/000978, año 2008, síndromes mielodisplásicos.

Ver punto 1.1.11.

1.3.7.EPAR peginterferon alfa-2a (Pegasys®), procedimiento EMEA/H/C/000395, año 2002, hepatitis crónica B, C.

Ver punto 1.1.12.

1.3.8.EPAR ertapenem (Invanz®), procedimiento EMEA/H/C/000389, año 2002, antiinfeccioso.

Ver punto 1.1.13.

1.3.9.EPAR sitagliptina/ metformina clorhidrato (Efficib®, Janumet®, Velmetia®), procedimientos EMEA/H/C/000896, EMEA/H/C/000861 y EMEA/H/C/000862, año 2008, Diabetes Mellitus tipo II.

La población de estudio se valora en el informe: *“The treatment groups compared within Comparisons I and II were generally similar with regard to age, gender, race, duration of diabetes, secondary diagnoses, baseline HbA1c and duration of exposure. For the tabulated safety summary no major differences were present with regard to mean age, gender distribution and BMI.”*.

El informe señala en resultados de seguridad, que las mujeres son ligeramente más sensibles al efecto de este medicamento sobre el intervalo QTc:

“Race, gender and age did not have meaningful effects on the relationship between sitagliptin plasma concentrations and DPP-4 activity. In a thorough QTc study, following a dose of 800 mg, QTc interval was slightly increased, but not to a clinically significant extent. However, considering the data separately by gender, a borderline effect was seen in females at the high dose (800mg) (mean value 5.85 msec with an upper limit of the 95% CI of 9.96 (~10 msec), which is the threshold according to ICH guideline E14). However, sitagliptin was shown to inhibit HERG current at concentrations (IC50 117 µM, worst case scenario) that were far beyond therapeutic free plasma levels. The safety margin calculated from non-clinical studies was 38, which was considered sufficient, even if women were slightly more sensitive to an effect of sitagliptin on QTc. No change in QTc interval was measured after a single dose of 100 mg. No clinically meaningful differences in the incidence of specific AEs by age, gender or race were observed.”. (Subrayado añadido).

Sobre la farmacocinética se indica: *“Race, gender and age did not have meaningful effects on the relationship between sitagliptin plasma concentrations and DPP-4 activity.”*.

Ficha técnica:

Se hace referencia al intervalo QT de manera general sin especificar el hallazgo en mujeres: *“Durante el tratamiento con sitagliptina no se observaron cambios clínicamente significativos en las constantes vitales ni en los ECG (incluido el intervalo QTc).”*.

La única referencia al género que se recoge en la Ficha técnica es la siguiente: *“Otras características de los pacientes. No se necesita realizar ajuste de la dosis en función del género, la raza o el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes. Estas características no tuvieron efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de la sitagliptina de acuerdo con un análisis farmacocinético combinado de los datos obtenidos en fase I y con un análisis farmacocinético poblacional de los datos obtenidos en fase I y fase II.”*.

1.3.10. EPAR amifampridina (Firdapse®¹⁰), procedimiento EMEA/H/C/001032, año 2009, tratamiento sintomático del síndrome miasténico de Lambert-Eaton. Es un medicamento huérfano y se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

Se presentó para la autorización de este medicamento un ensayo de bioequivalencia llevado a cabo sólo en hombres (“27 healthy adult males, aged 18-45 years, were included in this study.”) y documentación bibliográfica. La documentación era sobre estudios publicados, en los cuales habían participado tanto hombres como mujeres.

En el informe se señala en cuanto aspectos de seguridad: “Survey of the Hospital Centre of Rennes 2005. *Bc This study was a retrospective observational cohort safety study performed by the Centre Hospitalier Régional de Rennes (France). There were 59 reported cases of paraesthesias occurring in 14 men and 45 women. Several types were distinguished, particularly peri-oral paraesthesias, which appears to be the most common form of paraesthesias related to 3,4-DAP.*” (subrayado añadido).

Ficha técnica: en la referencia a la RA parestesias en ficha técnica no se expone la diferencia de género que se halló.

1.3.11. EPAR indacaterol (Onbrez Breezhaler®, Oslif Breezhaler®), procedimientos EMEA/H/C/001211 y EMEA/H/C/001210, año 2009, EPOC.

La población participante en los ensayos clínicos se detalla en el informe de forma desagregada según se aprecia en las siguientes tablas:

“

Baseline data:

	B2335S (n= 1665)	B2346 (n= 416)	B2334 (n=1728)
Age (median(min-max))	64.0 (40-88)	63.0 (40-89)	64.0 (40-90)
Gender (% females)	37.2	47.6	20.3
Smoking history (%current smokers)	45.2	51.9	41.3
Pack years (median (min-max))	43 (13-208)	48.5 (20-728)	40.0 (20-900)

Table Patients' baseline data mean (s.d.)

	indacaterol 300 µg	indacaterol 600 µg	Formoterol	Placebo
Demographic characteristics				
Age in years	63.9 (8.6)	62.9 (8.7)	63.6 (8.5)	63.2 (8.3)
Male gender (%)	80.3	76.9	80.2	81.5
MBI (kg/m ²)	26.2 (4.9)	26.5 (5.1)	26.3 (4.8)	26.8 (5.1)

”

En el informe se señala respecto a resultados de seguridad: “The analyses showed no significant impact of age, gender, race, smoking history or use of ICS on the treatment effect of either dose of indacaterol on trough FEV1 and FEV1 AUC5min-4h at day 1 and at 12 weeks. RA: The frequency of Post Inhalation-cough was clearly higher in female patients than in males (150µg: 39.2% vs. 22.6%; 300µg: 46.4% vs. 23.1%; 600µg: 36.6% vs. 25.7%) as well as in current smokers vs. ex-smokers (150µg: 33.22% vs. 26.2%; 300µg: 33.7% vs. 26.6%; 600µg: 31.0% vs. 26.9%).” (Subrayado añadido).

Respecto a la farmacocinética: “A population analysis of the effect of age, gender and weight on systemic exposure in COPD patients after inhalation indicated that indacaterol can be used safely in all age and weight groups and regardless of gender.”

Se informa del hallazgo en Ficha técnica:

¹⁰Previamente llamado Zenas®.

“Description of selected adverse reactions In Phase III clinical studies, healthcare providers observed during clinic visits that on average 17-20% of patients experienced a sporadic cough that occurred usually within 15 seconds following inhalation and typically lasted for 5 seconds (about 10 seconds in current smokers). It was observed with a higher frequency in female than in male patients and in current smokers than in ex-smokers. This cough experienced post inhalation was generally well tolerated and did not lead to any patient discontinuing from the studies at the recommended doses (cough is a symptom in COPD and only 6.8% of patients overall reported cough as an adverse event). There is no evidence that cough experienced post inhalation is associated with bronchospasm, exacerbations, deteriorations of disease or loss of efficacy.”

1.3.12. EPAR vacuna contra la gripe (IDflu®, Intanza®), procedimientos EMEA/H/C/000966 y EMEA/H/C/000957, año 2009, profilaxis de la gripe en adultos.

La población se describe en términos de género para todos los ensayos, como estudio dosis-respuesta en adultos (18 a 59 años): *“The mean age of the study population was 32.6 years, and the groups were similar in terms of age and gender distribution.”*. Estudios dosis-respuesta en adultos (> 60 años): GID07 *“All four groups were similar in terms of age and gender distribution, except for the 6 µg ID group who had a slightly higher number of females than in the other groups.”*. GID09 *“The mean age at inclusion was 69.2 years. All four groups were similar in terms of age. Regarding gender distribution, there were more males than females in the ID 9 µg, ID 15 µg, and ID 21 µg groups, while there were more females than males in the IM 15 µg group.”*

Para el análisis de seguridad se expone: *“The demographic characteristics at baseline were homogeneous between the key studies and between the groups of each individual study. In the adult indication fewer males than females were included in these studies: 40.9% versus 59.1% in the ID 9µg group and 39.1% versus 60.9% in the IM 15µg group. Baseline parameters such as skin type, body mass index (BMI), and risk status were measured in GID23 and were homogeneous between the ID 9µg and IM 15µg groups.*

Fewer males than females were included in the key elderly studies: 45.3% versus 54.7% in the ID 15µg group and 46.3% versus 53.7% in the IM 15µg group. Baseline parameters such as skin type, BMI, and risk status were measured in GID17 and were homogeneous between the ID 15µg and IM 15µg groups.”

Sobre resultados de seguridad se señala: *“Safety in special populations: Analysis of the influence of gender or risk status on the safety of the Influenza Vaccine revealed similar trends between the ID and the IM group. Overall, there were more vaccinations followed by reactions and events in female than male subjects, and more SAEs were reported in the male population. In Phase III studies, especially in the elderly, the subjects with a risk status had more SAEs in the ID and in the IM groups.”*. (Subrayado añadido).

1.3.13. EPAR dronedarona (Multaq®), procedimiento EMEA/H/C/001043, año 2009, fibrilación auricular.

En apartado sobre la seguridad del medicamento se encuentra la siguiente información:

“Women. Investigating the influence of some intrinsic factors on the incidence of treatment emergent adverse events (TEAEs), females appear to be at higher risk for the development of any TEAE or serious TEAE. This corresponds with the observed higher DRO plasma exposure in female patients in the pharmacokinetics studies. As only one dose scheme is proposed i.e. 400 mg BID, the management of the female population using DRO is expected to be problematic in clinical practice. This is reflected in the SPC section 5.2. The MAH should present data per gender in the upcoming PSURs.”

En cuanto a la información farmacocinética: *“Although clearance was statistical significantly related to age, gender and weight, the clinical relevance of this finding is less clear. Based on simulated data, females would have 19% higher AUC compared to males. AUC would be 20%*

higher in patients with relatively low body weight (<59 kg), compared to “average” patient (84 kg in this population PK study). Vice versa, AUC would be 15% lower in overweight patients (BW>95kg). Age has relatively little influence: AUC would be 5% higher for patient > 82 yrs compared to 65 yrs old patients. The exposure would be highest for older female patients, with relatively low bodyweight.” (Subrayado añadido).

En Ficha técnica:

Apartado 4.8

“Assessment of intrinsic factors such as gender or age on the incidence of any treatment emergent adverse reactions showed an interaction for gender (female patients) for the incidence of any adverse reactions and for serious adverse reactions.”

Apartado 5.2

“Gender, age and weight are factors that influence the pharmacokinetics of dronedarone.”

“Gender In female patients, dronedarone exposures and its N-debutyl metabolite exposure are on average 1.3 to 1.9-fold higher as compared to male patients.”

1.3.14. EPAR epoetina theta (Biopoin®, Eporatio®), procedimientos EMEA/H/C/001036 y EMEA/H/C/001036, año 2009, anemia.

La población estudiada se resume en la siguiente tabla del informe:

“

Table 22: Basic demographic characteristics in controlled phase II/III studies

Indication and studies	Renal anaemia studies (XM01-04, -05, -06, -07)		Cancer treatment anaemia studies (XM01-21, -22, -23)		
	EpoTheta N=606	EpoB N=235	EpoTheta N=261	Placebo N=252	EpoB* N=73
Treatment type					
Age					

Indication and studies	Renal anaemia studies (XM01-04, -05, -06, -07)		Cancer treatment anaemia studies (XM01-21, -22, -23)		
	EpoTheta N=606	EpoB N=235	EpoTheta N=261	Placebo N=252	EpoB* N=73
Treatment type					
Mean, yrs	61.3	61.7	58.1	58.5	57.3
SD, yrs	14.0	13.8	12.5	12.6	10.5
≤ 64 yrs, n (%)	326 (53.8)	127 (54.0)	170 (65.1)	154 (61.1)	53 (72.6)
65-74 yrs, n (%)	172 (28.4)	59 (25.1)	75 (28.7)	77 (30.6)	16 (21.9)
≥ 75 yrs, n (%)	108 (17.8)	49 (20.9)	16 (6.1)	21 (8.3)	4 (5.5)
Gender					
Male, n (%)	313 (51.7)	140 (59.6)	109 (41.8)	91 (36.1)	22 (30.1)
Female, n (%)	293 (48.3)	95 (40.4)	152 (58.2)	161 (63.9)	51 (69.9)
Weight, kg					
Mean	71.2	72.8	67.0	66.1	69.0
SD	14.5	14.9	14.4	13.2	14.6
Race					
White, n (%)	603 (99.5)	233 (99.1)	226 (86.6)	219 (86.9)	66 (90.4)
Other, n (%)	3 (0.5)	2 (0.9)	35 (13.4)	33 (13.1)	7 (9.6)

”

En el informe en la información de seguridad del medicamento en poblaciones especiales se señala: “*Safety in special populations. (...) A higher incidence of serious and severe adverse events and deaths was observed in patients 75 years and older treated with Epoetin theta in clinical trials. Moreover, certain adverse events were more frequent in female patients than in males (data not shown).*”. (Subrayado añadido).

No existe otra información al respecto en la Ficha técnica o en el historial de evaluación publicado por la EMA para este medicamento.

Respecto a la farmacocinética: “*No studies addressing gender or ethnic differences were submitted.*”.

1.3.15. EPAR ácido nicotínico/ laropiprant (Pelzont®, Tredaptive y Trevaclyn®), procedimientos EMEA/H/C/903, EMEA/H/C/889 y EMEA/H/C/897, año 2008, dislipemias.

De la población se indica lo siguiente:

“*Analysis performed across trials (pooled analyses and meta-analysis)*

“*Comparisons and analyses of results across the pivotal phase III studies P020-02, P022-02, P023-00 and P054-00 were provided. The proportion of females was greater in P022-02 (>50%) than in the other studies (approximately 40%).*”.

En estos se señala que el número de abandonos (durante el ensayo clínico) es más frecuente en mujeres: “*A slightly higher percentage of female than male across all treatment groups reported and discontinued due to AEs.¹¹*”. “*The minor differences between races and between genders do not give any reason to exclude a population from treatment with the product.*”.

Respecto a la población de estudio se señala:

“*Clinical studies in special populations. No separate clinical studies have been performed in special populations during the phase III programme. Analyses across subpopulations in all phase III studies were provided. Female and male patients as well as the relevant age groups have been appropriately included in the studies. The combination of ER nicotinic acid and laropiprant appears to be effective in a variety of adult populations including subjects with primary hypercholesterolemia, mixed dyslipidemia, regardless of the age, race, gender, baseline LDL-C, HDL-C and TG levels. The modest influence of gender and age is not considered of major clinical significance.*”.

“*Phase I studies were conducted to directly evaluate the effect of demographic and some other factors on laropiprant pharmacokinetics (gender, age, hepatic function, renal function, and food effect). Subsequently, a composite pharmacokinetic analysis was performed to evaluate the effect of gender, age, race, and body mass index on laropiprant pharmacokinetics in the phase I population. Results from both, the individual studies and the composite analysis, indicate that the demographic factors (age, gender, race and body mass index) do not clinically impact pharmacokinetics of laropiprant when administered as laropiprant alone or in combination with ER nicotinic acid. Thus no dose adjustment for laropiprant is warranted on this basis.*”.

En las conclusiones del informe se señala: “*The minor differences between races and between genders do not give any reason to exclude a population from treatment with the product.*”.

1.3.16. EPAR fentanilo (Effentora®), procedimiento EMEA/H/C/000833, año 2008, dolor en pacientes de cáncer.

Respecto a la población estudiada en los ensayos se señala: “*The proportion of male and women was similar in the two groups of patients.*”.

El informe señala que son más frecuentes los AA en mujeres en el lugar de aplicación: “*(...) women appeared to be at greater risk for application site adverse events. The incidence of*

¹¹AEs = adverse events.

application site reactions seen during clinical trials was confirmed by the first post-marketing data that are available from the US. Given the severity of the underlying illnesses of the patients included in the clinical studies, application site disorders are not to be regarded as major safety concerns.”. (Subrayado añadido).

Se señalan las siguientes diferencias farmacocinéticas: *“Pharmacokinetic parameters of fentanyl formulated as FEBT from this database showed that women had 21% higher mean dose-normalised AUC_{0-∞}, and 29% higher mean C_{max} than men, probably largely attributable to differences in weight”*. (Subrayado añadido).

“No formal clinical pharmacology studies were specifically conducted to study the effect of gender, weight, race, or age.”.

En la Ficha técnica no existe mención alguna a diferencias de género expuestas en el informe.

1.3.17. EPAR febuxostat (Adenuric®), procedimiento EMEA/H/C/000777, año 2008, hiperuricemia crónica.

En el informe se expone que el ratio hombre : mujer en los ensayos pivotaes fue de 17.7 : 1.

Respecto a la información de seguridad del medicamento: *“The overall incidence of adverse events and study drug-related adverse events during dosing in the Phase I study was higher in females than males. In the Phase III controlled studies, the overall incidences of treatment-emergent adverse events were higher for female subjects than for male subjects for each of the treatment groups. However, only about 6.4 % female patients were included which makes statistic evaluation uncertain. Since so few female subjects were included in the pivotal studies, the Applicant has committed to further analyse postmarketing safety data with respect to gender in coming PSURs (see FUMs)”*. (Subrayado añadido).

No consta expresamente publicado por la EMA en el “assessment history” de este medicamento que se hayan presentado nuevos resultados de seguridad en mujeres.

En relación con los resultados farmacocinéticos se señala: *“Unbound febuxostat C_{max} and AUC values were statistically significantly (p<0.05) higher in females than in males probably due to slightly lower total body.”*.

En la Ficha técnica: no existen referencia al sexo en la información de seguridad y si se recoge la de farmacocinética.

Apartado 5.2:

“Sexo. Después de varias dosis orales de ADENURIC, los valores de C_{más} y AUC fueron un 24 % y un 12 % más elevados en mujeres que en varones, respectivamente. Sin embargo, los valores de C_{más} y AUC corregidos para el peso fueron similares en los dos sexos. No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.”.

1.3.18. EPAR tacrolimus (Protopic®), procedimiento EMEA/H/C/000374, año 2002, dermatitis atópica.

En el informe se señala que: *“Adverse events were analysed by age, gender, baseline severity, and by percent of BSA affected at baseline and none of the analyses showed a subpopulation at a greater risk of any given adverse events. It was however noted that fever and cough occurred more often in children, and headache more often in adults; female patients tended to experience more skin burning, flu syndrome and headache and not surprisingly patients with severe disease and larger areas involved reported more skin burning, pruritus and skin erythema.”*. (Subrayado añadido).

Respecto a la farmacocinética: *“Pharmacokinetics in special populations and gender effect were not studied.”*.

1.3.19. EPAR trióxido de arsénico (Trisenox®), procedimiento EMEA/H/C/000388, año 2002, Leucemia. Medicamento huérfano.

Se describe en la siguiente tabla del informe la población participante en los dos ensayos clínicos llevados a cabo para el registro:

“

Table 3. Baseline demographic and clinical characteristics

Demographics	97-66 N=12	PLRXAS01 N=40	Total N=52(%)
Age			
<18	2	5	7 (13%)
18 to 59	7	27	34 (65%)
≥60	3	8	11 (21%)
Gender			
Female	4	24	28 (54%)
Male	8	16	24 (46%)
Weight			
<75 kg	4	13	17 (33%)
75 to 100 kg	6	18	24 (46%)
>100 kg	2	9	11 (21%)
Months since diagnosis			
Mean	26.2	22.7	23.5
Median	21.1	18.1	18.4
Range	11.9-61.1	9.0-53.8	9.0-61.1
Prior BMT			
No	10 (83%)	35 (88%)	45 (87%)
Yes	2 (17%)	5 (13%)	7 (13%)
No. of prior regimens			
1	3	19	22 (42%)
2	3	17	20 (38%)
>2	6	4	10 (20%)

”.

En el informe se señala en relación con la seguridad del medicamento: “*Discussion on clinical Pharmacology Arsenic is known to increase the QT electrocardiographic interval, which may eventually lead to a very serious, and sometimes fatal, type of arrhythmia. The results presented are in line with what is known from the literature on the cardiotoxicity of arsenic. Some uncertainties remain as to the reasons why the sex differences in QTc interval prolongation are observed only during the first course of treatment with ATO. Also, the inverse relationship between dose administered and QTc interval prolongation is unexplained. Correlative studies involving measurements of ATO plasma levels and QTc interval prolongation remain of interest.*”.

“*After the first course of ATO, there was a statistically significant QTc prolongation in both males and females. The steady-state QTc prolongation is longer in men than women and steady-state values are attained sooner - as indicated by the half-life - in women than men. QTc interval prolongation was comparable for both sexes during the second course of arsenic therapy.*”. (Subrayado añadido).

Ficha técnica: no se han trasladado las diferencias de género a la Ficha técnica. No obstante, recoge la Ficha técnica el caso de una mujer “*Una paciente (que recibió múltiples medicamentos concomitantes, entre los que se incluía la amfotericina B) padeció taquicardia ventricular en “torsades de pointes” asintomática durante el tratamiento de inducción con trióxido de arsénico para una recaída de APL.*”.

1.3.20. EPAR hexafluoruro de azufre (SonoVue®), procedimiento EMEA/H/C/000303, año 2001, ecocardiografía.

En el informe se exponen los AA inesperados¹² ocurridos en los ensayos clínicos y las reacciones adversas (RA)¹³ de los estudios post-comercialización presentados apuntando el sexo de cada paciente.

De los AA inesperados que tuvieron lugar en los ensayos clínicos son 8 en mujeres y 6 en hombres, pero no se puede calcular lo que representan en el total, ya que se desconoce qué porcentaje de población de cada sexo participó en los ensayos.

1.3.21. EPAR tenecteplasa (Metalyse®), procedimiento EMEA/H/C/000306, año 2001, tratamiento trombolítico de sospecha de infarto de miocardio.

Ver punto 1.1.14.

1.3.22. EPAR algalsidasa alfa (Replagal®), procedimiento EMEA/H/C/000369, año 2001, enfermedad de Fabry. Es un medicamento huérfano y se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

Ver punto 1.1.15.

1.4. EPAR que describen diferencias de sexo en farmacocinética, con resultados desagregados o en la valoración de los mismos:

1.4.1. EPAR acetato de eslicarbazepina (Zebinix®), procedimiento EMEA/H/C/000988, año 2009, epilepsia.

Ver punto 1.1.2.

1.4.2. EPAR dronedarona (Multaq®), procedimiento EMEA/H/C/001043, año 2009, fibrilación auricular.

Ver punto 1.3.13.

1.4.3. EPAR cafeína (Peyona®¹⁴), procedimiento EMEA/H/C/001014, año 2009, apnea en recién nacidos. Medicamento huérfano.

En el informe se señala una diferencia entre sexos en neonatos, que se considera dudosa su significación clínica por el CHMP: *“A publication referring that the female neonate demonstrates a higher rate of caffeine metabolism than the male is cited. The clinical significance of this finding was considered doubtful by the CHMP.”*

1.4.4. EPAR ustekinumab (Stelara®), procedimiento EMEA/H/C/000958, año 2009, psoriasis.

Se señala en el informe respecto a poblaciones especiales en farmacocinética:

“Special populations (...) Other factors were evaluated for their possible effect on CL/F and/or V/F of ustekinumab:

- Impaired renal function: As creatinine clearance increased with weight and was higher in males, the relevance of the combined data was uncertain and the absolute effect was small;

¹² Acontecimiento adverso cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la Ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado)

¹³ Reacción adversa se define como toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

¹⁴ Previamente denominado Nymusa®.

- *Impaired liver function: As the differences noted are small, the relevance was uncertain;*
- *Gender: A small difference was detected, which was considered unlikely to be significant;*
- *Race: 1793 (92.6%) Caucasian subjects and 144 (7.4%) non-Caucasian subjects were included in the population PK analysis. Race did not have a significant effect on the model-predicted CL/F estimate of ustekinumab. Although the non-Caucasians subjects had an 11.1% lower V/F estimate than Caucasians this was not considered to be clinically meaningful.”.* (Subrayado añadido).

1.4.5. EPAR mifamurtida (Mepact®), procedimiento EMEA/H/C/000802, año 2009, para tratamiento de osteosarcoma. Medicamento huérfano.

En la introducción del informe se señala: *“High-grade osteosarcoma accounts for approximately 20–22% of all primary malignant bone tumours. Occurrence is most commonly in the second decade of life with frequencies slightly higher in males than in females (1.5:1) and its peak frequency is observed in the adolescent.”.* Se han reclutado en los ensayos hombres y mujeres en un porcentaje cercano al de prevalencia de la enfermedad: *“The intent-to-treat (ITT) dataset included 372 male and 306 female patients.”.*

En farmacocinética se observaron diferencias relevantes por edad, sexo y raza para las cuales no se encontró explicación y se concluyó que serían debidas al azar. No obstante, en el informe se aconseja que se hagan más estudios farmacocinéticos. Se transcribe a continuación textualmente lo expuesto en el informe:

“During the assessment, the CHMP also found that there were a number of unexplained findings and uncertainties about the treatment effect associated with MEPACT. In particular the mechanism of action of MEPACT has been claimed to be the aspecific activation of the mononuclear phagocyte system (MPS), but no direct evidence of MEPACT induced anti-tumoral cytotoxicity was available. Important differences in treatment effect had been observed for different age groups, gender and race. The treatment effect was different according to associated chemotherapy and appeared to be present only when MEPACT is used in conjunction with ifosfamide. A large number of patients have been censored in time-to-event analyses, but it was difficult to exclude that censoring is independent of outcome. The CHMP convened the scientific advisory group (SAG) for oncology to advise on a number of points. The SAG agreed that the claimed mechanism of a specific activation of the mononuclear phagocyte system (MPS) seems plausible and may be related to the clinical efficacy observed. The SAG agreed that it is difficult to speculate on the importance of any apparent effects in post hoc subgroup analyses. The apparent interactions with age, gender and race might be entirely due to chance. There is no strong pharmacological rationale for an interaction with any of those subgroups. However, it might be of interest to conduct further pharmacokinetic studies to explore intrinsic factors. No subgroup analyses have been presented by histological response to pre-operative chemotherapy. It would be interesting to investigate the effect of MTP by histological response to pre-operative chemotherapy, since this is an important prognostic factor. Also, important imbalances with respect to this factor should be ruled out. From the data presented on overall survival it is possible that there exists a quantitative interaction with ifosfamide. However, the SAG agreed that this quantitative interaction is likely to be small and of little clinical importance, although the precise magnitude is difficult to establish. What is important is that the clinical data presented are reassuring about the fact that there is no important qualitative interaction. The SAG agreed by consensus that the benefits of MTP are consistent regardless of the treatment arm used in the pivotal trial, although the treatment effect might be slightly different. Further pharmacokinetic studies could be conducted to address this point. Although missing data are always undesirable, in this context, the high level of censoring is considered unbeneficial and could have been prevented despite the nature of the disease and the type of patient population. However, as long as the censoring mechanisms are the same between treatment arms, it should be possible to rule out major bias in the treatment estimate. From the data presented the SAG agreed that there are no signs of different follow-up and censoring mechanisms between treatment arms so this should not be a major concern. A more

extended follow-up in terms of overall survival (OS) should be attempted with the aim of reducing the missing data. Overall, the SAG considered that the unexplained observations and uncertainties are well within the range of what is observed with other cancer products. The SAG agreed that based on the clinical efficacy data presented, treatment with MTP was associated with clinically significant benefits in the proposed indication. The SAG also agreed that the observed toxicity profile raised no particular concern, given the large unmet medical need and the sufficiently convincing efficacy data, and that it is considered important to conduct a number of additional studies post-approval to address the pharmacokinetics of MTP by age, to investigate the pharmacokinetics of ifosfamide in combination with MTP, to investigate the efficacy and safety of MTP for the treatment of adult osteosarcoma, to further explore the possibility of using MTP also before surgery (neoadjuvant setting), as well as to attempt to retrieve more OS data that is currently missing.”. (Subrayado añadido).

Debido a que se trata de un medicamento huérfano, se autorizó con información limitada. A fecha 02/02/2011 no existe nueva información al respecto¹⁵.

En Ficha técnica no hay referencia alguna a posibles diferencias por edad, género o raza.

1.4.6. EPAR aliskireno/ hidroclorotiazida (Rasilez HCT®), procedimiento EMEA/H/C/000964, año 2009, HTA.

En el informe se señala una menor exposición del fármaco en hombres (menor AUC, Cmax): *“Gender: Aliskiren exposure in males compared to females was slightly lower (AUC by 24%, and Cmax by 30%) however, this difference is not probably related to differences in body weights.”.* (Subrayado añadido).

1.4.7. EPAR saxagliptin (Onglyza®), procedimiento EMEA/H/C/001039, año 2009, Diabetes Mellitus tipo II.

Los datos demográficos (edad, sexo, peso, región geográfica) y las características basales de los pacientes que se incluyeron en los 6 ensayos clínicos de fase III se exponen en la siguiente tabla del informe:

“

Demographic and baseline characteristics of patients in the Core Phase 3 studies.

Category	CV181011						
	Randomized N=401	Open Label N=66	CV181038 N=365	CV181013 N=665	CV181040 N=768	CV181014 N=743	CV181039 N=1306
Male (%)	51	49	46	50	45	51	49
Race (%)							
White	85	92	70	55	59	81.6	76
Black/Afr. Amer.	5.5	4.5	6.6	3.9	2.5	5.4	1.8
Asian	4.5	1.5	23.3	34.7	18.1	2.7	16.3
Other	5	1.5	0.5	6.7	20.7	10.4	5.7
Mean Age (yr) (SD)	53.5 (11.29)	49.09 (8.63)	55 (10.31)	54 (10.13)	55 (10.09)	54.6 (9.98)	52 (10.73)
Age ≥65 (%)	16	3	17.5	15	18	15.7	11
Mean weight (kg) (SD)	89.78 (17.86)	91.41 (20.65)	85.48 (17.7)	81.2 (21)	75.6 (16.55)	87.04 (17.79)	82.60 (16.89)
Mean Duration of Diabetes (yr) (SD)	2.6 (3.2)	3.1 (3.7)	1.7 (3.2)	5.2 (5.2)	6.9 (5.8)	6.5 (5.1)	1.7 (3.1)
Mean Baseline A1C (%) (SD)	7.9 (1.0)	10.7 (0.8)	7.9 (0.9)	8.3 (1.1)	8.4 (0.9)	8 (0.9)	9.5 (1.3)
Mean Baseline FPG (mg/dL) (SD)	175 (48.5)	241.3 (49.2)	162 (42.71)	161.8 (46.96)	173.3 (42.99)	175.8 (46.4)	200.6 (57.44)
Mean Baseline BMI (mg/kg ²) (SD)	31.71 (4.59)	31.73 (4.73)	30.54 (4.95)	30 (5.62)	29.04 (4.60)	31.4 (4.85)	30.18 (4.81)
Geographic region (%)							
North America	78.1	80.3	44.7	45.1	15.4	55.5	16.5
Latin America	16.5	15.2	0	22.1	63.7	42.7	28.3
Europe	0	0	34.0	0	4.3	0	39.4
Asia Pacific	5.5	4.5	21.4	32.7	16.7	1.9	15.8

”

Sobre eficacia se hace referencia al género en dos párrafos:

“Dose response study (...)

¹⁵ *Mepact: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorization (last updated 02-02-2011).* Disponible en la página web de la EMA. [Consultado 20/02/2012].

The treatment groups were well balanced with respect to the baseline characteristics with the exception of gender where the proportion of males/females varied between the groups.”.

“Analysis performed across trials (pooled analyses and meta-analysis)

The effect of saxagliptin on the adjusted mean change from baseline in HbA1c was assessed in 12 additional clinical subgroup categories of potential interest: baseline HbA1c, race, baseline HOMA- 2B, baseline creatinine clearance, gender, geographic region, duration of T2DM, ethnicity, age, age in women only, baseline BMI, and baseline HOMA 2-IR. The effect of saxagliptin was analyzed across all 12 subgroup categories by study to assess whether there were subgroups where saxagliptin was ineffective.

There was no subgroup where saxagliptin was found consistently ineffective.”.

En cuanto a seguridad, no varía el resultado en función del sexo:

“Safety in special populations

The clinical adverse event profile of saxagliptin did not differ consistently within major subgroups, including by gender, age (<65 and ≥65 years), race, ethnicity, BMI, duration of diabetes, and degree of renal insufficiency. In an analysis of 5 pooled placebo-controlled monotherapy and combination studies, 71.3% of subjects <65 years of age treated with saxagliptin and 67.2% of subjects in the placebo group were reported to have AEs. AEs were reported in fewer subjects ≥65 years of age treated with saxagliptin compared with subjects treated with placebo (71.3% and 79.6%, respectively). No studies were done in pregnant subjects.”.

En farmacocinética existen diferencias en función del sexo, pero no se consideran clínicamente relevantes:

“The pharmacokinetics of saxagliptin was assessed in relation to age, gender, hepatic impairment, and renal impairment, and several studies have investigated the pharmacokinetics of saxagliptin delivered in various formulations.”.

“Effect of age and gender

Elderly subjects (65 to 80 years) had 23% and 59% higher C_{max} and AUC(INF) values of saxagliptin, respectively, than young subjects (18 to 40 years). Because of the <2-fold magnitude of the differences between the young and elderly subjects and the Phase 3 experience with saxagliptin with enrolment open to subjects up to 77 years, no dose adjustment on the basis of age is proposed. However, experience in patients aged 75 years and older is very limited, so caution should be exercised when treating this population. Compared to males, females had approximately 25% higher exposure values for BMS-510849, but this difference is not considered to be of clinical relevance. No dosage adjustment on basis of gender is therefore proposed.”. (Subrayado añadido).

1.4.8.EPAR tolvaptán (Samsca®), procedimiento EMEA/H/C/000980, año 2009, tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Se señala en el informe respecto a poblaciones especiales en farmacocinética:

“Special populations

In the target population the PK parameters C_{max} and AUC increased linearly with dose for single doses 10-60 mg of tolvaptan and were higher compared to healthy volunteers. In CHF mean C_{max} values are 1.19 to 1.85-fold higher and mean AUC values are 1.73 to 3.3 fold higher. In liver disease patients (HypoNa) a small increase in C_{max} (1.07 to 1.65 fold) and a larger increase for AUC (1.56 to 2.75 fold) are noted with single dosing. After multiple dosing (13 days), tolvaptan concentrations also appear to accumulate 1.7- to 1.8-fold. The applicant used the child-Pugh scoring system in assessing patients with liver disease. Dosing in those patients with severe hepatic impairment should be cautious and as experience with Child–Pugh

Class C is limited; this is reflected in the SPC.

Tolvaptan PK is not affected by age and gender in humans in the studies submitted (although in animal models a gender difference was noted). The gender variation of this metabolite seen in study 156-98-202 can be attributed to high variability. Patients with renal impairment have not been studied systematically although there are some studies in those with adult polycystic kidney disease. This is important missing information as both PK and PD could be different of tolvaptan could be different in these subjects. This further discussed in the PD section. The applicant has committed to further studying this as a post-authorisation commitment.”. (subrayado añadido).

En uno de los estudios farmacocinéticos se encuentran diferencias entre sexos, las cuales se atribuyen en la alta variabilidad. A continuación sobre otra población considerada también como especial, pacientes con insuficiencia renal, se señala que faltan datos y que será necesario un estudio posterior, lo que no se indica para el sexo.

Ver también punto 3.3.1., más adelante.

1.4.9. EPAR doripenem (Doribax®), procedimiento EMEA/H/C/000891, año 2008, Antiinfeccioso.

Ver punto 1.1.5.

1.4.10. EPAR lacosamida (Vimpat®), procedimiento EMEA/H/C/000863, año 2008, Epilepsia.

Ver punto 1.1.6.

1.4.11. EPAR dabigatran etexilato (Pradaxa®), procedimiento EMEA/H/C/829, año 2008, prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.

Ver punto 1.1.7.

1.4.12. EPAR dihidrocloruro de histamina (Ceplene®), procedimiento EMEA/H/C/000796, año 2008, leucemia mieloide aguda.

Ver punto 1.1.8.

1.4.13. EPAR bromuro de metilnaltrexona (Relistor®), procedimiento EMEA/H/C/000870, año 2008, tratamiento del estreñimiento inducido por opioides.

Ver punto 1.1.9.

1.4.14. EPAR fentanilo (Effentora®), procedimiento EMEA/H/C/000833, año 2008, dolor en pacientes de cáncer.

Ver punto 1.3.16.

1.4.15. EPAR febuxostat (Adenuric®), procedimiento EMEA/H/C/000777, año 2008, hiperuricemia crónica.

Ver punto 1.3.17.

1.4.16. EPAR icatibant (Firazyr®), procedimiento EMEA/H/C/000899, año 2008, tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario. Medicamento huérfano.

En el EPAR se señala que: “*Pharmacokinetic data in special populations are limited. In study 1103 evaluating effects of age and gender on icatibant pharmacokinetics there was a 4-fold difference in AUC between young men and elderly women with elderly men and young women having exposure in a similar range and somewhere in between the other two groups. Differences in weight could not explain the age and gender related PK differences. A population*

PK analysis of all PK data indicated that age, but not weight or gender affected icatibant clearance resulting in 50-60% higher AUC in elderly (75-80 year old) compared to a patient aged 40 years. Due to the low level of detail of the population PK report full analysis has not been possible. However, the totality of data suggests that gender has no marked effect on icatibant PK and that clearance decreases with age.”

Ficha técnica: “*Los datos sugieren que ni el sexo ni el peso parecen afectar significativamente a la farmacocinética del icatibant.”*

1.4.17. EPAR olanzapina (Zypadhera®), procedimiento EMEA/H/C/000890, año 2008, Esquizofrenia.

Se señala en el informe una diferencia de género en la farmacocinética y se da una justificación: *“A gender difference in olanzapine pharmacokinetics is attributed to differences in CYP1A2 enzyme activity. Typical plasma concentrations of olanzapine will likely be higher in females. However small difference is observed and no dosage adjustment is required.*

The analysis revealed that gender and smoking status significantly influence olanzapine pharmacokinetics. Existing oral olanzapine labelling addresses safety outcomes as they relate to smoking status, as well as use with alcohol, and other central nervous system depressants. Thus, Zypadhera product labelling with respect to extrinsic factors will reflect the information, where relevant and appropriate, from currently approved labels for the oral olanzapine formulation.” (Subrayado añadido).

Ficha técnica: *“When more than one factor is present which might result in slower metabolism (female gender, geriatric age, non-smoking status), consideration should be given to decreasing the dose. When indicated, dose escalation should be performed with caution in these patients.”* (subrayado añadido).

1.4.18. EPAR ertapenem (Invanz®), procedimiento EMEA/H/C/000389, año 2002, Antiinfeccioso.

Ver punto 1.1.12.

1.4.19. EPAR telmisartan/ hidroclorotiazida (MicardisPlus®, PritorPlus® y Kinzalcomb®), procedimientos EMEA/H/C/000413, EMEA/H/C/000414 y EMEA/H/C/000415, año 2002, HTA. [Base legal: artículo 4.8a) de Directiva 65/65/CEE, uso bien establecido de hidroclorotiazida].

“The study U00-1275 investigated the relative bioavailability of telmisartan 40 mg/hydrochlorothiazide 12.5 mg as a fixed dose combination in comparison with the two components. This single dose open-label randomised four ways crossover study involved 32 subjects (16 males and 16 females).”

“Interaction studies. (U96-3069) (...). There was a gender effect in terms of non-significant higher values for area under the curve (AUC) and Cmax in female subjects for both drugs, especially for telmisartan. There remains a gender effect for telmisartan with AUC and Cmax higher in females than in males. Since this effect appears to be consistent between the fixed combination and the monotherapy tablets this finding does not seem to be related to the new formulation.” (...) *“Inter-subject variability was low when hydrochlorothiazide was administered alone (20% for AUC24h and 25% for Cmax) and slightly higher when it was administered with telmisartan. Telmisartan and hydrochlorothiazide AUC24h and Cmax tended to be higher in females than males with both treatments, suggesting no apparent drug interaction in either sex.”* Se señalan un AUC y Cmax mayores en mujeres.

“Bioequivalence studies: (U00-1275, and U99-1401) (...). There remains a gender effect for telmisartan with AUC and Cmax higher in females than in males.”

“In study 502.261 (...) The results of this trial confirm that the fixed dose combination 40 mg/12.5 mg and 80 mg/12.5 mg are significantly more effective in reducing seated blood

pressure than the relative telmisartan monotherapy in patients who do not respond to telmisartan alone, regardless of age and sex.”.

1.4.20. EPAR caspofungina (Cancidas®), procedimiento EMEA/H/C/000379, año 2001, aspergilosis, candidiasis.

La población participante en los estudios clínicos fue según sexo: “*Gender: male/female (n %), P019 (n = 58) 35/23 (60.3 %/39.7 %), P019S (n = 11) 11/0 (100.0 % 0.0 %)*”.

Respecto a la farmacocinética: “*There was a small effect of gender on the pharmacokinetics of caspofungin, but it was considered insufficient to recommend any dosage adjustment.*”.

1.4.21. EPAR desloratadina (Neoclarityn®), procedimiento EMEA/H/C/000314, año 2001, rinitis alérgica, urticaria.

En este informe también se señala un AUC y Cmax mayores en mujeres: “*The effects of race (Blacks versus Caucasians) and gender on the pharmacokinetics of desloratadine following administration of 7.5 mg once daily for 14 days were relatively small. On average AUC and Cmax values for desloratadine and 3-OH desloratadine were higher in females (3-10% and 45-48%, respectively) compared with males.*

Mean AUC and Cmax for desloratadine were higher in Black compared with Caucasian subjects (18- 32%), while mean AUC and Cmax values for 3-OH-desloratadine were lower (10%). Therefore, no dose adjustment is needed for race or gender.”.

1.4.22. EPAR sirolimus (Rapamune®), procedimiento EMEA/H/C/000273, año 2001, profilaxis del rechazo de órganos trasplantados.

La población de estudio se describe en función del sexo en la tabla a continuación. Para el estudio 301 se expone la valoración siguiente: “*There were no significant differences in demographic variables between the two treatments.*”.

“

Table 4: Demographic and baseline characteristics of patients enrolled in protocols 0468E1-301-US and 0468E1-302-GL

Characteristic	Sirolimus 2 mg/day Study 301 ^a	Sirolimus 2 mg/day Study 302 ^b	Sirolimus 5 mg/day Study 301 ^a	Sirolimus 5 mg/day Study 302 ^b	AZA Study 301	Placebo Study 302
Total enrolled	284	227	274	219	161	130
Sex, n (%) ^b						
Female	76 (27)	79 (35)	104 (38)	70 (30)	70 (43) ^b	39 (30)
Male	208 (73)	148 (65)	170 (62)	149 (68)	91 (57)	91 (70)
Ethnic origin, n (%)						
White	160 (56)	172 (76)	154 (56)	175 (80)	92 (57)	103 (79)
Black	63 (22)	26 (11)	62 (23)	27 (12)	41 (25)	13 (10)
Hispanic	48 (17)	6 (3)	42 (15)	7 (3)	15 (9)	3 (2)
Asian	7 (2)	10 (4)	10 (4)	2 (<1)	10 (6)	4 (3)
Australian aborigine		3 (1)		1 (<1)		
Other	6 (2)	10 (4)	6 (2)	7 (3)	3 (2)	7 (5)
Age (y)						
Mean	44.9	45.6	46.8	45.1	45.6	46.0
SD	13.6	12.3	13.0	12.2	13.0	13.1
Minimum	16	15	13	17	12	16
Maximum	79	71	76	68	69	71

a: There were no statistically significant differences among treatment groups in any baseline characteristic in study 0468E1-301-US, with the exception of sex (p < 0.001).
 b: There were no statistically significant differences among treatment groups in any baseline characteristic in study 0468E1-302-GL.

En resultados de farmacocinética en poblaciones especiales: “*Race and gender effects. (...) Women. A gender effect was detected for CL/F and t1/2, in the two-stage analysis of Phase I, II and III-data. CL/F was increased in women (260 ml/h/kg) compared with men (233 ml/h/kg) and, consequently, t1/2 was shortened. The difference was not considered clinically important.*”.

1.4.23. EPAR algalsidasa alfa (Replagal®), procedimiento EMEA/H/C/000369, año 2001, enfermedad de Fabry. Es un medicamento huérfano y se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

Ver punto 1.1.15.

2. EPAR que hacen mención de evaluación de la población de estudio por género:

En el 30,15 % de los EPAR analizados se había realizado una valoración de la población de estudio de los ensayos clínicos de fase II y/o III y en un 5,80 % la población de estudio de los ensayos de fase I. Se exponen a continuación algunos ejemplos:

2.1. EPAR everolimus (Afinitor®), procedimiento EMEA/H/C/001038, año 2009, carcinoma de células renales avanzado. Medicamento huérfano.

“Adverse events were evaluated according to demographic subgroups (gender, age, race, and ethnicity). Male 212 (77.9) 105 (76.1), Female 60 (22.1) 33 (23.9).”

“There is no observed effect of gender, weight and age on the PK of everolimus.”

2.2. EPAR plasugrel (Efient®), procedimiento EMEA/H/C/000984, año 2009, angina inestable, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio.

“The majority of subjects in the All ACS population were male (74%) and Caucasian (92%). The mean age was 61 years and the mean weight was 83 kg. The subject characteristics were well balanced across the treatment groups; in UA/STEMI, STEMI, and all ACS populations. Exceptions of statistically significant differences were age and diabetic treatment in the STEMI population, gender in the All ACS population, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) in the UA/NSTEMI and the All ACS populations. The magnitude of the imbalances was small and these imbalances are not believed to affect the outcome of the study.”

2.3. EPAR condrocitos autólogos (ChondroCelect®), procedimiento EMEA/H/C/000878, año 2009, reparación de lesiones sintomáticas del cartílago del cóndilo femoral de la rodilla.

“The randomisation to ChondroCelect and microfracturing groups was successful for age (mean age 33.9 years and 33.9 years, respectively, gender (61% and 67% males), and weight (mean 78.1 kg and 80.6 kg). Neither BMI nor Gender have a significant influence on the overall KOOS¹⁶.”

2.4. EPAR vacuna encefalitis japonesa (Ixiaro®), procedimiento EMEA/H/C/000963, año 2009, inmunización activa contra la encefalitis japonesa en los adultos.

“In both groups more female than male subjects were enrolled (IXIARO: 62.4%/37.6% vs JE-VAX: 59.3%/40.7%)”

2.5. EPAR romiplostim (Nplate®), procedimiento EMEA/H/C/000942, año 2009, púrpura trombocitopénica idiopática.

“studies did not include a sufficient number of subjects to determine the effects of gender, age or weight”

2.6. EPAR pantoprazol (Pantecta Control®, Pantoloc Control® y Pantozol Control®), procedimientos EMEA/H/C/001099, EMEA/H/C/001100 y EMEA/H/C/001013, año 2009, reflujo gastroesofágico.

“The distribution of gender, H. pylori status, consumption of nicotine and alcohol was comparable in the two treatment groups. There were 36 male and 72 female patients in the pantoprazole group at baseline. There were 35 male and 76 female patients in the placebo group. The median age was 39.5 years (range: 19-66 years) in the pantoprazole group and 40 years (range: 19-73 years) in the placebo group. Median weight was comparable between treatment groups (74.5 kg vs. 75 kg). There were 159 male and 202 female patients included. There were no important differences between the treatment groups in terms of sex and age.”

¹⁶ The Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score, 1998.

2.7. EPAR eptotermina alfa (Opgenre®), procedimiento EMEA/H/C/000819, año 2009, para la fusión vertebral lumbar posterolateral en pacientes adultos con espondilolistesis.

“females accounted for more than half of the patients in each treatment group, and comprised 54.2% of the Opgenre alone group, 58.3% of the autograft alone group, and 75% of the Opgenre and autograft combination group.”

2.8. EPAR golimumab (Simponi®), procedimiento EMEA/H/C/000992, en año 2009, patología indicada: artritis reumatoide, espondilitis, psoriasis.

El informe señala que la población de estudio es la adecuada en relación con la representación por sexo de los sujetos/pacientes participantes en los ensayos. Se destacan a continuación dos párrafos sobre la población participante en los ensayos para espondilitis y los de artritis reumatoide:

“Selected subgroup analyses by gender, age, and baseline weight, MTX use, and CRP levels were performed for golimumab 50 mg and 100 mg and confirmed the efficacy of both doses across these baseline characteristics. Similar efficacy results for golimumab 50 mg and 100 mg were seen across all the quartiles of baseline weight, including the heaviest subjects. Ankylosing Spondylitis Demographic characteristics of subjects at baseline were generally well balanced across groups. The majority of the subjects were male (71.6%), consistent with the expected epidemiology of the disease. Most subjects were Caucasian (73.6%) or Asian (23.9%), the median age was 38.5 years (range: 18 to 83) and the median weight 75.2 kg (range: 35.0 to 142.6). Study in subjects with active RA naïve to MTX: Demographic characteristics at baseline were generally well balanced across treatment groups. Of all randomized subjects most were female (82.9% overall), Caucasian (72.4% overall, followed by Asian 18.4% overall); the median age was 50.0 years overall and the median weight was 69.0 kg overall. Study in subjects with active RA previously treated with at least one anti-TNF therapy: Demographic characteristics of subjects at baseline were generally similar across treatment groups. Approximately 80% of randomized subjects were women, 87.4% were Caucasian, 5.4% were black, and 1.7% were Asian. The median age was 54.0 years and the median weight was approximately 75 kg.”

“RA is an autoimmune disease that causes chronic inflammation of the joints. RA, which affects approximately 1% of the population, is more prevalent among women than men and usually develops in the fourth or fifth decades of life. Psoriatic Arthritis is a chronic, inflammatory arthritis associated with psoriasis. The prevalence of psoriasis in the general Caucasian population is approximately 2%; approximately 6% to 42% of psoriasis patients develop PsA. Affecting men and women equally, PsA typically appears between the ages of 30 and 50 years.”

2.9. EPAR capsaicina (Qutenza®), procedimiento EMEA/H/C/000909, año 2009, neuralgia.

Ver punto 1.2.1.

2.10. EPAR canakinumab (Ilaris®), procedimiento EMEA/H/C/001109, año 2009, tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS). Se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

Ver punto 1.1.4.

2.11. EPAR mifamurtida (Mepact®), procedimiento EMEA/H/C/000802, año 2009, para tratamiento de osteosarcoma. Medicamento huérfano.

Ver punto 1.4.5.

2.12. EPAR fluticasona (Avamys®), procedimiento EMEA/H/C/000770, año 2008, rinitis alérgica.

“Patients were matched with controls for gender, age, and lean body mass. More female subjects (1262 of the female subjects treated with the 110mcg or 55mcg dosages of fluticasone

furoate) than male subjects (1097 of the male subjects treated with the 110mcg or 55mcg dosages of fluticasone furoate) were exposed to fluticasone furoate in the clinical development program.”

“AEs were assessed in subgroups of the overall intent-to-treat population (i.e., by age, race, sex, ethnicity and geographic region) in the adult and adolescent studies and in the paediatric studies. No clinically relevant differences were observed in any of the subgroups.”

2.13. EPAR brinzolamida/timolol (Azarga®), procedimiento EMEA/H/C/000960, año 2008, glaucoma.

“A review analysing safety for the demographic subpopulations age, gender, race, iris colour and other intrinsic factors such as concomitant diseases and medications did not reveal any specific concerns.”

2.14. EPAR micafungina (Mycamine®), procedimiento EMEA/H/C/000734, año 2008, candidiasis.

“The micafungin (N = 425) and fluconazole (N = 457) treatment groups were well balanced in terms of gender, race, age and weight as well as status of underlying disease, type of transplant received and risk of transplant related mortality.”

2.15. EPAR filgrastim (Filgrastim ratiopharm®, Biograstim® y Tevagrastim®), procedimientos EMEA/H/C/000824, EMEA/H/C/000826 y EMEA/H/C/000827, año 2008, neutropenia en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico y en pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea.

Se valora la población de estudio, a través de dos estudios farmacocinéticos de fase I y tres estudios de fase III. En la farmacocinética: Estudio XM02-05-DE *“This was a phase I, multicentre, single-dose, single-blind, randomised, 2-period crossover study to compare pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of i.v. or s.c. XM02 and Neupogen in 144 healthy male and female Caucasian volunteers”*. Estudio XM02-01-LT *“All 56 subjects were healthy male Caucasians. Median age was 21.5 years (range 19 to 40 years). BMI range was 18.5-29.9 kg/m².”*

En los ensayos fase III:

“This section summarises the study results of the 3 phase III studies.

Table 24 Study XM02-02-INT, XM02-03-INT and XM02-04-INT – Patient demography

	XM02-02-INT Breast cancer N = 348	XM02-03-INT Lung cancer N = 240	XM02-04-INT NHL N = 92
Gender			
Male	2 (0.6)	191 (79.6)	48 (52.2)
Female	346 (99.4)	49 (20.4)	44 (47.8)
Race			
Caucasian	300 (86.2)	228 (95.0)	81 (88.0)
Black	8 (2.3)	-	1 (1.1)
Hispanic	26 (7.5)	11 (4.6)	8 (8.7)
Other	14 (4.0)	1 (0.4)	2 (2.2)
Age (years)			
Median (range)	50 (25-75)	58.5 (34-78)	55 (18-83)

Within each study, the treatment groups were similar with regard to demographic characteristics. It is considered that these patients are representative of the population for whom the drug is to be marketed.”

Respecto a la seguridad: *“Safety in special populations. No differences in safety profile with regard to age, gender, race or body weight were observed.”*

Respecto a la farmacocinética en poblaciones especiales: “*According to the guidance, PK investigations in special populations (e.g., hepatic or renal impairment, elderly, etc.) are not required for products claimed to be biosimilar.*”. Aunque esto no se ha podido verificar en la en Guía¹⁷.

Dicen las guías de biosimilares de la EMA sobre los estudios farmacodinámicas:

“The pharmacodynamic (PD) markers should be selected on the basis of their relevance to demonstrate therapeutic efficacy of the product. The pharmacodynamic effect of the test and the reference products should be compared in a population where the possible differences can best be observed. The design and duration of the studies must be justified. Combined PK / PD studies may provide useful information on the relationship between exposure and effect. The selected dose should be in the steep part of the dose-response curve. Studies at more than one dose level may be useful.”.

La OMS por su parte, ha publicado una guía sobre biosimilares de 2009¹⁸ en la que se expone:

“The choice of the clinical trial design will depend on the product in question, its intended use, disease prevalence and the target population.”.

2.16. EPAR ácido nicotínico/ laropiprant (Pelzont®, Tredaptive® y Trevaclyn®), procedimientos EMEA/H/C/903, EMEA/H/C/889 y EMEA/H/C/897, año 2008, dislipemias.

Ver punto 1.3.15.

2.17. EPAR miglustat (Zavesca®), procedimiento EMEA/H/C/000435, año 2002, tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Es un medicamento huérfano y se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

Para el estudio OGT 918-001:

“Patients characteristics and disposition 28 patients who were unable or unwilling to be treated with Ceredase/Cerezyme were recruited. 22 of them were treatment naive. They had at least moderate disease as reflected by the inclusion criteria. The mean age was 44.0 years. There were equal numbers of males and females. 54% were Ashkenazi Jews. 26 were genotyped for Gaucher disease and N370S/N370S was found in 11. 6 of these patients had received previous Ceredase/Cerezyme use. 7 patients were splenectomised. 24 subjects had at least one concurrent illness at screening. 10 had unspecified osteonecrosis and 8 had unspecified osteoporosis.”. (Subrayado añadido).

Para el estudio OGT 918-003:

“Patient demographics 18 subjects were enrolled in OGT 918-003. The mean age was 42.4 years, 13 (72%) subjects were female and 15 (83%) subjects were Ashkenazi Jews. 17 of the 18 subjects were genotyped for Gaucher disease and the most frequent amino acid genotype was N370S/N370S reported in 7 of the patients. Two reported previous Ceredase/Cerezyme use. 50% had undergone surgery for Gaucher disease. 7 were splenectomised. 89% had at least one manifestation of Gaucher disease at screening. The commonest symptoms were fatigue, bone and joint pain/stiffness.”.

Para el estudio OGT 918-004:

“The randomisation was done according to a minimisation procedure, which included a random component and was implemented to achieve balance across gender, age, splenectomy, avascular necrosis and length of time on ERT, as these factors were thought to have an impact

¹⁷ EMEA/CHMP/437/04 Guideline on similar biological medicinal products, EMEA/CHMP/42832/2005 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived medicinal products as active substances: non-clinical and clinical issues.

¹⁸ Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs), Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 19 to 23 October 2009.

on Gaucher disease. No formal sample size calculation was performed. Subjects were eligible if they had Gaucher disease (confirmed by a glucocerebrosidase assay), had received continuous Ceredase/Cerezyme therapy for a minimum of 2 years prior to screening and had received their current dose for a minimum of 6 months; and were 18 years of age or older at the time of consent.”. (Subrayado añadido).

Respecto a poblaciones especiales en farmacocinética:

“There is no pharmacokinetic information in decreased hepatic function. Population pharmacokinetic analysis demonstrated no influence of gender, age (18 to 69 years), weight, body mass index or race on the pharmacokinetics of miglustat. The pharmacokinetics of miglustat has not been evaluated in children and adolescents, or in elderly above the age of 69 years.

The lack of pharmacokinetic data in children, adolescents (<18 years) and elderly (>7 years) is sufficiently reflected in the SPC.”.

2.18. EPAR **sirolimus** (Rapamune®), procedimiento EMEA/H/C/000273, año 2001, profilaxis del rechazo de órganos trasplantados.

Ver punto 1.4.22.

3. EPAR en los que la población no refleja la prevalencia de la enfermedad en función del sexo:

3.1. EPAR en los que en los ensayos clínicos son sólo en hombres:

3.1.1. EPAR **clopidogrel** (Zylagren®, Zyllt®), procedimientos EMEA/H/C/1138 y EMEA/H/C/1058, año 2009, prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Medicamento genérico.

La población de estudio: *“In total, 96 subjects were included in the study, out of which 92 subjects finished the study and 91 subjects were included in the data set for statistical analysis. Subjects were healthy, male non-smokers, aged ≥ 18 and ≤ 55 years; with BMI ≥ 19.0 and < 28.0 kg/m². Adequate inclusion and exclusion criteria were followed. The withdrawal or discontinuation of all subjects are documented and their validity is justified. The choice of the selected population in this clinical trial was considered appropriate.”.*

3.1.2. EPAR **clopidogrel** (Grepid®), procedimiento EMEA/H/C/001059, año 2009, prevención de acontecimientos aterotrombóticos. Medicamento genérico.

Se llevan a cabo dos estudios: uno de biodisponibilidad: *“Ten male patients, aged 38-61 years”*; y otro de bioequivalencia: *“27 healthy adult males, aged 18-45 years, were included in this study”*.

En el medicamento innovador, Plavix®, se ha investigado en mujeres y hombres, ratio hombre/mujer es $7726/4836 = 1,6$. No obstante, con los datos obtenidos no se pudo hacer un estudio adecuado por subgrupos por sexo. Señala el EPAR de Plavix®: *“Although the data suggest that the effect in women and diabetics may be less than that observed in males and nondiabetics, the relevant subgroups are probably too small to observe a statistically significant benefit in this post-hoc analysis.”.*

3.1.3. EPAR **tocoferol** (Vedrop®), procedimiento EMEA/H/C/000920, año 2009, déficit de vitamina E. Se concedió su autorización en "circunstancias excepcionales".

En cuanto a la información clínica disponible del medicamento, señala el informe: *“The applicant’s own data is limited to two pharmacokinetic studies. The published efficacy and safety data have been gathered mostly in the USA but also from publications in the EU and Japan.”.* De los dos ensayos presentados, en uno sólo participaron hombres y en el otro se desconoce el sexo de los participantes (pacientes pediátricos).

“Both treatments were administered at an equivalent dose of 1200 I.U. to twelve healthy male volunteers.”.

Respecto a la evaluación beneficio riesgo del medicamento: *“Based on the limited amount of preclinical and clinical data available (due to the rarity of the disease), this indication can be approved under exceptional circumstances. In this respect, as requested by the CHMP, the applicant has committed to provide further data post-authorisation, as specific obligations, which will form the basis of an annual re-assessment of the benefit/risk profile of Vedrop:*

- Non-clinical: The applicant commits on the principle to participate to the consortium of companies working with the AFSSAPS to assess the potential risk of propylparaben on the reproductive system of the neonatal rat.

- Clinical: In the frame of the RMP, the applicant will set up a registry in patients with congenital chronic cholestasis or hereditary chronic cholestasis.”.

Las obligaciones específicas que deberá cumplir el titular de la autorización de comercialización de este medicamento no refieren al sexo de la población. Son exigencias para una enfermedad rara que afecta a población pediátrica.

3.1.4.EPAR ribavirina (Ribavirin Teva®), procedimiento EMEA/H/C/001018, año 2009, hepatitis C crónica. Medicamento genérico.

En los estudios de farmacocinética sólo se reclutaron hombres.

“Population(s) studied.

88 healthy male non-smoking subjects were enrolled and received either test or reference product according to the dosing randomisation schedule. Study groups were balanced with respect to age. The mean age of subjects was 25 years, with the range of 18 to 52 years. Subjects were mainly white.”.

3.1.5.EPAR rivastigmina (Rivastigmine Teva®), procedimiento EMEA/H/C/001018, año 2009, parkinson, alzheimer, demencia. Medicamento genérico.

Se realizaron dos estudios de bioequivalencia, en los cuales participaron 40 varones en cada uno: *“40 healthy male non-smoking subjects were enrolled and received either test or originator.”.*

3.1.6.EPAR talidomida (Talidonida Celgene®), procedimiento EMEA/H/C/000823, año 2008, mieloma múltiple. Medicamento huérfano.

De acuerdo con el informe, la población participante en el ensayo de farmacocinética fue en su totalidad hombres: *“A total of 17 healthy male subjects, aged 20 to 43 years, were enrolled and completed the study.”.*

“Pharmacokinetic differences due to gender, weight, ethnic group, have not been studied.”.

En los ensayos clínicos si se reclutó población de ambos sexos. En los estudios principales, IFM 99-06 y THAL-MM-003, la participación por sexo, se señala en tablas resumen distinguiendo entre los diferentes brazos de tratamiento de cada ensayo, es para mujeres 46,8% en el primero y 49,4% en el segundo.

Respecto a los resultados de seguridad se señala que no existieron diferencias de género pero que los datos no estuvieron disponibles para el evaluador que realizó el informe:

“Safety in special populations. No safety analysis in special populations was performed in study IFM 99-06. Data from studies Thal- MM-003 or E1A00 did not show any gender difference regarding adverse effects (data not shown).”.

Ficha técnica:

Su indicación terapéutica es la siguiente: “*Thalidomide Celgene en combinación con melfalán y prednisona está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.*”.

Se advierte en la Ficha técnica: “*La talidomida es un potente teratógeno en humanos, que provoca muy frecuentemente defectos congénitos graves y con peligro para la vida. La talidomida no debe utilizarse nunca en mujeres embarazadas o en mujeres que puedan quedarse embarazadas a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de Thalidomide Celgene. Las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo de Thalidomide Celgene deben cumplirse en todos los pacientes de sexo masculino y femenino.*”.

3.1.7.EPAR insulina humana, ADNr (Insulatard®), procedimiento EMEA/H/C/000441, año 2002, Diabetes Mellitus.

Sobre la farmacocinética de una insulina se describe la población de estudio en la siguiente tabla del informe:

“

Table 2: Clinical pharmacology studies.

<i>Study</i>	<i>Population (Number of subjects)</i>	<i>Design</i>	<i>Dose regimens</i>
NN304/DCD/001/D	Healthy young male subjects (11 subjects)	Open-labelled, randomised, 5-period cross-over, single-centre	Single doses of Insulatard, -insulin human 0.3 U/kg and insulin analogue.
NN304/DCD/4/A	Healthy young male subjects (10 subjects)	Double-blind, randomised, placebo-controlled, 5-period cross-over, single-centre	Single doses of Insulatard, insulin human (rDNA) 0.3 and 0.6 U/kg, insulin analogue, and placebo.
NN304/1028	Healthy young male subjects (16 subjects)	Open-labelled, randomised, 4-period cross-over, single-centre	Single doses of Insulatard, insulin human (rDNA) 0.2 U/kg s.c., fast-acting insulin human 0.075 U/kg i.v., and insulin analogue i.v.

”.

3.2.EPAR en los que en los ensayos clínicos mayoría hombres y la prevalencia enfermedad es similar en hombres y mujeres:

3.2.1.EPAR tolvaptán (Samsca®), procedimiento EMEA/H/C/000980, año 2009, tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

En el dossier de registro de este medicamento existen dos programas de investigación clínica: Insuficiencia cardíaca e Hiponatremia. Se describen ambos en el informe detallando la población participante en cada uno de ellos. Se señala a este respecto lo siguiente:

“*The heart failure programme included a total of 7 multiple-dose placebo-controlled safety and efficacy trials:*

- *six phase 2 trials and*
- *one pivotal phase 3 trial*

plus 1 supportive phase 2 single-dose haemodynamics trial. The tabulated list is shown below.

“

Summary table of heart failure programme

Study ID	No. of centres / locations	Design	Study Posology	Study Objective	Subjs by arm	Duration	Gender M/F Median Age	Diagnosis Incl. criteria	Primary Endpoint
Pivotal Study									
03-236	Multi	R, DB, PI Embedded	T30 Vs PLA	Mort/Morb	2072/2061	Min 60 days	3075/1058, 60y	CHF	Mort, morb
Supportive studies									
01-232	US, 38	R, DB, PC	T30, PIA	Card Remodel	120/arm	54 wks	196/44 64 y	CHF/LVD	LV vol reduction
98-213	US, Arg, 46	R, DB, PC	T30-90, P	Phs-2; Eff	61 days	61 days	224/95 62 y	CHF III-IV	LVF Worsening
00-220	US, Arg, 67	R, DB, PC	T15-60, P	Phs-2: Eff	82/arm	169 days	223/107, 65 y	CHF II-III	Clinical status
00-222	US 18	R, DB, PC & Furo	T30, PL, Fu 80	Phs-2; Eff	20/arm	7 days	67/16, 59 y	CHF +HyperVol	Chng in BW
00-251	US 10	R(2:1), DB, PC,	T10-120, Pl,	Dose ranging	6 /arm	13 days	34/21, 64y	CHF	BW chng day 1 & 3
97-252	US 30	R, DB, PC	T30-60	Dose ranging	64/arm	25 days	163/91, 67	CHF	BW on day 14
04-257	Multi 48	R, DB, PC	T15-60	Haemo	44/arm	SD	144/37, 60y	CHF	PCWP, 3-8 hrs
Additional study									
96-201	US	R (2:1), DB, PC, Seq	T5, 10, 15, 30	Eff- Hypo in CHF	6 + 3	4 days	4 days	CHF + hypo	Clinical + Na+

”

“The tolvaptan clinical program for hyponatraemia consists of 6 trials:

- two placebo-controlled phase 3 trials,
- three placebo-controlled phase 2 trials and,
- one open-label phase 3 trial.

“

List of Clinical Efficacy Trials of Tolvaptan for Hyponatraemia

Protocol # Trial Location Trial Phase # Sites	Trial Objective Trial Duration	Trial Design and Choice of Control	Trial Drug Dose, Route, and Regimen	Subjects By Arm Entered/ Completed	Gender (%) Race (%) Mean Age (Range) (years)	Diagnosis Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy
156-02-235 United States Phase 3 42 sites	Efficacy, safety, and PK 30 days	R, DB, PC, Parallel	Tol PO QD (15 mg start dose, titrated as needed 15, 30, or 60 mg) PLA QD (titrated)	102/75 103/62	44.4% F 71.7% Caucasian; 14.6% Black; 10.7% Hispanic; 1.5% Asian; 1.5% Other 60 (18-90)	Serum Na+ < 135 mEq/L. ~ 50% subjects w/serum Na + of < 130 mEq/L at baseline w/CHF, cirrhosis, SIADH, etc;	Average daily AUC Na+ concentrations up to Days 4 and 30.

156-03-238 Multinational Phase 3 72 sites	safety, and PK 30 days	DB, PC, Parallel	TOL PO QD (15 mg starting dose, titrated as needed among to 30, or 60 mg) PLAQD (titrated)	123/89 120/85	39.1%F 93.4% Caucasian; 1.6% Black; 3.7% Hispanic; 0.4% Asian 0.8% Other 63 (27- 100)	Na serum < 135 mEq/L at baseline. ~ 50% of subjects had serum Na < 130 mEq/L at baseline. CHF, cirrhosis, SIADH, etc;	AUC change from BL serum Na+ concentrations up to Day 4 or 30.
156-96-203 United States Phase 2 7 sites	Efficacy, safety, and PK 13 days	R(2:1), DB, , PC, sequential- cohort, ascending- dose	Tolvaptan Tablets PO QD: 5 mg 10 mg 15 mg 30 mg 60 mg Placebo QD	6/2 6/4 6/4 6/4 6/4 15/9	28.9% female 71.1% Caucasian; 24.2% Hispanic; 2.2% Black; 2.2% Other 52 (37-73)	liver disease ≥30 days, Child-Pugh score < 10. Plasma Na+125-135 mEq/L. Plasma K+3.4-5.0 mEq/L Peripheral edema and/or ascites.	Plasma sodium concentrations
156-96-201 United States Phase 2 3 sites	Efficacy, safety, PK Up to 9 days	R, DB, PC, Sequential dose- ranging	TOL PO 5 mg QD 10 mg QD 15 mg QD 30 mg QD PLA QD	6/5 3/3	44.4% female 77.8% Caucasian; 22.2% Hispanic Tolvaptan: 56 Placebo: 57	Hospitalized adults w/ hyponatremia secondary to CHF.	Plasma sodium concentrations
156-97-204 United States Phase 2 24 sites	Efficacy safety, and dosing characteristics Up to 26 days	Rand (2:1), O-L, A-C (PLA with fluid restriction), dose titration	Tablets PO 10 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg, and 60 mg QD (titrated to effect) Placebo QD	17/6 11/2	42.9% female 78.6% Caucasian; 14.3% Black; 7.1% Hispanic 67 (41-88)	Serum Na < 135 mEq/L, normal ECF or evidence of extracellular volume expansion.	Serum Na concentrations

”.

“HYPONATRAEMIA PROGRAMME: (...) For the pooled data, there were more men (59%) than women (42%), and the average age of subjects was 62 years.

HEART FAILURE PROGRAMME: The “worsening of heart failure (HF)” indication was withdrawn during the procedure, the evaluation of the data are included however as they are considered relevant and of public interest.”.

En concreto sobre el ensayo pivotal (EVEREST) para el programa de insuficiencia cardiaca se señala lo siguiente respecto a la población de estudio:

“Both groups were similar in terms of sex, age and race. There were more men (74%) than women (26%), and the average age of subjects was 65 years. There is no obvious imbalance between the treatment groups.”.

“Whilst a population with greater gender and ethnicity distribution might have shown different characteristics, the current cohort could be considered part representative although this is insufficient to provide any confidence that tolvaptan is effective in those with chronic kidney disease. (Subrayado añadido).

“

Characteristics	Tolvaptan (n = 2072)	Placebo (n = 2061)
Age, mean (SD), y	65.9 (11.7)	65.6 (12.0)
Male	1520 (73.4)	1555 (75.4)
Race		
White	1767 (85.3)	1766 (85.7)
Black	161 (7.8)	149 (7.2)
Other†	144 (7.0)	146 (7.1)
Systolic blood pressure, mean (SD), mm Hg	120.8 (19.9)	120.2 (19.4)
Ejection fraction, mean (SD), %	27.5 (8.0)	27.5 (8.2)
Ischemic heart failure etiology	1332 (65.1)	1340 (65.9)
Previous hospitalization for heart failure	1642 (79.2)	1608 (78.1)
NYHA class		
III	1218 (60.1)	1186 (58.7)
IV	801 (39.5)	821 (40.6)
Medical history		
Hypertension	1468 (70.8)	1464 (71.1)
Diabetes mellitus	824 (39.8)	774 (37.6)
Atrial fibrillation	902 (43.6)	888 (43.2)
Chronic renal insufficiency	549 (26.5)	558 (27.1)
Valvular disease, mitral	646 (31.2)	658 (31.9)
Baseline therapy		
ACE inhibitors/ARBs	1746 (84.3)	1733 (84.1)
β-Blockers	1468 (70.8)	1435 (69.6)
Diuretics	2012 (97.1)	1990 (96.6)
Aldosterone blockers	1110 (53.6)	1127 (54.7)
Baseline cardiovascular assessment		
Dyspnea, frequent/continuous	1839 (90.9)	1840 (91.1)
Orthopnea, frequent/continuous	1081 (53.5)	1089 (54.1)
Rales	1642 (81.0)	1653 (81.8)
Pedal edema, slight/moderate/marked	1607 (79.3)	1602 (79.3)
Jugular venous distention ≥10 cm	544 (27.0)	538 (26.9)

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; NYHA, New York Heart Association.
 *Data are expressed as No. (%) unless otherwise indicated.
 †Defined as Asian, unknown, and other. The "other" category was used when the patient did not meet one of the other specified categories.

”

Para este ensayo pivotal¹⁹, en el que la participación de hombres y mujeres ha sido 74% frente a 26%, se concluye por considerar que puede ser representativa de la población diana.

Ver también punto 1.4.16.

3.2.2. EPAR **etravirina** (Intelence®), procedimiento EMEA/H/C/000900, año 2008, infección por VIH. Este medicamento se ha autorizado con una "aprobación condicional".

Sobre la prevalencia de la infección por VIH en función del sexo señala el informe: “Approximately 50% of adults living with HIV/AIDS are women.”²⁰. La población participante en los ensayos clínicos se describe de forma detallada (datos demográficos: género, edad, peso, BMI, origen étnico, y características basales) en tablas y los datos demográficos con respecto al género (n (%)) son en el primer ensayo 527 (86,1%) hombres y 85 (13,9%) mujeres y en el segundo 547 (92,6%) hombres y 44 (7,4%) mujeres. A continuación de la descripción de la población se señala: “A limited number of women were included (<150)”. No obstante, a pesar de que la prevalencia de la enfermedad en mujeres dista mucho del % de mujeres participante en los ensayos, no se hace valoración en el EPAR de si era o no adecuada la población de estudio.

¹⁹Ensayo pivotal, en general, es un ensayo de fase III que se lleva a cabo una vez determinada la eficacia terapéutica, pero antes de ser presentada a las Autoridades reguladoras la solicitud de autorización de un nuevo medicamento, y constituye la evidencia de efectividad terapéutica que se exige para la tramitación del expediente de registro.

²⁰ De acuerdo a datos del Centro europeo para la prevención y el control de las enfermedades (ECDC), en 2009, en España se registraron 2.264 nuevas infecciones por VIH (el 79,50 % eran varones) y en la UE se registraron 25.620 (el 71,48 % eran varones). Los nuevos casos de SIDA en España fueron 1.037 (el 77,43 % eran varones) y en la UE 4.632 (el 73,98 % eran varones).

Table 11 Demographic and baseline characteristics of subjects in study C206 (DUET-1)

Baseline Characteristics	Placebo N = 308	Etravirine N = 304	All Subjects N = 612
Demographic Data			
Gender, n (%)			
Female	44 (14.3)	41 (13.5)	85 (13.9)
Male	264 (85.7)	263 (86.5)	527 (86.1)
Age: median (range), years	45.0 (18-72)	45.0 (18-67)	45.0 (18-72)
Weight ^a : median (range), kg	70.0 (34-123)	71.0 (36-131)	70.6 (34-131)
BMI ^a : median (range), kg/m ²	23.0 (13-40)	23.1 (15-40)	23.1 (13-40)
Ethnic origin ^b , n (%)			
Caucasian	189 (64.7)	187 (64.7)	376 (64.7)
Hispanic	42 (14.4)	41 (14.2)	83 (14.3)
Black	35 (12.0)	39 (13.5)	74 (12.7)
Other	23 (7.9)	20 (6.9)	43 (7.4)
Asian	3 (1.0)	2 (0.7)	5 (0.9)
Baseline Disease Characteristics			
Viral load ^a :			
median (range), copies/mL	77,000.0 (227-3,030,000)	67,850.0 (479-1,740,000)	75,200.0 (227-3,030,000)
Log ₁₀ viral load ^a :			
median (range), copies/mL	4.9 (2-7)	4.8 (3-6)	4.9 (2-7)
CD4 cell count ^a :			
median (range), 10 ⁶ cells/L	109.0 (1-694)	99.0 (1-789)	106.0 (1-789)
Duration of known HIV infection ^c :			
median (range), years	13.3 (5-26)	13.4 (4-25)	13.3 (4-26)
CDC Category, n (%)			
Category A	59 (19.2)	69 (22.7)	128 (20.9)
Category B	54 (17.5)	51 (16.8)	105 (17.2)
Category C	195 (63.3)	184 (60.5)	379 (61.9)
HBV – HBsAg Positive, n (%)	19 (6.2)	22 (7.2)	41 (6.7)
Active HCV infection, n (%)	12 (4.3)	12 (4.3)	24 (4.3)
Hepatitis B and/or C co-infection	31 (11.1)	34 (12.1)	65 (11.6)

N = number of subjects, n = number of subjects; ^a Baseline values were imputed with screening values if no data at baseline were available; ^b For ethnic origin: 31 subjects are not included in the denominator for race percentages because local regulations in some countries preclude collection of these data and are not in this table; ^c At the time of screening.

Table 12 Demographic and baseline characteristics of subjects in study C216 (DUET-2)

Baseline Characteristics	Placebo N = 296	Etravirine N = 295	All Subjects N = 591
Demographic Data			
Gender, n (%)			
Male	271 (91.6)	276 (93.6)	547 (92.6)
Female	25 (8.4)	19 (6.4)	44 (7.4)
Age: median (range), years	45.0 (20-69)	46.0 (31-77)	46.0 (20-77)
Weight ^a : median (range), kg	72.0 (45-137)	74.0 (41-115)	72.5 (41-137)
BMI ^a : median (range), kg/m ²	22.9 (15-47)	23.4 (14-34)	23.2 (14-47)
Ethnic origin ^b , n (%)			
Caucasian	187 (75.7)	186 (76.5)	373 (76.1)
Black	35 (14.2)	31 (12.8)	66 (13.5)
Hispanic	24 (9.7)	19 (7.8)	43 (8.8)
Asian	0	5 (2.1)	5 (0.8)
Other	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (0.6)
Baseline Disease Characteristics			
Viral load ^a :			
median (range), copies/mL	61450.0 (177-2,110,000)	65300.0 (977-7,030,000)	64500.0 (177-7,030,000)
Log ₁₀ viral load ^a :			
median (range), copies/mL	4.8 (2-6)	4.8 (3-7)	4.8 (2-7)
CD4 cell count ^a :			
median (range), 10 ⁶ cells/L	108.0 (0-912)	100.0 (1-708)	105.0 (0-912)
Duration of known HIV infection ^c :			
median (range), years	15.1 (5-26)	14.5 (3-25)	14.9 (3-26)
CDC Category, n (%)			
Category A	71 (24.0)	57 (19.3)	128 (21.7)
Category B	63 (21.3)	76 (25.8)	139 (23.5)
Category C	162 (54.7)	162 (54.9)	324 (54.8)
HBV – HBsAg Positive, n (%)	19 (6.4)	19 (6.4)	38 (6.4)
Active HCV infection, n (%)	20 (7.1)	20 (7.0)	40 (7.1)
Hepatitis B and/or C co-infection	36 (12.8)	38 (13.3)	74 (13.1)

N = number of subjects, n = number of subjects; ^a Baseline values were imputed with screening values if no data at baseline were available; ^b For ethnic origin: 101 subjects are not included in the denominator for race percentages because local regulations in some countries preclude collection of these data and are not in this table; ^c At the time of screening.

”.

3.2.3. EPAR lopinavir / ritonavir (Kaletra®), procedimiento EMEA/H/C/000368, año 2001, infección por VIH.

Se describe la población de dos ensayos en adultos y un tercero en niños. En los de adultos la representación de mujeres es del 20% y del 10% y en el pediátrico del 57%.

“

The baseline characteristics of the studies are displayed in the table below:

	Clinical studies in adults		Clinical study in children
	M98-863	M98-888	M98-940
N included in the efficacy levels	326 in the treatment group and 327 in comparative group	118 (at 16 week) and 50 (24-26) at 24 weeks	100
Sex	Male 80 %; Female 20 %	Male (90 %)/Female (10 %)	Female 57 %
Mean age	37.8 (19-84)	40.7 (18-71)	5.3 (range 6 months to ~ 12 years)
Mean baseline CD4	257.5-260.2 cells/ μ l	323 cells/ μ l	2.78 log 10 cells/ μ l
Mean baseline viral load	~ 4.9 log 10 copies/ml	~ 4.0 log10 copies/ml	4.68 log10 copies/ml
Mean time with diagnosis of HIV (years)	2.3 (0.0-16.7 years)	6.5 years (0.9 – 17.1)	~ 3.1 (0.0 – 10.5)

Patients were mainly Caucasians. No data was provided regarding CDC stage of patients at baseline. In study M98-888, patients were mainly experienced with nelfinavir and indinavir, however the duration of prior exposition to protease inhibitor is unknown.

In the paediatric study, among 100 children enrolled, 14 were less than 2 years of age and 56 were antiretroviral experienced patients, of those 24 were protease inhibitor experienced children.

”

3.3. EPAR en los que los ensayos clínicos la población es mayoritariamente mujeres:

3.3.1. EPAR prucaloprida (Resolor®), procedimiento EMEA/H/C/1012, año 2009, estreñimiento.

Se autoriza este medicamento exclusivamente para mujeres. En el EPAR se señala:

“The initially proposed therapeutic indication is as follows:

“Resolor is indicated for the treatment of chronic constipation in adults in whom laxatives fail to provide adequate relief.”

After review of the dossier, the indication has been revised and endorsed by the CHMP as follows:

“Resolor is indicated for symptomatic treatment of chronic constipation in women in whom laxatives fail to provide adequate relief.””.

La investigación clínica del medicamento se realizó tanto en hombres como en mujeres: *“In three main studies involving 1999 patients with chronic constipation 88% of whom were women, Resolor (2 or 4 mg once a day) was compared with placebo (a dummy treatment).”*

Respecto a la diferente proporción de participantes en la investigación por sexo, en el informe se señala: *“Neither was sufficient data obtained in males to recommend the use of the medicinal product in this patient population. The applicant however committed to perform a post-marketing study in adult male patients, as part of agreed follow-up measures (FUMs)”*.

En relación con las “*follow-up measures (FUMs)*”²¹ no se ha publicado por la EMA que se hayan llevado a cabo²². Las medidas de seguimiento o “*follow-up measures (FUMs)*” son medidas que no condicionan la autorización del medicamento, tienen por esto menor poder legal que las obligaciones específicas o “*specific obligation*”, que se solicitan por el CHMP en los casos de autorización en “circunstancias excepcionales” (EMA, 2011 a).

Ficha técnica:

Apartado 4.1 Indicaciones terapéuticas: “*Resolor está indicado para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en las cuales los laxantes no proporcionan un alivio adecuado.*”.

Apartado 5.1 Propiedades farmacodinámicas: “*La eficacia de prucaloprida se ha establecido en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas de duración en sujetos con estreñimiento crónico (n=1.279 con prucaloprida, 1.124 mujeres, 155 hombres).*”.

4. Otras referencias al género:

4.1. EPAR de medicamentos biosimilares²³

Las solicitudes de autorización de medicamentos biológicos similares deben incluir los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos adecuados cuando un medicamento biológico que sea similar a un producto biológico de referencia no cumpla las condiciones de la definición de medicamento genérico, debido a diferencias relacionadas con las materias primas o diferencias en el proceso de fabricación del medicamento biológico y del medicamento biológico de referencia.

Tres medicamentos biosimilares de filgrastim se autorizan en 2008 (Filgrastim ratiopharm®, Biograstim® y Tevagrastim®) y otros dos en 2009 (Zarzio®, Filgrastim Hexal®). En los tres primeros describen en su informe detalladamente la población participante en los estudios y en los dos últimos no se hace referencia al sexo, edad o raza de los sujetos, tan solo al número de participantes.

4.1.1. EPAR filgastrim (Filgrastim ratiopharm®, Biograstim® y Tevagrastim®), procedimientos EMEA/H/C/000824, EMEA/H/C/000826 y EMEA/H/C/000827, año 2008, neutropenia en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico y en pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea.

Ver punto 2.1.12.

4.1.2. EPAR filgastrim (Zarzio®, Filgrastim Hexal®), procedimientos EMEA/H/C/917 y EMEA/H/C/918, año 2009, neutropenia en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico y en pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea.

Se han llevado a cabo 4 estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos en voluntarios sanos (fase I) y un estudio de fase III en comparación con dos ensayos publicados. De las poblaciones de estudio tan solo se conoce a través del informe, el número de sujetos reclutados en los de fase I y que se trata de voluntarios sanos.

²¹ Ver punto 10, Guía EMA sobre el procedimiento de asesoría post-autorización de medicamentos (EMA, 2011 a).

²² *Resolor: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorization (last updated 17-12-2012)*. Disponible en la página web de la EMA. [Consultado 20/02/2012].

²³ Medicamentos biológicos similares.

8.3. Modelos de informe

MPAR

- Template, RMS Day 70 Preliminary Assessment Report, Clinical, Decentralised Procedure. Agosto 2005.
- Template, Assessment Report MRP, Overview. Febrero 2008.
- Template, Non Clinical / Clinical Assessment Report for Generics - MRP & DCP. Febrero 2008.

EPAR

- Guidance Document, <Co>Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report. EMA/577696/2010Rev10.10. (Clinical Guidance)
- Template, <Co>Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report. EMA/577751/2010Rev10.10.
- Guidance Document, Rapporteur Day 80 Critical Assessment Report. Rev10.10. (Overview Guidance)
- Guidance Document, Rapporteur Day 80 Critical Assessment Report for Generics, Clinical & Non-Clinical. 2006.

- Template, RMS Day 70 Preliminary Assessment Report, Clinical, Decentralised Procedure. Agosto 2005.

Draft version 02, August 2005

Decentralised Procedure

RMS Day 70 Preliminary Assessment Report

CLINICAL

<Invented Name>
<(Active Substance)>

AB/H/{nnnn}/D/{nnn}/{nnn}

Applicant:

Reference Member State:	
Start of the procedure:	
Date of this report:	
Deadline for comments:	

TABLE OF CONTENTS

I.	INTRODUCTION	5
I.1	Type of Application and aspects on development	5
I.2	GCP aspects	5
II.	CLINICAL PHARMACOLOGY	5
II.1	Pharmacokinetics	5
II.1.1	Introduction	5
II.1.2	Methods	5
II.1.3	Absorption	6
II.1.4	Distribution	6
II.1.5	Elimination	6
II.1.6	Dose proportionality and time dependency	6
II.1.7	Intra- and inter-individual variability	7
II.1.8	Pharmacokinetics in target population	7
II.1.9	Special populations	7
II.1.10	Interactions	7
II.1.11	Exposure relevant for safety evaluation	8
II.1.12	Assessor’s overall conclusions on pharmacokinetics	8
II.2	Pharmacodynamics	8
II.2.1	Introduction	8
II.2.2	Mechanism of action	8
II.2.3	Primary pharmacology	8
II.2.4	Secondary pharmacology	8
II.2.5	Relationship between plasma concentration and effect	8
II.2.6	Pharmacodynamic interactions with other medicinal products or substances	8
II.2.7	Genetic differences in PD response	8
II.2.8	Assessor’s overall conclusions on pharmacodynamics	8
III.	CLINICAL EFFICACY	9
III.1	Introduction	9
III.2	Dose-response studies and main clinical studies	9
III.2.1	Dose response study(ies)	9
III.2.2	Main study(ies)	9
III.3	Clinical studies in special populations	11
III.4	Analysis performed across trials (pooled analyses AND meta-analysis)	11
III.5	Supportive study(ies)	11
III.6	Assessor’s overall conclusions on clinical efficacy	11
IV.	CLINICAL SAFETY	11
IV.1	Introduction	11
IV.2	Patient exposure	11
IV.3	Adverse events	12
IV.4	Serious adverse events and deaths	12
IV.5	Laboratory findings	12
IV.6	Safety in special populations	12
IV.7	Immunological events	12
IV.8	Safety related to drug-drug interactions and other interactions	12
IV.9	Discontinuation due to AES	12
IV.10	Post marketing experience/Risk management	13
IV.11	Proposals for post authorisation follow up (post marketing surveillance)	13
IV.12	Assessor’s overall conclusions on clinical safety	13
V.	LIST OF QUESTIONS AS PROPOSED BY THE RMS	15

VI. RECOMMENDED CONDITIONS FOR MARKETING AUTHORISATION AND PRODUCT INFORMATION.....15

ADMINISTRATIVE INFORMATION

Proposed name of the medicinal product in the RMS	
INN (or common name) of the active substance(s):	
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	
Pharmaceutical form(s) and strength(s):	
Reference Number for the Decentralised Procedure	
Reference Member State:	
Member States concerned:	
Applicant (name and address)	
Names and addresses of manufacturers of dosage form	
Names and addresses of manufacturers responsible for batch release in the EEA	
RMS contact person:	Name Tel: Fax: Email:
Names of the assessors:	Quality: Name(s) Tel: Fax: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical : Name(s) Tel: Fax: Email:

LIST OF ABBREVIATIONS

CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT

I. INTRODUCTION

I.1 Type of Application and aspects on development

I.2 GCP aspects

II. CLINICAL PHARMACOLOGY

II.1 Pharmacokinetics

II.1.1 Introduction

II.1.2 Methods

- Analytical methods

Assessor's comment

- Pharmacokinetic data analysis

Assessor's comment

- Statistical analysis

Assessor's comment

II.1.3 Absorption

- **Bioavailability**

Assessor's comment

- **Bioequivalence**

Assessor's comment

- **Influence of food**

Assessor's comment

II.1.4 Distribution

Assessor's comment

II.1.5 Elimination

- **Excretion**

Assessor's comment

- **Metabolism**

Assessor's comment

- **Inter-conversion**

Assessor's comment

- **Pharmacokinetics of metabolites**

Assessor's comment

- **Consequences of possible genetic polymorphism**

Assessor's comment

II.1.6 Dose proportionality and time dependency

- **Dose proportionality**

Assessor's comment

- **Time dependency**

Assessor's comment

<Invented name>, <Procedure number>

II.1.7 Intra- and inter-individual variability

Assessor's comment

II.1.8 Pharmacokinetics in target population

Assessor's comment

II.1.9 Special populations

- **Impaired renal function**

Assessor's comment

- **Impaired hepatic function**

Assessor's comment

- **Gender**

Assessor's comment

- **Race**

Assessor's comment

- **Weight**

Assessor's comment

- **Elderly**

Assessor's comment

- **Children**

Assessor's comment

Assessor's overall comments on pharmacokinetics in special populations

II.1.10 Interactions

- ***In vitro***

Assessor's comment

- ***In vivo***

<Invented name>, <Procedure number>

Day 70-PrAR-C 7/15

Assessor's comment

Assessor's overall comments on Interactions

II.1.11 Exposure relevant for safety evaluation

Assessor's comment

II.1.12 Assessor's overall conclusions on pharmacokinetics

II.2 Pharmacodynamics

II.2.1 Introduction

II.2.2 Mechanism of action

Assessor's comment

II.2.3 Primary pharmacology

Assessor's comment

II.2.4 Secondary pharmacology

Assessor's comment

II.2.5 Relationship between plasma concentration and effect

Assessor's comment

II.2.6 Pharmacodynamic interactions with other medicinal products or substances

Assessor's comment

II.2.7 Genetic differences in PD response

Assessor's comment

II.2.8 Assessor's overall conclusions on pharmacodynamics

III. CLINICAL EFFICACY

III.1 Introduction

Example table for study details:

Study ID	No. of study centres / locations	Design	Study Posology	Study Objective	Subjs by arm entered/ compl.	Duration	Gender M/F Median Age	Diagnosis Incl. criteria	Primary Endpoint
----------	----------------------------------	--------	----------------	-----------------	------------------------------	----------	-----------------------	--------------------------	------------------

III.2 Dose-response studies and main clinical studies

Assessor's comment

III.2.1 Dose response study(ies)

Assessor's comment

III.2.2 Main study(ies)

Assessor's comment

Methods

- **Study Participants**

Assessor's comment

- **Treatments**

Assessor's comment

- **Objectives**

Assessor's comment

- **Outcomes/endpoints**

Assessor's comment

- **Sample size**

Assessor's comment

- **Randomisation**

<Invented name>, <Procedure number>

Assessor's comment

- **Blinding (masking)**

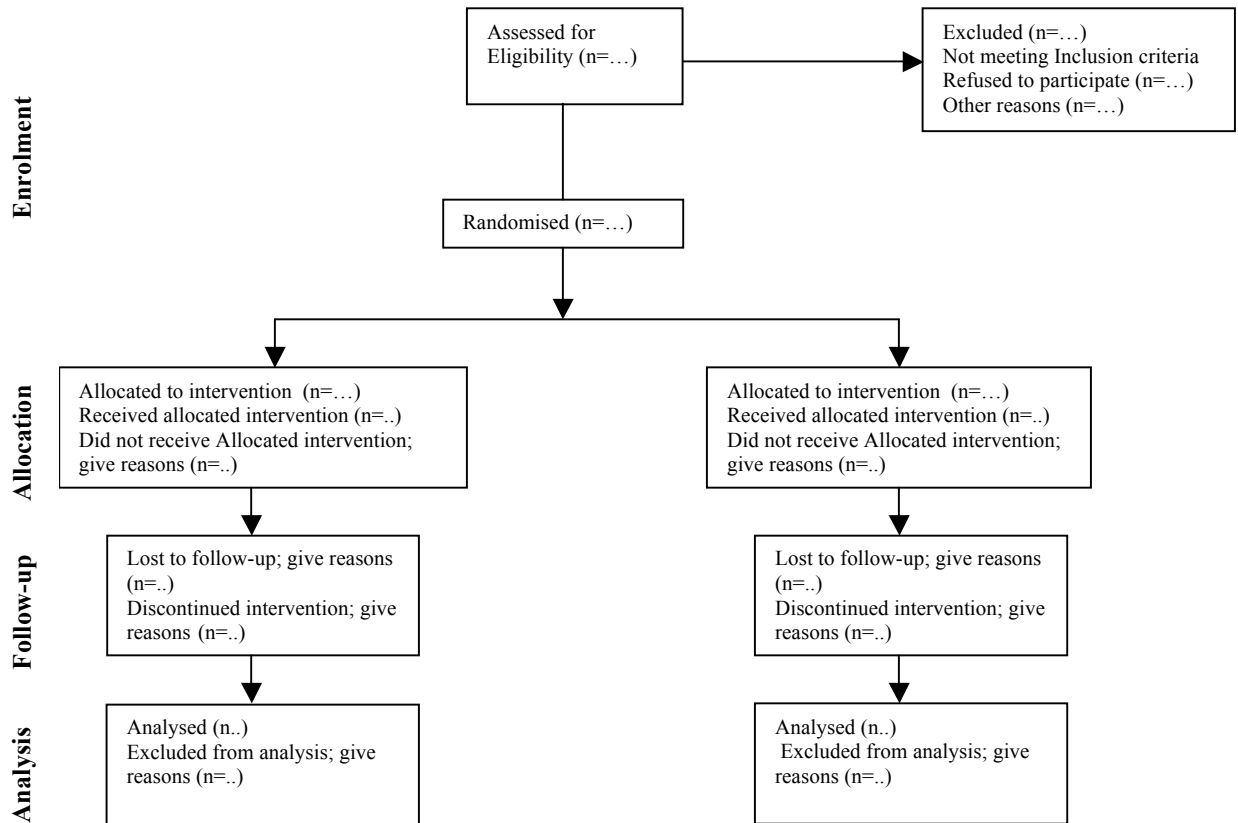
Assessor's comment

- **Statistical methods**

Results

- **Participant flow**

(Use and amend as appropriate)



Assessor's comment

- **Recruitment**

Assessor's comment

- **Conduct of the study**

Assessor's comment

- **Baseline data**

Assessor's comment

<Invented name>, <Procedure number>

- **Numbers analysed**

Assessor's comment

- **Outcomes and estimation**

Assessor's comment

- **Ancillary analyses**

Assessor's comment

III.3 Clinical studies in special populations

Assessor's comment

III.4 Analysis performed across trials (pooled analyses AND meta-analysis)

Assessor's comment

III.5 Supportive study(ies)

Assessor's comment

III.6 Assessor's overall conclusions on clinical efficacy

IV. CLINICAL SAFETY

IV.1 Introduction

Assessor's comment

IV.2 Patient exposure

Example of a table: Patient exposure (cut off)

	Patients enrolled	Patients exposed	Patients exposed to the proposed dose range	Patients with long term* safety data
Placebo-controlled				
Active -controlled				
Open studies				
Post marketing				
Compassionate use				

* In general this refers to 6 months and 12 months continuous exposure data, or intermittent exposure.

Assessor's comment

IV.3 Adverse events

Assessor's comment

IV.4 Serious adverse events and deaths

Assessor's comment

IV.5 Laboratory findings

Assessor's comment

IV.6 Safety in special populations

Assessor's comment

IV.7 Immunological events

Assessor's comment

IV.8 Safety related to drug-drug interactions and other interactions

Assessor's comment

IV.9 Discontinuation due to AES

Assessor's comment

IV.10 Post marketing experience/Risk management

Assessor's comment

IV.11 Proposals for post authorisation follow up (post marketing surveillance)

Assessor's comment

IV.12 Assessor's overall conclusions on clinical safety

LIST OF REFERENCES

V. LIST OF QUESTIONS AS PROPOSED BY THE RMS

Clinical aspects

Major objections

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

Points for clarification

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

VI. RECOMMENDED CONDITIONS FOR MARKETING AUTHORISATION AND PRODUCT INFORMATION

- Template, Assessment Report MRP, Overview. Febrero 2008.

GUIDANCE DOCUMENT

February 2008

<Decentralised Procedure>
<Mutual Recognition Procedure>

RMS Day <....> <Preliminary> Assessment Report

NON-CLINICAL AND CLINICAL ASSESSMENT OF A GENERIC APPLICATION

This template is aimed for generic applications. If, apart from bioequivalence studies, other (non)-clinical data have been submitted, the template should be supplemented with relevant headings from the general templates of assessment report for non-clinical and clinical data.

<Invented Name>
<Active Substance>

AB/H/{nnnn}/D/{nnn}/{nnn}

Applicant:

Reference member state:	
<Start of the procedure:>	
Date of this report:	
Deadline for comments:	

Table of content	Page
1. INTRODUCTION	4
2. NON-CLINICAL ASSESSMENT	4
2.1. Critical evaluation of the Non-Clinical Overview and Summary	4
2.2. Conclusions	5
3. CLINICAL ASSESSMENT	6
3.1. Introduction	6
3.2. Clinical study reports	6
3.2.1. BIOWAIVER	7
3.2.2. PHARMACOKINETIC STUDIES (CODE)	7
3.2.2.1. Methods	7
3.2.2.2. Results	8
3.2.2.3. Pharmacokinetic conclusion	9
3.2.3. PHARMACODYNAMIC STUDIES	10
3.2.4. ADDITIONAL DATA	10
3.3. Post marketing experience	10
3.4. Benefit-Risk assessment	10
4. LIST OF QUESTIONS AS PROPOSED BY THE RMS	11

ADMINISTRATIVE INFORMATION

Proposed name /name of the medicinal product in the RMS:	
INN (or common name) of the active substance(s):	
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	
Pharmaceutical form(s) and strength(s):	
Reference Number(s) for the Decentralised Procedure /Mutual Recognition Precedure:	
Reference Member State:	
Member States concerned:	
Applicant (name and address):	
Names and addresses of manufacturer(s) of dosage form:	
Names and addresses of manufacturer(s) responsible for batch release in the EEA:	
RMS contact person:	Name Tel: Email:
Names of the assessors:	Quality: Name(s) Tel: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Email: Clinical : Name(s) Tel: Email:

NON-CLINICAL AND CLINICAL ASSESSMENT

Type of application:	An abridged application, according to article 10.2(b) so called 'generic application'
Reference product used in the bioequivalence studies:	
Original product:	

1. INTRODUCTION

This mutual recognition application concerns a generic version of <ACTIVE SUBSTANCE>, under X trade names. In this Assessment Report, the name <TRADENAME> is used.

The originator product is <ORIGINATOR> (strengths, pharmaceutical form) by <INNOVATOR>, registered since <DATE OF REGISTRATION>.

With <COUNTRY> as the Reference Member State in this Decentralized Procedure / Mutual Recognition Procedure, <APPLICANT> is applying for the Marketing Authorisations for <TRADENAME> in <LIST OF CMS>.

<Active substance> is < short introduction of the active substance and its uses.>

2. NON-CLINICAL ASSESSMENT**2.1. Critical evaluation of the Non-Clinical Overview and Summary**

A non-clinical assessment should be performed focused on the new information.

When the originator is already approved in all MS, and no new non-clinical data have been submitted and the following statement is sufficient:

Pharmacodynamic, pharmacokinetic and toxicological properties of <ACTIVE SUBSTANCE> are well known. As <ACTIVE SUBSTANCE> is a widely used, well-known active substance, the applicant has not provided additional studies and further studies are not required. Overview based on literature review is, thus, appropriate.

The non-clinical overview has been written by <Name, qualification, degree and affiliation of the expert> and dated <date>. Report refers xx publications up to year 20xx.

<The non-clinical overview on the pre-clinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology is adequate.>

OR

<The non-clinical overview on the pre-clinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology is not adequate, because.....>

When the originator is not approved in all MS involved, it is recommended, but not required, to add a short summary of the non-clinical data of the originator.

When new non-clinical data have been submitted, by example to qualify impurities, to support the introduction of a new salt, or because new non-clinical data have become available, e.g. regarding pregnancy, lactation, QT, etc, which may impact the SPC, a new non-clinical assessment has to be preformed. This chapter should be supplemented with relevant headings from the general templates of assessment report for non-clinical and clinical data.

Points of interest such as recently published and clinically relevant animal data presented in the overview may be stated and commented here if necessary.

Assessor's comment:

Are the non-clinical sections of the SPC acceptable?

If there are additional non-clinical data, are these data adequately reflected in the SPC?

Grounds for non-providing new data justified adequately.

In most cases it is not necessary to include such comments.

2.2. Conclusions

There are no objections to approval of <TRADE NAME> from a non-clinical point of view.

OR

As stated above, there are issues that need to be clarified (see list of questions, section 4).

3. CLINICAL ASSESSMENT

3.1. Introduction

This assessment report represents an evaluation of the key elements of the information provided by the company in the dossier. For more details, the reader should refer to the company's clinical overview and summary and to the clinical file.

The clinical overview has been written by <Name, qualification, degree and affiliation of the expert> and dated <date>. Report refers xx publications up to year 20xx.

Product profile: Indications and dosage (SPC sections 4.1 and 4.2), pharmacodynamics and pharmacokinetics of the active substance PK summary of substance and formulation; absorption, distribution, metabolism, elimination data of special interest in respect of bioequivalence studies (linearity, elimination time etc.)(see e.g. text books such as Goodman & Gilman, Martindale etc)

Comments on points of interest (especially those requested in the CTD for applications according to Article 10.1. (a)(iii)Directive 2001/83/EC)

1. *safety data in respect of contraindications, warnings, interactions, adverse effects*
2. *recently published clinical trials or case reports presented in the overview may be stated and commented here when necessary. Also, some important recently published data/case reports not stated in the expert report may be highlighted here.*

<The clinical overview on the clinical pharmacology, efficacy and safety is adequate.>

OR

<The clinical overview on the clinical pharmacology, efficacy and safety is not adequate, because.....>

Assessor's comment: *Is the basis of the BE study/ies justified? Is the SPC in accordance with the innovator's SPC? Other comments on the contents of the SPC.*

3.2. Clinical study reports

To support the application, the applicant has submitted as report <number> of clinical trials; <number of bioequivalence studies> or < number of therapeutic equivalence studies>.

If applicable this chapter should be supplemented with relevant headings from the general templates of assessment report clinical data.

Assessor's comment: *Comment on the number and type of BE studies. Are the conducted studies sufficient for the applied product with respect to the pharmaceutical form (immediate release, modified release, transdermal etc.)?*

3.2.1. BIOWAIVER

Assessor's comment:

An overall assessment of biowaiver including pharmaceuticals points (same manufacturer, same qualitative composition, same ratio between active substance and excipients, comparable in vitro dissolution profile) should be given.

In case of biowaiver for some of the strengths, this should be commented.

3.2.2. PHARMACOKINETIC STUDIES (CODE)

Presentation of bioequivalence studies. If more than one bioequivalence study has been submitted, headings should be copied to give a separate description and assessment of all studies

3.2.2.1. Methods

Study design

Short description of the study: design, investigator, study site, protocol number, starting and end date of the study, bioanalysis facility, biostatistician and/or biostatistical institute, drug intake procedures (fasting state or with food), meals served fed/fasted condition, constituents of meal (in fed studies), multiple/single dose, applied dose, wash-out period, blinding, crossing-over, randomization, sampling schedule, analyzed compound (parent and/or metabolites) and matrix (plasma, urine data).

Dates of the final protocol and Ethics approval should also be provided to ensure GCP.

Assessor's comment: *Is the design acceptable, wash-out long enough, sampling period long enough, sampling scheme adequate to estimate PK parameters? Comment on drug intake procedures (is the drug normally recommended with food?). In case of multiple-dose study, has steady state been reached? In cases of use of metabolite data, urine excretion data etc. the acceptability of this approach needs to be discussed in detail. Is there a statement on GCP? Study sites inspected by the agency?*

Test and reference products

<TRADE NAME + strength> by < APPLICANT> (batch No. ..., exp. date ...) has been compared to <REFERENCE PRODUCT + strength> (Batch No:, from the <COUNTRY> market, exp. date).

The following information should be included in assessment report on the bioequivalence study and not only in the quality part of the assessment report:

- Actual strength vs. nominal strength of the test and reference products employed in the bioequivalence study.
- Batch size of the test product employed in the bioequivalence study and commercial batch size.
- Detailed information of the formulations is found in module 3.

Assessor's comment: *Is required data given? Is the reference product correct?*

Population(s) studied

Number of subjects included in the study, number of subjects included in PK- and statistical analysis, drop-outs (reason why in detail), ethnicity, gender, age, health status, laboratory evaluation, etcetera

Assessor's comment: *Is population chosen according to guidelines, Protocol deviations/violations*

Analytical methods

Brief description of analytical methods used, with emphasis on the performance characteristics of assay validation and quality control.

Provide information regarding where the bioanalysis was performed.

In addition, it is essential to include the date of the start and finish of the bio-analytical phase to see if the long term stability data of the pre-study validation is enough. Storage conditions of the samples should be stated.

Reasons for any reanalysis of samples and if the final value has been decided correctly according to the relevant SOP.

Analytical report should be provided.

Assessor's comment: *Is the analytical method acceptable, validated (pre-study and within study), handling of samples adequate. Is there a statement on GLP compliance? Protocol deviations/violations?*

Pharmacokinetic Variables

Method of assessment of pharmacokinetic parameters (non-compartmental/compartmental, PK analysis software)

Choice of primary variables and secondary PK variables.

Assessor's comment: *Pharmacokinetic variables adequate?*

Statistical methods

Brief description statistical methods including prospectively defined acceptance criteria. When relevant, describe the justification of widening of the acceptance criteria.

Log-transformation, ANOVA or non-parametric test, factors included in ANOVA model (e.g. treatment, sequence, id), statistical software that was applied.

Assessor's comment: *Is the statistics described adequately, are methods acceptable (transformations, parametric tests, handling of missing values, outliers, basis of bioequivalence (90% CI's etc.)? Protocol deviations/violations? Has any widening of the acceptance criteria been adequately justified?*

3.2.2.2. Results

Table 1. Pharmacokinetic parameters (non-transformed values; arithmetic mean \pm SD, t_{max} median, range)

Treatment	AUC _{0-t} xg/ml/h	AUC _{0-∞} xg/ml/h	C _{max} xg/ml	t _{max} h	T _{1/2} h
Test					
Reference					
*Ratio (90% CI)					
CV (%)					
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity				
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours				
C _{max}	maximum plasma concentration				
T _{max}	time for maximum concentration				
T _{1/2}	half-life				

**ln-transformed values*

For modified release products, both single dose and steady state studies are needed. In these cases the following table should be added, and should include the parameters AUC_{0-τ}, C_{max}, C_{min}, fluctuation index.

Table 2. Pharmacokinetic parameters in steady-state (non-transformed values; arithmetic mean \pm SD)

Treatment	AUC _{0-τ} xg/ml/h	C _{max} xg/ml	C _{min} xg/ml	PTF% %
Test				
Reference				
*Ratio (90% CI)				
CV (%)				
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity			
AUC _{0-τ}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours			
C _{max}	maximum plasma concentration			
C _{min}	minimum plasma concentration			
PTF%	fluctuation index			

If applicable: food effect.

Period and sequence effects should be reported.

Provide information regarding size of extrapolated area. The extrapolated AUC should not higher than 20% in any subject (not only the mean extrapolation).

In the pharmacokinetic analysis is essential to indicate if pre-dose levels are detected. If t_{max} is observed in any subject in the first sample time, it means that the C_{max} has not be characterised adequately., If C_{max} is outside the validated range, the dilution of the samples needs to be validated.

The safety results should also be commented at the end of section 3.2.2.2

Assessor's comment: *Is the bioequivalence shown appropriately?*

3.2.2.3. Pharmacokinetic conclusion

Based on the submitted bioequivalence study/ies <TRADE NAME> is considered bioequivalent with <ORIGINATOR>.

OR

As stated above, there are issues that need to be clarified. List of questions are given in Section 4.

If applicable; The results of study <STUDY NUMBER> with <XXmg> formulation <CAN/CAN NOT> be extrapolated to other strengths <XX mg>, according to conditions in Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98, section 5.4.

3.2.3. PHARMACODYNAMIC STUDIES

If applicable, usually no new data required and given. Required, if bioequivalence cannot be shown by pharmacokinetic studies.

3.2.4. ADDITIONAL DATA

Dissolutions in different pH maybe of importance in clinical point of view. Dissolution comparisons of products used in the BE studies. A demonstration of the discriminative power of the dissolution tests should be provided. A cross-reference to Module III should be added, if relevant.

3.3. Post marketing experience

Post-marketing data are very seldom available.

Evaluation of the PSUR <APPLICANT> has submitted (if the product has already been on the market elsewhere outside EU)

OR

No post-marketing data is available. The medicinal product has not been marketed in any country.

3.4. Benefit-Risk assessment

The application contains an adequate review of published clinical data and the bioequivalence has been shown. Approval is recommended from the clinical point of view.

OR

Review of the clinical data should be updated. Bioequivalence has not been indisputably shown. List of Questions are presented in Section 4.

4. <LIST OF QUESTIONS AS PROPOSED BY THE RMS>

1. Non-clinical aspects
 - Major Objections
 - Other concerns
2. Clinical aspects
 - Major Objections
 - Other concerns

Note:

Assessment of SPC and Patient Leaflet in the Overview.

Comment on whether user consultation of the PL has been performed or is foreseen, or the justification for its absence is acceptable, also in the Overview

- Template, Non Clinical / Clinical Assessment Report for Generics - MRP & DCP. Febrero 2008.

Rev.4, February 2008

**Assessment report
Mutual recognition Procedure**

OVERVIEW

**<Invented Name>
<(Active Substance)>**

AB/H/nnnn/

Applicant:

Date:

TABLE OF CONTENTS

<u>I</u>	<u>RECOMMENDATION</u>	<u>4</u>
<u>II</u>	<u>EXECUTIVE SUMMARY</u>	<u>4</u>
II.1	PROBLEM STATEMENT	4
II.2	ABOUT THE PRODUCT	4
II.3	GENERAL COMMENTS ON THE SUBMITTED DOSSIER	4
II.4	GENERAL COMMENTS ON COMPLIANCE WITH GMP, GLP, GCP AND AGREED ETHICAL PRINCIPLES	4
<u>III</u>	<u>SCIENTIFIC OVERVIEW AND DISCUSSION</u>	<u>5</u>
III.1	QUALITY ASPECTS	5
III.2	NON CLINICAL ASPECTS	5
III.3	CLINICAL ASPECTS	5
III.4	RISK MANAGEMENT PLAN	6
<u>IV</u>	<u>BENEFIT RISK ASSESSMENT</u>	<u>6</u>
<u>V</u>	<u>RECOMMENDED CONDITIONS FOR MARKETING AUTHORISATION AND PRODUCT INFORMATION</u>	<u>7</u>
V.1	CONDITIONS FOR THE MARKETING AUTHORISATION	7
V.2	SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SPC)	7
V.3	PACKAGE LEAFLET (PL) AND USER TESTING	7
V.4	LABELLING	7
<u>VI</u>	<u>APPENDIX: QRD GUIDANCE AND CHECKLIST FOR THE REVIEW OF USER TESTING RESULTS</u>	<u>8</u>

COVER PAGE

Name of the product in the Reference Member State	
INN (or common name) of the active substance	
Pharmaco-therapeutic group (ATC code)	
Pharmaceutical form(s) and strength(s)	
Reference number(s) for the Mutual Recognition Procedure	
Reference Member State	
Member States concerned	
Authorisation holder's name and address in RMS	
Names and addresses of manufacturer(s) of dosage form Name and address of manufacturer(s) responsible for batch release in the EEA	
Date of first authorisation	
Marketing Authorisation number(s) in RMS	
RMS Contact Person	Name Tel: Email:
Names of assessors	Quality: Name(s) Tel: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Email: Clinical : Name(s) Tel: Email:

I RECOMMENDATION

Based on the review of the data on quality, safety and efficacy, the RMS considered that the application for <product name>, in the treatment of <indication>, could be approved. A national marketing authorisation was granted on <date>.

II EXECUTIVE SUMMARY

II.1 Problem statement

II.2 About the product

II.3 General comments on the submitted dossier

The active substance is <not> considered a new active substance.

II.4 General comments on compliance with GMP, GLP, GCP and agreed ethical principles

The RMS has been assured that acceptable standards of GMP are in place for these product types at all sites responsible for the manufacture and assembly of this product prior to granting its National authorisation.

< For manufacturing sites within the Community, the RMS has accepted copies of current manufacturer authorisations issued by inspection services of the competent authorities as certification that acceptable standards of GMP are in place at those sites.>

< For manufacturing sites outside the Community, the RMS has accepted copies of current GMP Certificates or satisfactory inspection summary reports, 'close-out letters' or 'exchange of information' issued by the inspection services of the competent authorities (or those countries with which the EEA has a Mutual Recognition Agreement for their own territories) as certification that acceptable standards of GMP are in place at those non-Community sites.>"

III SCIENTIFIC OVERVIEW AND DISCUSSION

III.1 Quality aspects

Drug substance

<The chemical-pharmaceutical documentation and Expert Report in relation to <product name> are of sufficient quality in view of the present European regulatory requirements.>

<The control tests and specifications for drug substance product are adequately drawn up.>

< Stability studies have been performed with the drug substance. No significant changes in any parameters were observed. The proposed retest period of <..> is justified.>

Drug Product

<The development of the product has been described, the choice of excipients is justified and their functions explained.>

<The product specifications cover appropriate parameters for this dosage form. Validations of the analytical methods have been presented. Batch analysis has been performed on <number> batches. The batch analysis results show that the finished products meet the specifications proposed.>

<The conditions used in the stability studies are according to the ICH stability guideline. The control tests and specifications for drug product are adequately drawn up.>

<The proposed shelf-life of <number> months with <storage conditions to be specified> for the drug product is considered acceptable.>

III.2 Non clinical aspects

Pharmacology

Pharmacokinetics

Toxicology

III.3 Clinical aspects

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Clinical efficacy

Clinical safety

III.4 Risk Management Plan

Non-clinical and clinical safety specifications

Pharmacovigilance Plan

<The RMS considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the requirements and provides adequate evidence that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and has the necessary means for the notification of any adverse reaction suspected of occurring either in the Community or in a third country.>

<The RMS considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant has the following deficiencies:<list the deficiencies>

<Provided that the deficiencies are rectified prior to the applicant placing the medicinal product on the market, the Member States may consider that the Pharmacovigilance system will fulfil the requirements. The applicant must ensure that the system of pharmacovigilance is in place and functioning before the product is placed on the market>

Risk Minimisation Plan

Insert summary table of proposed pharmacovigilance activities and proposed risk minimisation activities by safety concern

Periodic Safety Update Report (PSUR)

<The applicant has applied for a PSUR submission scheme of <number> years upon approval as:

<active substance> is a well known active substance which has been marketed for many years throughout the EU. The suggestion is <acceptable> <not acceptable because >

<active substance> is found in the list published by the Heads of Medicines Agencies with an EU Harmonised Birthday and related Data Lock Point (DLP). The suggestion is <acceptable> <not acceptable because the innovator product has a <number> year PSUR submission scheme and this period should be followed.>

<The applicant has not requested a different PSUR cycle upon approval.><The PSUR submission scheme will follow Volume 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union starting with 6-monthly PSUR.>< The RMS considers the submission of 6-monthly PSURs not necessary <and recommends PSUR submissions to be aligned with the EU Harmonised Birthday and related Data Lock Points as published on the HMA website> or < and recommends submission of <number> yearly PSURs.

IV BENEFIT RISK ASSESSMENT

V RECOMMENDED CONDITIONS FOR MARKETING AUTHORISATION AND PRODUCT INFORMATION

V.1 Conditions for the marketing authorisation

Legal Status

Follow-up measures

Specific obligations

V.2 Summary of Product Characteristics (SPC)

V.3 Package Leaflet (PL) and User Testing

V.3.1 Package Leaflet

V.3.2 Assessment of User Testing

Assessment of the User Testing is attached in the ‘QRD Guidance and Checklist for the Review of User Testing Results’.

V.4 Labelling

VI APPENDIX

QRD GUIDANCE AND CHECKLIST FOR THE REVIEW OF USER TESTING RESULTS

London, <insert full date>

QRD GUIDANCE AND CHECKLIST FOR THE REVIEW OF USER TESTING RESULTS

[Disclaimer: This guidance has been set up to provide practical information on how to evaluate user testing reports which are based on the readability testing method as described in Annex 1 of the EC Readability Guideline. This does not exclude the submission and evaluation of user testing reports based on methods other than the one outlined above, for which specific assessment guidance may be issued once experience has been gained]

[Useful links: More detailed practical guidance can be found in the following documents:

- *EC Readability Guideline [link to be inserted]*
- *“Operational procedure on Handling of “Consultation with target patient groups” on Package Leaflets (PL) for Centrally Authorised Products for Human Use [link to be inserted]*
- *[MRP/DCP relevant document – link to be inserted]*

PRODUCT INFORMATION

Name of the medicinal product:	
Name and address of the applicant:	
Name of company which has performed the user testing:	
Type of Marketing Authorisation Application:	
Active substance:	
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	
Therapeutic indication(s):	

- Report provided	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
- Justification for not submitting report:		
<input type="checkbox"/> extensions for the same route of administration		
<input type="checkbox"/> ref to test on same class of medicinal product		
<input type="checkbox"/> ref to test with same safety issues		
<input type="checkbox"/> other _____		
- Is the justification for not submitting a report acceptable?	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
Reasons [<i>assessor's views on acceptability or not of the justification – assessment of justification</i>]		

1 TECHNICAL ASSESSMENT

1.1 Recruitment

- Is the interviewed population acceptable? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Recruitment

The following points should be taken into consideration when assessing recruitment methods:

- *Is the recruitment method well defined? Is it clear that serious thought was given to the composition of the test group? (e.g. in terms of variables such as sex, age, education, experience with the medicinal product, existing knowledge of the complaint, etc.)*
- *How has the test group been recruited? Are they new users or patients, parents or carers?*
- *Is it clear how many people were involved in the test/test rounds?*
- *Is that number sufficient? (The PL should be tested in minimum 2 rounds of 10 participants each)*

1.2 Questionnaire

- Is the number of questions _____ sufficient? yes no
- Questions cover significant (safety) issues for the PL concerned? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Questionnaire

The following points should be taken into consideration when assessing the questionnaire:

- *Have the key messages for safe use been identified by the applicant*
- *Do the questions cover the key messages and the following areas:*
 - => *General impressions of package leaflet;*
 - => *“Diagnostic” part of PL (i.e. questions aiming to test whether the participants were able to find specific information quickly and easily in each section of the PL and to verify if they were able to understand this information correctly; the questionnaire should primarily concentrate on safety and correct use of the medicinal product and understanding of the participant to assure safe use –it must be ensured that key safety messages have been addressed);*
 - => *Aspects such as design and layout of PL.*
- *Is the number of questions sufficient? (too few or too many –e.g. 12- 15)*
- *Do the questions address “wording” aspects? Can respondents easily understand the text they are reading?*
- *Do the questions provide open or pre-defined answers? Respondents should not be provided with ready-made answers, thus increasing the possibility of positive results. Questions should be open, should be ordered randomly to see how patients use the PL and should not be leading. Questions that require self-assessment (example: in your opinion, is paragraph X clear?) should be avoided. Questions that require a long list of answers to be given (example: “what are the adverse events of this medicinal product?”) should also be avoided.*

1.3 Time aspects

- Is the time given to answer acceptable? yes no
- Is the length of interview acceptable? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Time aspects
 The following points should be taken into consideration when assessing the time aspects:

- *Is it clear how long the test lasted?*
- *Was the time given for respondents to read and answer the questions adequate? How long did the interview last?*
[The test should be designed in a way to last no more than 45 minutes, to avoid tiring participants]

1.4 Procedural aspects

- Rounds of testing including pilot _____

Comments/further details _____

Guidance regarding Procedural aspects
 The following points should be taken into consideration when assessing the procedural aspects:

- *Is the test based on different testing rounds? (minimum two test rounds, each involving 10 participants, are required: As this is an iterative process more rounds may be required in order to satisfy the success criteria; a pilot test (including 3 to 6 persons) could precede to assure the questionnaire is understood and major gaps are precluded. The PL after changes should then be tested on 10 participants in total. However, one single testing round may also be considered sufficient and acceptable on a case-by-case basis)*

A satisfactory test outcome for the method outlined above is when 90% of literate adults are able to find the information requested within the PL, of whom 90% can show they understand it, i.e. each and every question must be answered correctly by at least 81% of the participants

- *Does it make use of modification phases in-between the testing rounds in order to maximise readability?*
- *Do interviewers use scenarios or live demonstrations (e.g. in order to increase the efficiency of the test, if appropriate).*

1.5 Interview aspects

- Was the interview conducted in well structured/organised manner? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Interview aspects
 The following points should be taken into consideration when assessing the interview aspects:

- *Are there clear instructions for the test instructor(s)? (e.g. instructions on how to get more information from the consumers test, whether or not help should be given, etc.)*
- *Do interviewers let respondents show where information on the medicinal product can be found in the leaflet?*
- *Do they ask respondents to give their answer in their own words and not to rely on memory?*

2 EVALUATION OF RESPONSES

2.1 Evaluation system

- Is the qualitative evaluation of responses acceptable? yes no
- Does the evaluation methodology satisfy the minimum prerequisites? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Evaluation system

The following points should be taken into consideration when assessing the evaluation system:

- *Is the assessment based on a check list covering the following 3 basic areas:*

Whether the respondent was able:

⇒ **To find** the information (e.g. *can a respondent easily find the information on dosage?*)

⇒ **To understand** the information (e.g. *can a respondent say in his/her own words what the proper dosage and the instructions for use are?*)

⇒ **To use** the information (e.g. *“imagine you are in situation X and Y happens, what must you do?”*)

2.2 Question rating system

- Is the quantitative evaluation of responses acceptable? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Questions rating system

The following points should be taken into consideration when assessing the questions rating system:

- *How are answers evaluated? (e.g. 1= no answer, 2=wrong answer, 3=incomplete answer, 4=ambiguous answer, 5=complete and correct answer)*

3 DATA PROCESSING

- Are data well recorded and documented? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Data processing

The following points should be taken into consideration when assessing the data processing:

- *Is it clear how the data are recorded?*

- *Is the way in which they are recorded satisfactory?*

- *Have the data been processed satisfactorily? (e.g., is it clear how verbal assessments have been converted into graded answers?)*

- *Has the assessor been provided with the patient leaflets used during (different rounds of) testing?*

- *Are the revisions in the PL explained/justified? Is it also clear which comment from the participants were ignored and why?*

4. QUALITY ASPECTS

4.1 Evaluation of diagnostic questions

- Does the methodology follow Readability guideline Annex 1? yes no
- Overall, each and every question meets criterion of 81% correct answers yes no

Comments/further details _____

4.2 Evaluation of layout and design

- Follows general design principles of Readability guideline yes no
- Language includes patient friendly descriptions yes no
- Layout navigable yes no
- Use of diagrams acceptable yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Quality aspects

The following points should be taken into consideration when assessing the quality aspects:

- *Is the report complete?*
- *Does the report clearly distinguish between quantitative and qualitative results?*
- *Is the medicinal product and the company concerned clearly indicated?*
- *Based on EC guidelines, are “diagnostic” questions (see 1.2) scoring satisfactorily?*
- *Do respondents find the layout and design of the package leaflet satisfactory?*
Special focus should be given to the following elements:
 - ☞ *Writing style (simple language, short sentences, use of bullets)*
 - ☞ *Type face (font size, italics/underlining, lower/upper case)*
 - ☞ *Layout (spacing, white space, contrast, left justified, columns)*
 - ☞ *Headings (consistent location, stand out)*
 - ☞ *Use of colour (present, adequate contrast)*
- *Pictograms should be subject to user testing as it is well known that these can confuse patients.*
- *Do respondents encounter difficulties in locating and using correctly (if appropriate) the information provided in the PL?*

5. DIAGNOSTIC QUALITY/EVALUATION

- Have any weaknesses of the PL been identified? yes no
- Have these weaknesses been addressed in the appropriate way? yes no

Comments/further details _____

Guidance regarding Diagnostic quality/evaluation

The following points should be taken into consideration when assessing diagnostic quality/evaluation:

- *Are the results (as far as possible) related to actual passages of text?*
- *Is an attempt made to explain that readers' problems arose because of certain characteristics of those passages (e.g. something was difficult to find because of a badly chosen heading; or a passage could not be understood because of a double negative; or specific information could not be applied properly because certain terms were unclear)?*
- *Was a second round revision carried out?*
- *Have weaknesses of the first round been clearly identified and addressed in the appropriate way? (e.g. questions that scored low led to modifications on the PL => introduction of stylistic changes to improve readability or removal of redundant and confusing information)*
- *Is it clear which passages have been revised and how and on the grounds of what observations in the first round?*
- *Is it also clear what observations were ignored in making the revision and why?*
- *Have modifications been tested and proved to improve readability?*

6. CONCLUSIONS

- Have the main objectives of the user testing been achieved? yes no
- Is the conclusion of applicant accurate? yes no
- Overall impression of methodology positive negative
- Overall impressions of leaflet structure positive negative

- Guidance Document, <Co>Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report. EMA/577696/2010Rev10.10. (Clinical Guidance)

<Co>Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report

Clinical Aspects

- GUIDANCE DOCUMENT -

<Invented Name>
<(Active Substance)>

EMA/H/C/{nnnn}/{nnn}/{nnn}

Applicant:

Rapporteur:	
Co-Rapporteur:	
EMA PTL:	
Start of the procedure:	
Date of this report:	
Deadline for comments:	

TABLE OF CONTENTS

1. Introduction	7
1.1. Type of application and aspects on development.....	7
1.2. GCP aspects	8
1.3. Orphan Medicinal Products.....	9
2. Clinical pharmacology.....	10
2.1. Pharmacokinetics	10
2.1.1. Introduction	10
2.1.2. Methods.....	10
2.1.3. Absorption.....	11
2.1.4. Distribution	12
2.1.5. Elimination	12
2.1.6. Dose proportionality and time dependency	12
2.1.7. Intra- and inter-individual variability	13
2.1.8. Pharmacokinetics in target population	13
2.1.9. Special populations.....	13
2.1.10. Interactions	14
2.1.11. Exposure relevant for safety evaluation	15
2.1.12. Assessor's overall conclusions on pharmacokinetics	15
2.2. Pharmacodynamics.....	15
2.2.1. Introduction	15
2.2.2. Mechanism of action	15
2.2.3. Primary pharmacology	16
2.2.4. Secondary pharmacology.....	16
2.2.5. Relationship between plasma concentration and effect.....	16
2.2.6. Pharmacodynamic interactions with other medicinal products or substances	17
2.2.7. Genetic differences in PD response.....	17
2.2.8. Assessor's overall conclusion on pharmacodynamics	17
3. Clinical efficacy.....	17
3.1. Introduction	18
3.2. Dose-response studies and main clinical studies	18
3.3. Dose response study(ies)	19
3.4. Main study(ies)	19
3.5. Clinical studies in special populations	21
3.6. Analysis performed across trials (pooled analyses AND meta-analysis)	21
3.7. Supportive study(ies)	21
3.8. Assessor's overall conclusions on clinical efficacy	21
4. Clinical safety	21
4.1. Introduction	21
4.2. Patient exposure	21
4.3. Adverse events	21
4.4. Serious adverse events and deaths.....	21

4.5. Laboratory findings	21
4.6. Safety in special populations.....	21
4.7. Immunological events.....	21
4.8. Safety related to drug-drug interactions and other interactions	21
4.9. Discontinuation due to AES.....	21
4.10. Post marketing experience.....	21
4.11. Assessor's overall conclusions on clinical safety	21
5. Pharmacovigilance	21
5.1. Pharmacovigilance system.....	21
5.2. Risk Management plan	21
6. List of references.....	21
7. List of questions as proposed by the <Co>Rapporteur	21
8. Recommended conditions for marketing authorisation and product information	21

ADMINISTRATIVE INFORMATION

Invented name of the medicinal product:	
INN (or common name) of the active substance(s):	
Applicant:	
Applied Indication(s):	
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	
Pharmaceutical form(s) and strength(s):	
Rapporteur contact person:	Name: Tel: Fax: Email:
Co-Rapporteur contact person:	Name: Tel: Fax: Email:
EMA Product Team Leader:	Name: Tel: Fax: Email:
Names of the Rapporteur assessors (internal and external):	Quality: Name(s) Tel: Fax: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical : Name(s) Tel: Fax: Email:
Names of the Co-Rapporteur assessors (internal and external):	Quality: Name(s) Tel: Fax: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical: Name(s) Tel: Fax: Email:

LIST OF ABBREVIATIONS

GENERAL GUIDANCE

The report should be sufficiently detailed to allow for secondary assessment by other CHMP experts.

The use of tables/graphs/figures is encouraged; examples are given in the template and are to be used as appropriate. Tables taken from the dossier may also be appended to the assessment. Don't forget footnotes.

Cross-references should be used to clearly indicate the origin of any information used in the report, such as the specific parts of the dossier (e.g. overview, summary, study reports), references to the literature or other sources.

Reference to information which is confidential and should not be seen by the applicant (e.g. reference to the assessment of another medicinal product) should be clearly marked as "Confidential" and highlighted using a yellow background. These sections will be removed before the assessment is sent to the applicant.

The principle of the template is to make clear distinctions between presentation of data (Methodology and results) and the judgement ("assessor's comment").

Separate pages have been added in the template for the inclusion of a list of abbreviations and a list of references, to be completed when necessary.

It is recommended that the font used in the main text be Times New Roman, size 11.

See specific CHMP or CHMP/ICH Notes for guidance as a general framework for guidance:

<http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT

GENERAL GUIDANCE

For each main section of the assessment report for modules 4 and 5, the report should **describe the data submitted**.

For each type of study, after distinguishing between main and supportive data, it should be assessed whether the main data consist of all the particulars and documents of non clinical and clinical study reports ("original data"), bibliographical references, a combination of the two, or if data are absent.

IMPORTANT NOTE: An update of the template/guidance has been implemented in 3Q10 with the intention to improve transparency and clarity of the report based on comments received on published EPARS. These updates include additional guidance on the discussion of e.g. design and analyses of the main studies, as well as the introduction of a summary table of the main efficacy results. It should however be noted that this update by no means intended to amend or extend the evidential standards and decision criteria for the regulatory assessment.

If data from publications is used by the applicant or in the context of the assessment, a clear referencing should be included allowing for clear identification of the publications. Consider generation of a reference list if a substantial number of publications is used. If appropriate ensure clear expression of the view on the content of a publication (e.g. if used not only as data reference but in the context of a discussion).

Where the data submitted deviate from the requirements, the acceptability of any justifications should be assessed. In particular, absence of any data for non-clinical/clinical test or trials, or use of

bibliographic references substituting in part or completely original data for main studies must be justified. See further guidance provided in the Overview template guidance document.

1. Introduction

1.1. Type of application and aspects on development

Type of Application:

Indicate type of marketing authorisation application (reference to the legal basis of the application; complete/abridged. (For further guidance see overview template/guidance document),

Indicate if acceptable justifications exist for waiving certain studies or replacing original studies by literature data. If certain studies are only available as publications it is important to clarify whether or not such studies are/are not of sufficient quality to allow an in depth assessment of crucial data.

Indicate if the applicant has requested accelerated assessment and the fulfilment of relevant criteria pursuant to article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004. See relevant CHMP guideline (EMA/419127/05)

Exceptional circumstances and Conditional approval

Indicate if the applicant has requested a conditional marketing authorisation or an approval under exceptional circumstances (or if this is proposed by the Rapporteurs/CHMP). The assessment of the fulfilment of relevant criteria is an integrated part of this report (for further guidance, please see relevant EMA/CHMP guidelines).

For **Conditional approval**, the Rapporteur should assess the validity of the reason(s) put forward by the applicant according to the guideline for conditional Marketing Authorisation pursuant to Commission Regulation No 507/2006.). In brief, address the following: serious/life threatening disease; emergency threat; orphan product - positive R/B; medical need; does immediate availability outweighs the risks? For conditional approval the positive B/R is made pending results of further studies. Discuss those studies in terms of feasibility once the product is on the market.

For **exceptional circumstances**, the Rapporteur should assess the validity of the reason(s) following those listed in Section 6 of Part II of the Annex to Commission Directive 2001/83/EC, as amended and the guideline for granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004). For an approval under exceptional circumstances it is in principle not foreseen that the applicant can provide comprehensive data on efficacy and safety. Address particularly the relevant indent (rarity, ethics or stage of scientific knowledge) and the type of specific obligations/procedures that may be necessary.

Biosimilarity

In the particular case of a "bio-comparability exercise", the development strategy chosen by the company should be described, justified and assessed in view of the relevant guidelines.

For similar biological medicinal products the relevant guidelines (EMA/CHMP/437/04 Guideline on similar biological medicinal products, EMA/CHMP/42832/2005 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived medicinal products as active substances: non-clinical and clinical issues) and annexes and EMA/CHMP/BWP/49348/05 Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance - Quality Issues have to be taken into consideration. An extensive comparability exercise will be required to demonstrate that the similar biological and reference products already authorised in the community have similar profiles in

terms of quality, safety and efficacy. Detailed information of the reference product (name) strength, pharmaceutical form, MAH, date of authorisation in EU and the detailed information (such as batch number and country of origin) of the batches used in the comparability exercise (quality, non-clinical and clinical): need to be provided in tabular format in the quality part of this report.

Aspects of development:

Comment on the clinical development programme in view of the proposed indication and posologies.

Indicate whether a Paediatric Investigation Plan (with or without deferral) or a product-specific waiver has been agreed with the PDCO, or whether a class waiver applies. Briefly summarise the conditions and principal requirements of the paediatric investigation plan with regard to clinical aspects, if applicable, and state the relevant key information about the current status of the clinical studies (i.e. completed, studies ongoing, etc).

Indicate availability of development in other special populations such as in elderly, in males/females and in ethnic minorities. State the number and characteristics of healthy volunteers/patients/males/females included in the studies, as appropriate, (see further section III.1 for the inclusion of a more elaborate table which should be in accordance with CTD table 2.7.3.1 as appropriate).

CHMP guidance

State if, and when Scientific Advice / Protocol Assistance has been given, describe the issues and indicate whether the advice was followed by the applicant.

Indicate if the applicant followed relevant CHMP guidance and if any deviations have been adequately justified.

Drug development may have been performed considering the criteria for a conditional approval/exceptional circumstances and the assessment of the fulfilment of relevant criteria is an integrated part of this report (see above).

- **Legal basis**
- **Conditional approval/Approval under exceptional circumstances**
- **Accelerated procedure**
- **Biosimilar application**
- **CHMP guidelines/Scientific Advice**
- **1 year data exclusivity**
- **Significance of paediatric studies**

1.2. GCP aspects

GCP should be addressed here and in section III.1 and also in the "overview module" of the assessment.

In this section specifically address:

- Any concerns raised during the assessment about compliance with GCP or related regulatory and ethical requirements (data accuracy or protocol compliance and compliance with ethical aspects).
- Statement on application of ethical standards in clinical trials, where appropriate (Art 8 (ia) of the amended Directive; Art 9.4(c) and Art 127 (a) of the new Regulation) "The applicant has to provide a statement to the effect that clinical trials conducted outside the community were carried out in accordance with the ethical standards of Directive 2001/20/EC.", where applicable.
- Discuss the need for a GCP inspection.

A GCP inspection could be requested on a triggered or random basis:

- Implausible results (e.g. biologically unlikely conflicting results between studies or sites).
- Critical dependence on a single, or small group of studies.
- Major impact factor - e.g. a vaccine to which an entire infant population might be exposed.
- Novel therapy.
- Potential for ethical concerns (vulnerable populations: paediatric, mentally impaired, lack of alternative therapy, institutionalised subjects, populations in developing world, etc).
- Lack of inspection experience with geographical origin of data and/or data coming from developing countries.
- Sponsor not previously inspected.

Detailed information on triggers for inspection can be found in the document " Training document on Triggers for GCP inspection" which is available from your local GCP inspectorate or EMEA inspection sector.

To request a GCP inspection:

- Contact your local GCP inspectorate.
- Contact EMEA inspection sector - GCP inspection coordination.
- Determine with them the clinical trial(s), sites and special concerns or issues to be addressed/the trigger or random factor related to the inspection.
- EMEA inspection sector formulates the formal inspection request for review by the inspectors and agreement by the Rapporteur and Co-Rapporteur prior to adoption by CHMP (day 90 or 120).

1.3. Orphan Medicinal Products

Indicate if, and when the product received Orphan Drug Designation related to the applied indication. State the orphan indication and the prevalence of the condition (from COMP summary report).

Introduce the following statement as appropriate: <According to the conclusion of the COMP (Opinion dated 00/00/00) the prevalence of the "condition" <state the condition> is <> per 10000 individuals in the EU>.

For medicinal products similar to an orphan medicinal product; elaborations on similarity and on the data supporting clinical superiority to an already authorised orphan medicinal product in the same indication (refer to Commission Regulation (EC) No 847/2000. Article 3d: Definitions) are done in

separate reports by the CHMP Rapporteurs (see Appendix in the Overview). For breaking of market exclusivity (in case of similar products), clinical superiority needs assessment (see Appendix in Overview).

Special consideration may have to be given to orphan designated products with regard to the scope of the orphan condition in relation to the therapeutic indication claimed by the applicant.

2. Clinical pharmacology

2.1. Pharmacokinetics

2.1.1. Introduction

A short background information on study design (e.g. crossover/population pharmacokinetics), number and characteristics of patients/healthy volunteers included in the different studies and brief description of used validated assays should be given. PK data is usually obtained from healthy volunteers, as well as patients.

Comment on what is required for this specific product (e.g. NCE: full PK documentation), and on quality of clinical overview (expert report) and GCP status of PK studies.

Specifically address if pharmacokinetic data in the paediatric population is available (c.f. special populations).

Each section or subsection of the assessment report should contain 2 paragraphs:

The factual study results [Data from CTD modules 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3 and PK/PD from 5.3.4 under relevant sub-headings], preferably in tables [with a reference to the clinical summary (module 2.7), individual reports or assessor's table].

Include assessor's comments where necessary.

The different studied pharmacokinetic parameters could be inserted into a single general summary table(s), in the introduction. When commenting on the different pharmacokinetic parameters, cross-reference may be made to this table(s).

Depending on the type of application, subheadings under 'Pharmacokinetics' may be deleted or changed, as appropriate.

For similar biological medicinal products the relevant guidelines (EMA/CHMP/42832/2005 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived medicinal products as active substances: non-clinical and clinical issues) and annexes have to be taken into consideration.

The clinical comparability exercise is a stepwise procedure that should begin with pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) comparative studies followed by comparative clinical efficacy trial(s) versus the chosen reference medicinal product authorised in the EU. In certain cases, pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK / PD) studies for demonstrating therapeutic equivalence is sufficient.

2.1.2. Methods

- **Analytical methods**

Brief description of analytical methods used, with emphasis on the performance characteristics of assay validation and quality control.

Assessor's comment

- **Pharmacokinetic data analysis**

Brief description of pharmacokinetic methods.

Assessor's comment

- **Statistical analysis**

Brief description of statistical methodology.

Assessor's comment

2.1.3. Absorption

Data from CTD module 5.3.1 to 5.3.3 - if appropriate, studies are inserted here and tabulated whenever possible (e.g. rate and extent of absorption, involvement of active transport proteins in absorption).

- **Bioavailability**

Data from CTD module 5.3.1.1 - reports on Biopharmaceutical studies are inserted here. Absolute and relative bioavailability.

Assessor's comment

- **Bioequivalence**

Data from bioequivalence studies between formulations used in clinical studies and final formulation to be marketed.

Reference should be made to bioequivalence studies carried out to address equivalence for manufacturing changes during the development and to justify changes between clinical trials formulation and finished product intended for marketing.

For biological or biotechnology products this part should be expanded to cross-refer also to pre-clinical and functional assays.

Comparative PK studies designed to demonstrate equivalence between the similar biological medicinal product and the reference product with regard to key PK parameters are an essential part of the comparability exercise. Specific considerations related to the inherent characteristics of proteins are described in the Guideline on clinical investigation of the pharmacokinetics of therapeutic proteins (EMEACHMP/89249/2004/).

The reference product (used in clinical trials) should be indicated and it should be clear if the reference product is authorised in the EU.

Assessor's comment

- **Influence of food**

Data from food-interaction studies

Assessor's comment

2.1.4. Distribution

Volume of distribution, protein binding in-vitro and ex-vivo, distribution to tissues and red blood cells.

Assessor's comment

2.1.5. Elimination

Elimination route (metabolism, excretion unchanged renally and biliary), clearance, half-life.

- **Excretion**

Routes of excretion of the product. Fraction of the amount of product that is excreted unchanged. Involvement of active transport proteins for products that are renally secreted.

Assessor's comment

- **Metabolism**

Identification of metabolites, extent of metabolism, metabolic routes, enzymes involved in metabolism. Contribution of metabolites to effect. Data from in-vitro and in-vivo studies.

Assessor's comment

- **Inter-conversion**

Relevant for chiral products

Assessor's comment

- **Pharmacokinetics of metabolites**

Pharmacokinetic information available for active metabolites, and if available also inactive metabolites.

Assessor's comment

- **Consequences of possible genetic polymorphism**

Evaluation of consequences if polymorphically expressed enzymes (e.g. CYP2D6, CYP2C19, N-acetyl transference) are involved in the metabolism.

Assessor's comment

2.1.6. Dose proportionality and time dependency

- **Dose proportionality**

Dose proportionality after single dose and at steady state.

Assessor's comment

- **Time dependency**

Systemic exposure after (single and) multiple dose administration of the therapeutic dose and evaluation of time dependency.

Assessor's comment

2.1.7. Intra- and inter-individual variability

Data on intra- and inter-individual variability in pharmacokinetic parameters, preferably in the target population. If population pharmacokinetic analyses are available, data on intra- and inter-individual variability can be taken from these analyses.

Assessor's comment

2.1.8. Pharmacokinetics in target population

Available PK of parent compound and active metabolites in target population with special emphasis on differences from healthy volunteers including variability in patients. PK population, if available.

Depending on amount of information different sub-headings can be included.

If pharmacokinetics has mainly been documented in the target population and not in healthy volunteers, this section is removed and in the pharmacokinetics in target population is given above.

Assessor's comment

2.1.9. Special populations

Available PK of parent drug and active metabolites in special populations.

Data from CTD module 5.3.3.3 Intrinsic factor PK study reports and CTD module 5.3.3.5 Population PK study reports (the presentation of data should be similar as in preceding sections and could be included in the single general summary table).

Exploratory analysis of data across studies that may contribute to the understanding of variations in drug pharmacokinetics and possible statements on the consequences may be displayed here. These variations may be related to extrinsic or intrinsic factors such as age, gender, race, smoking status, metabolic polymorphism, renal function and hepatic insufficiency. Variations related to metabolic polymorphism should be described and assessed under 'Elimination' above. For the paediatric population, modelling and simulation should be included as appropriate.

- **Impaired renal function**

Assessor's comment

- **Impaired hepatic function**

Assessor's comment

- **Gender**

Assessor's comment

- **Race**

Assessor's comment

- **Weight**

Assessor's comment

- **Elderly**

Assessor's comment

- **Children**

Assessor's comment

Assessor's overall comments on pharmacokinetics in special populations

Has the pharmacokinetics of parent drug and active metabolites been sufficiently documented in special populations?

Has adequate information regarding pharmacokinetics in special populations and possible lack of information been included in the SPC (restrictions/precautions/dose adjustments)?

It is important to take the PK/PD relationship into account when evaluating the need for restrictions/precautions/dose adjustments in special populations. Both concentration-effect and concentration-side effect relationships should be taken into account.

2.1.10. Interactions

Critical presentation of study results.

Comments on drug-drug interactions should be provided if data are available (the presentation of data should be similar to preceding sections and should preferably be included in a summary table).

- **In vitro**

Data from CTD module 5.3.2 *in-vitro* studies using human biomaterials.

Assessor's comment

- **In vivo**

Data from CTD module 5.3.3.4 Extrinsic factor PK study reports.

Assessor's comment

Assessor's overall comments on Interactions

Comments regarding performed interaction studies.

Have appropriate conclusions been drawn from the performed studies?

Discussion concerning the information on interactions included in the SPC (restrictions/precautions/dose adjustments). It is important to take the PK/PD relationship into account when evaluating the need for restrictions/precautions/dose adjustments during concomitant administration of other drugs. Both concentration-effect and concentration-side effect relationships should be taken into account.

Identification of potential interactions, e.g. inhibition or induction of enzymes/transporters that have not been studied in interaction studies *in-vitro* or *in-vivo*.

Identification of potential interactions not studied at absorption level.

2.1.11. Exposure relevant for safety evaluation

Summarise the exposure expected in the target population at steady state, and also in specific sub-populations with increased exposure. To be used in preclinical safety evaluation of exposure margins.

Assessor's comment

2.1.12. Assessor's overall conclusions on pharmacokinetics

The content of this paragraph could be carried forward to the "overview module" of the assessment.

A self-standing and focused elaboration might therefore be necessary to allow the reader comprehensive access to the relevant findings thus enabling adequate benefit risk assessment.

In this section the assessor should highlight the critical issues, which have been identified in the different sections of the report (absorption, distribution, elimination). Conclude on the quality of the pharmacokinetic documentation with special emphasis on identified deficiencies.

In addition, this section should contain assessment of how the pharmacokinetic information is reflected in the SPC and should especially reflect and substantiate statements made in relevant sections of the SPC. The assessor should discuss whether adequate information and/or precautions/restrictions have been included in the SPC in case of lack of information in certain groups of patients (renal/hepatic impairment, children, elderly etc.).

As an alternative this section could simply state the main conclusions in which case the text in the "overview module" should be elaborated on separately.

Highlight any areas of agreement/disagreement with the "clinical overview" in the submitted dossier.

2.2. Pharmacodynamics

2.2.1. Introduction

Short background on the studies performed; characteristics of healthy volunteers/patients, study design and endpoints.

For similar biological medicinal products the pharmacodynamic effect of the test and the reference products should be compared in a population where the possible differences can best be observed. The design and duration of the studies must be justified. Combined PK / PD studies may provide useful information on the relationship between exposure and effect. The selected dose should be in the steep part of the dose-response curve. Studies at more than one dose level may be useful.

If PK/PD studies are used to demonstrate similarity of the biological medicinal products, care should be taken to investigate a reasonable dose range to demonstrate assay sensitivity (see ICH E10 topic). The margins defining equivalence of PK and PD parameters must be defined a priori and justified.

2.2.2. Mechanism of action

The mode of pharmacodynamic action in relation to the clinically desired primary physiological (therapeutic) effects (primary pharmacodynamic action) could be described. The relevance of chosen PD biomarkers could also be discussed here or below.

In addition, taking into consideration the nature of the substance under investigation potential secondary pharmacodynamic actions should be discussed.

Assessor's comment

2.2.3. Primary pharmacology

The relevance of biomarkers used should be critically assessed.

The mode of action, the dose-response relationship including its time course and the justification for the dose regimen should be further described.

Early dose finding studies are particularly important to describe. This is aimed at describing the selection of doses for the confirmatory dose-response studies based on parameters of efficacy and tolerability in escalating dosing. The objective is the early understanding of the therapeutic width and to define the dose response of the product.

Describe any genetic difference in PD response as well as potential differences in the paediatric population (e.g. due to maturation).

Results from special studies (e.g. immunogenicity and microbiology) could be described here.

Assessor's comment

2.2.4. Secondary pharmacology

Consider the secondary pharmacology (as related to the indications). General features of tolerability in healthy volunteers with regard to secondary pharmacology on relevant dynamic endpoint studies, e.g. 24-hour blood pressure, biochemistry, virus levels, ECG, EEG etc.

Assessor's comment

2.2.5. Relationship between plasma concentration and effect

Data from CTD module 5.3.4 on PK/PD in healthy volunteers and patients.

Relationship between plasma concentration and effect divided into dose response relationships and concentration response relationships with special interest to onset and offset of action.

When available, PK data relevant to PD may also be described here to convey information on sources of variations in PK/PD.

Results on dose/concentration/effect relationship following e.g. population pharmacokinetic screening could also be displayed in section "Clinical Efficacy, dose-response studies" if the results substantiate claims of efficacy and safety.

In principle, exploratory analysis of data across studies that may contribute to the understanding of variations in drug pharmacokinetics/pharmacodynamics may be displayed here or under pharmacokinetics.

The relevance of biomarkers used should be critically assessed.

Assessor's comment

2.2.6. Pharmacodynamic interactions with other medicinal products or substances

Assessor's comment

2.2.7. Genetic differences in PD response

Assessor's comment

2.2.8. Assessor's overall conclusion on pharmacodynamics

The content of this paragraph could be carried forward to the "overview module" of the assessment.

A self-standing and focused elaboration might therefore be necessary to allow the reader comprehensive access to the relevant findings thus enabling adequate benefit risk assessment.

In this section the assessor should highlight the critical issues that have been identified in the different sections of the report and conclude on the quality of the pharmacodynamic documentation with special emphasis on identified deficiencies.

As an alternative, this section could simply state the main conclusions, in which case the text in the "overview module" should be elaborated on separately.

Highlight any the areas of agreement/disagreement with the "clinical overview" in the submitted dossier and comment on the suitability of the SPC.

3. Clinical efficacy

GENERAL GUIDANCE

The report should be sufficiently detailed to allow for secondary assessment by other CHMP experts.

Although this report should include the necessary details to understand what is in the file you are requested to focus on the salient findings and those deficiencies that justify the questions intended for the applicant with a **discussion/interpretation** of the results giving the grounds for the benefit-risk assessment and the CHMP recommendations!

Indiscriminate copying from the applicant's dossier ("Overview" and "Summary" into the AR is not acceptable!

Hence, decide on the minimum detail on individual studies (aim: balanced presentation of "positive" and "negative" findings).

Distinguish (also in comments) between pivotal trials and supportive trials based on judgement on individual importance (mention all studies, if possible, referring to tabulated summaries).

The use of tables/graphs/figures is encouraged. (rather than lengthy text!)

There should be a clear separation between data submitted and assessor's comments on that data.

Critical assessment (e.g. comments on the validity and interpretation of the data, conclusions) should be described in the "Assessor's comments" sub-sections that follow each chapter. The words 'Major objection' – see proposed List of Questions, may be used when necessary to cross-refer to the LoQ.

The report should indicate whether additional expertise is needed e.g. a SAG meeting to address some unresolved clinical issues or the need for further assessment of pharmacovigilance issues.

The report should emphasise findings that need to be reflected in the SPC.

3.1. Introduction

Use a brief introductory statement on the general features of the submitted data and the sought indication.

A tabular overview of the relevant clinical studies; study number, design and number of patients in treatment arms, baseline characteristics such as age, gender and severity of disease, efficacy parameters and efficacy results should be included. Such a table should be in accordance with the CTD table 2.7.3.1, as appropriate.

If relevant for the therapeutic indication, describe the experience in special populations to complement what is mentioned under section III.3.

If applicable, include details about Scientific Advice on Clinical Efficacy (detailed paragraph on advice sought and given).

Include conclusive statement on compliance with GCP, (to be carried forward to I.2 GCP aspects and the "overview module").

Example table for study details:

Study ID	No. of study centres / locations	Design	Study Posology	Study Objective	Subjs by arm entered/ compl.	Duration	Gender M/F Median Age	Diagnosis Incl. criteria	Primary Endpoint
----------	----------------------------------	--------	----------------	-----------------	------------------------------	----------	-----------------------	--------------------------	------------------

3.2. Dose-response studies and main clinical studies

Basis for dose selection for main studies. Details may be given or refer to Clinical Pharmacology.

Brief description (unless elsewhere described) considering, where appropriate, design, size, range of studied doses, justification for surrogate endpoints and results outlining how they have contributed to:

- Preliminary evidence of efficacy.
- Dose/schedule recommendations.

Include most relevant PK/PD methods and results as well as population PK data and refer to relevant sections for detail

Assessor's comment

3.3. Dose response study(ies)

Assessor's comment

3.4. Main study(ies)

The methods and results should be presented and discussed as relevant for each of the studies, which should be identifiable in the text (e.g. per protocol number). Tables are encouraged.

A detailed checklist on the description of trial methods, results and discussion is reported below ("The CONSORT statement"- The Lancet 2001; 357: 1191-94, modified). This extensive checklist is not a requirement; rather, it provides an ordered list of potential items to be included. The relevance of each item and, if appropriate, the required level of detail, needs to be considered on a case-by-case basis.

Critical comments should be included, as appropriate.

Identification and description of the study.

Include the number and title of the study. This should already indicate how participants were allocated to treatment arms (e.g. "random allocation", "randomised", or "randomly assigned").

Note: the Methods or Results can be reported jointly or separately for each trial (depending on the study designs and similarities).

Assessor's comment

Methods

Keep to most relevant items (see bullets hereafter), on a case-by-case basis.

- **Study Participants**

Inclusion/exclusion criteria, locations (e.g., regions where the recruiting sites were located) and settings (type of recruiting sites, e.g., type of hospital/ward) where the data were collected.

Assessor's comment

- **Treatments**

Precise details of treatment (or other type of interventions) intended for each group and how/when they were intended to be administered.

Assessor's comment

- **Objectives**

Specific objectives and hypotheses. State the statistical hypothesis (e.g. superiority, equivalence or non-inferiority for the primary endpoint(s)) and any justification provided for the plausibility of the expected effect size or choice of delta.

Assessor's comment

- **Outcomes/endpoints**

Clearly defined primary and secondary outcome measures and, when applicable, any methods used to enhance the quality of measurements (e.g., multiple observations, training of assessors, central/independent reviews).

If appropriate, focus on the most important secondary endpoints. Describe justifications provided by the applicant to support the validity of any surrogate end-points, if applicable.

- Discuss the validity of any surrogate end-points.
- Brief comments on the clinical relevance of the aforementioned endpoint(s).

Assessor's comment

- **Sample size**

How sample size was determined and, where applicable, explanation of any interim analyses and stopping rules.

Assessor's comment

- **Randomisation**

Methods used to generate the random allocation sequence and stratification criteria to implement it.

Assessor's comment

- **Blinding (masking)**

Whether or not participants, those administering interventions and those assessing outcomes were aware of group assignment and if not, how the success of masking was assessed.

Assessor's comment

- **Statistical methods**

Statistical methods used to compare groups for primary outcome(s) (include definition of the populations for main analysis, error probabilities, adjustment for multiplicity, brief description of the statistical techniques used, interim analyses); methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses.

- Acceptability of the statistical analysis plan.
- Discuss any deviations from the pre-specified statistical analysis plan.

Results

Keep to most relevant items (see bullets hereafter), on a case-by-case basis.

- **Participant flow**

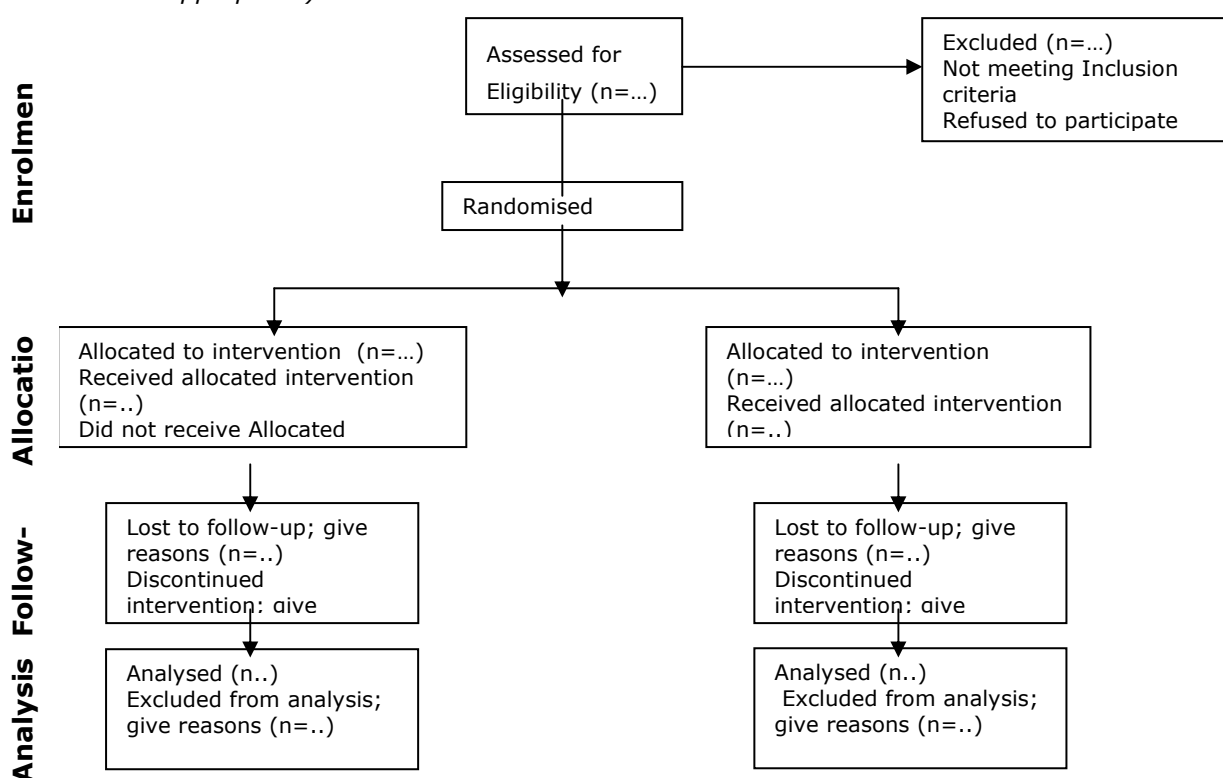
Study Participant flow.

Describe the flow of the progress of study participants through all the phases of the trial (use of a diagram, as suggested below (or alternatively a table) should be used whenever possible).

Specifically, for each group, report the numbers of participants randomly assigned, receiving intended treatment, completing the study protocol, and analysed for the primary outcome, e.g :

1. Enrolment (No. subjects screened; No. randomised; No. excluded and reason, dates defining the periods of recruitment).
 2. Allocation (by treatment arm, No. randomised, No. started allocated treatment, No. that did not start allocated treatment and reasons).
 3. Follow-up (by treatment arm, No. lost to follow-up and reasons; No. protocol treatment discontinuation; dates defining the periods of follow-up).
 4. Analysis (No. included into set for analysis of primary endpoint; No. excluded and reasons).
- Describe protocol deviations from study as planned, together with reasons.
- Describe criteria for treatment rescue and for early escape if relevant for the understanding of the interpretation of the results.

(Use and amend as appropriate)



Assessor's comment

- **Recruitment**

Dates defining the periods of recruitment and follow-up.

Assessor's comment

- **Conduct of the study**

State if major amendments were made to the protocol (unless described under statistical analysis). Protocol compliance and GCP inspection findings, if applicable.

Assessor's comment

- **Baseline data**

Baseline demographic and clinical characteristics of each group.

Describe particularly any asymmetry in characteristics across treatment arms.

- Discuss how study population reflects intended indication (or defer to overall conclusions).
- Discuss similarities and any discrepancies between treatment arms (if applicable).
- Discuss treatment compliance, if appropriate.

Assessor's comment

- **Numbers analysed**

Number of participants (denominator) in each group included in each analysis and whether the analysis was by "intention to treat". State results in absolute numbers when feasible (e.g., 10/20 not 50%).

Assessor's comment

- **Outcomes and estimation**

For each primary and secondary outcome, provide a summary of results for each group with estimated precision (e.g. 95% CI).

Clinical relevance of the observed effect should be described since it may be particularly important for the benefit /risk assessment.

Assessor's comment

- **Ancillary analyses**

Address multiplicity by reporting any other analysis performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, including pre-specified and exploratory ones (subgroup analysis and other post hoc techniques).

Justifications for choice of analysis might be given.

Assessor's comment

- **Summary of Main Efficacy Results**

A tabulated summary of the most relevant information to describe the efficacy data generated in the main trial(s) should be presented. This summary should be tailored to the data set which was used by the CHMP for its conclusion on efficacy. Therefore, it will be important to reflect the results from the analysis that was deemed most relevant (preferably (m)ITT and PP, but maybe also clinically defined sub-group [pre-specified or post-hoc], etc.). The pre-specified primary analysis should be presented in any case.

The following template table should be used to display the data for the specific studies. The level of detail should be adjusted to the data later needed for the discussion and conclusion on benefits, as well as the benefit-risk assessment. Treatment groups should be presented in separate cells, and so should be information on different analysis sets (e.g. ITT and PP). Reasons for drop-outs should be summarised.

Different main trials should be presented in separate tables. No additional text is foreseen in this section apart from these tables. A detailed description of these trials with for instance information on design and power calculation is presented in other sections. The safety data is subject to the section "Clinical safety".

The following tables summarise the efficacy results from the main studies supporting the present application. These summaries should be read in conjunction with the discussion on clinical efficacy as well as the benefit risk assessment (see later sections).

Table XXX. Summary of Efficacy for trial <trial>

Title: <title> {as indicated on the study report}				
Study identifier	<code> {list all codes starting with the protocol number followed by – as available - EudraCT number, ISRCT number, other codes that allow cross-referencing to publications}			
Design	<free text> {describe key elements of the design (cross-over, parallel, factorial, dose-escalation, fixed-dose response) including randomization, blinding, allocation concealment, mono-/multi-centre, etc.}			
	Duration of main phase:	<time>		
	Duration of Run-in phase:	<time> <not applicable>		
	Duration of Extension phase:	<time> <not applicable>		
Hypothesis	<Superiority> <Equivalence> <Non-inferiority> <Exploratory: specify>			
Treatments groups {add as many rows as needed to describe the treatment groups}	<group descriptor> {provide abbreviation for use later in the table of the results section}		<treatment>. <duration>, <number randomized>	
	<group descriptor>		<treatment>. <duration>, <number randomized>	
	<group descriptor>		<treatment>. <duration>, <number randomized>	
Endpoints and definitions {add as many rows as needed to describe the endpoints; for the secondary endpoints select the ones considered most relevant and reported in the results section}	<Co->Primary endpoint	<label> {generate abbreviation for use later in the table of the results section}	<free text> {provide brief description}	
	<Secondary> <other: specify> endpoint	<label>	<free text> {provide brief description}	
	<Secondary> <other: specify> endpoint	<label>	<free text> {provide brief description}	
Database lock	<date>			
Results and Analysis {present the result separate for each analysis that is considered relevant for the conclusion on the trial; in any case the pre-specified primary analysis should be presented}				
Analysis description	Primary Analysis			
Analysis population and time point description	<Intent to treat> <Per protocol> <other: specify> {consider adding a brief description of the definition of the population} <time point>			
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	<group descriptor> {as per above terminology}	<group descriptor> {as per above terminology}	<group descriptor> {as per above terminology}
	Number of subject	<n>	<n>	<n>
	<endpoint> {label as above} (<statistic> {e.g. mean, median, etc})	<point estimate>	<point estimate>	<point estimate>

<Invented Name>

	<variability statistic> {e.g. standard deviation, confidence interval, etc}	<variability>	<variability>	<variability>
	<endpoint> (<statistic>)	<point estimate>	<point estimate>	<point estimate>
	<variability statistic>	<variability>	<variability>	<variability>
	<endpoint> (<statistic>) <variability statistic>	<point estimate> <variability>	<point estimate> <variability>	<point estimate> <variability>
Effect estimate per comparison {add as many rows as needed to describe the relevant statistical testing performed}	<Co->Primary endpoint	Comparison groups	<group descriptors> {as per above terminology}	
		<test statistic> {e.g. difference between groups}	<point estimate>	
		<variability statistic> {e.g. confidence interval, etc}	<variability>	
		P-value {indicate statistical test used, e.g. ANOVA}	<P-value>	
	<<Co->Primary ><Secondary><other: specify> endpoint {indicate endpoint using terminology as per section "Endpoint and definitions"}	Comparison groups	<group descriptors>	
		<test statistic>	<point estimate>	
		<variability statistic>	<variability>	
		P-value	<P-value>	
	<<Co->Primary ><Secondary><other: specify> endpoint	Comparison groups	<group descriptors>	
		<test statistic>	<point estimate>	
		<variability statistic>	<variability>	
		P-value	<P-value>	
Notes	<free text> {consider amongst others the following information: - reasons for drop-outs - critical findings with regard to the analysis}			
Analysis description	<Secondary analysis> <Co-primary Analysis> <Other, specify: > {also indicate if the conduct of the analysis was pre-specified}			
{repeat all the above sections for each analysis that is considered relevant}				

3.5. Clinical studies in special populations

Special studies e.g. in children, in the elderly and in patients with renal or hepatic impairment. Describe these studies as suggested for the main studies including considerations on dose adjustments.

Assessor's comment

<Invented Name>
<Co>Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report
EMA/577696/2010Rev10.10

Clinical Aspects
Page 24/38

3.6. Analysis performed across trials (pooled analyses AND meta-analysis)

Criteria used for these analyses should be stated and may involve exploratory analysis on the whole database considering different effect modifiers (gender, age, drug-disease interactions, smoking etc.).

In addition dose-effect relationship in special population may need consideration (weight, creatinine clearance etc.).

Assessor's comment

3.7. Supportive study(ies)

These should be concisely addressed adopting a cumulative approach. For biopharmaceuticals, antibody formation should be mentioned with regard to efficacy (e.g. neutralising antibodies).

Assessor's comment

3.8. Assessor's overall conclusions on clinical efficacy

Discussion on clinical efficacy

The discussion is often the most important part of the assessment report. In terms of structure it should in principle follow the flow of the presentation of results above.

Try to be as clear and concise as possible (often discussions are too long and verbose, and the true meaning of the data is not addressed).

For each section, the discussion should address the following points:

- 1) Identify the most important findings and deficiencies described above (do not repeat results). Describe how results agree. Summarise evidence for each conclusion.
- 2) Discuss if the data submitted fulfil the requirements (legal, guidelines, scientific advice)
- 3) Describe the major issues raised and to what extent they should be addressed
- 4) Highlight important issue that are expected for CHMP discussion

Both study design and results should be subject to the critical discussion. **Be explicit about the view on key elements like choice of comparators, endpoints as well as shortcoming of the data.** The following is a compilation of potential aspects to be addressed in such discussion.

Design and conduct of clinical studies

- Was the design of the studies adequate (randomised active and placebo controlled trials)? If not, what are the justifications and are they acceptable?
- Was the **patient population** adequately selected (reflection on inclusion/exclusion criteria)?
- Is the **comparator** considered appropriate? In case of an active comparator, discuss the relevance in view of the EU approved treatment options.
- Critical discussion of the appropriateness of the choice of **endpoints** as well as the **duration** of the study considering regulatory guidance/scientific advice. Validity of surrogate markers to replace hard endpoints? Acceptability of a composite endpoint and its domains?

- Adequacy of the methods, conduct, analysis and reporting of results from main studies, as appropriate. Discuss any particular issues raised regarding the study design.
- Is the design in accordance with legal requirements, available guidelines, scientific advice?
- What are the implications of any GCP inspection?

Efficacy data and additional analyses

- Magnitude and clinical relevance of the effect. Clinical relevance of the observed effect should be described since it may be particularly important for the benefit /risk assessment.
- What are the key findings (or uncertainties)? What key findings (or uncertainties) should be part of the benefit-risk assessment?
- Generalisability (external validity) of trial findings. Do the results support the claimed indication?
- Are any additional analyses required and what are the reasons for this request?
- If sub-group data is considered of particular relevance for the overall assessment of efficacy, this should be explained.
- What major issues were raised during the assessment (major objections and other important concerns)
- Discuss any justifications for waiving certain studies or replacing original studies by literature data
- Lack of information in certain groups of patients (children, elderly women with childbearing potential etc.) should be mentioned to qualify statement made in section 4.4 of the SPC and it should be mentioned here and summarised in the overall conclusion if follow-up studies have been requested by the CHMP.
- Which are specific considerations for the paediatric population?
- For similar biological medicinal products mention explicitly the comparative nature of the results obtained with the chosen reference medicinal product.
- How are the findings (or lack of information) reflected in the SPC? Ensure correspondence with SPC (particularly section 5.1) and that all information in the SPC is explicitly assessed and supported by the scientific assessment.
- Mention if there are any outstanding data, which remain as follow-up measures/SO and if this is reflected in the SPC.

Conclusions on clinical efficacy

A brief statement about the conclusions that can be drawn from the clinical efficacy documentation should be provided here.

4. Clinical safety

The safety data should consider the experience available from all patients exposed and therefore should be presented as an integrated analysis. However study-specific features related to clinical safety should be described and the interpretation provided.

Recall concerns identified in non-clinical studies with potential for human use (e.g. toxicity, human metabolites not produced in animals) and in pharmacodynamic studies.

4.1. Introduction

Brief introductory statement on the general features of the submitted data.

For similar biological medicinal products, the clinical safety assessment should highlight any potentially significant clinical differences in terms of the safety profile between the reference and the similar medicinal product.

Special emphasis has to be put on the immunogenicity aspects such as the incidence and characteristics of antibodies. In addition, any consequence for specific post marketing surveillance or pharmacovigilance monitoring should be considered (see further CHMP/3097/02 Note for Guidance on Comparability of Medicinal Products containing Biotechnology-derived Proteins as Drug Substance - Non Clinical and Clinical Issues).

Assessor's comment

4.2. Patient exposure

List clinical studies contributing to safety (summary tables are encouraged)
(Cut-off date should be stated).

Number and characteristics of included patients (age, stage/severity of disease) and healthy subjects, (could be included in the summary table). Size of the database at 6 months and 12 months if appropriate for long-term treatment.

Particularly indicate the safety database for paediatric patients by age groups where appropriate, if applicable.

Example of a table: Patient exposure (cut off)

	Patients enrolled	Patients exposed	Patients exposed to the proposed dose range	Patients with long term* safety data
Placebo-controlled				
Active -controlled				
Open studies				
Post marketing				
Compassionate use				

* In general this refers to 6 months and 12 months continuous exposure data, or intermittent exposure.

In general this refers to 6 months and 12 months continuous exposure data, or intermittent exposure.
Any information on exposure >12 months should be provided

Discuss any limitations of the safety database in relation to the proposed target population

Assessor's comment

4.3. Adverse events

Results should be given by the System Organ Classification (SOC), preferred term including data on severity of all adverse events. A summary table as in CTD (2.7.4.3) is necessary with statistical analyses.

In all cases, the relationship between adverse events and reactions (causality included) and other variables should be addressed.

For example, variables may be:

- Duration of treatment.
- Dose regimen and schedule.
- Cumulative and dose related toxicity.
- Co-morbidity and co-medication as appropriate.

Reversibility of the event should be addressed as appropriate.

Comment on confirmation of non-clinical findings as appropriate.

Possible relationship with manufacturing/quality issues should be mentioned if relevant (e.g. antigenic compounds).

In case of similar biological medicinal products, even if the efficacy is shown to be comparable, the similar biological medicinal product may exhibit a different safety profile (in terms of nature, seriousness, or incidence of adverse reactions). Pre-licensing safety data should be obtained in a number of patients and for exposure duration sufficient to address the comparability of the adverse effect profiles of the test and the reference product. Care should be given to compare the type, severity and frequency of the common adverse reactions between the similar biological and the reference biological medicinal products.

Assessor's comment

4.4. Serious adverse events and deaths

Following the overall safety profile, a separate analysis of the serious adverse events and deaths should be made.

Results should be given by the SOC (preferred term) including data on severity of serious adverse events. Summary table as in CTD (2.7.4.3 and 2.7.4.6) is necessary.

In all cases, the relationship between serious adverse events/death, and other variables should be addressed:

For example, variables may be:

- Duration of treatment.

- Dose regimen and schedule.
- Cumulative and dose related toxicity.
- Co-morbidity and co-medication as appropriate.
- Reversibility / outcome (excluding death) of the event.

Assessor's comment

4.5. Laboratory findings

Highlight (comparing with placebo/active control) the clinically relevant deviations, e.g. "haemoglobin dropped by 2 g/dl over 20 week exposure in 10% of patients".

Return to normal levels should be stated. This information may be included in a table.

Patients with values outside 3 SD at any time should be listed separately.

Assessor's comment

4.6. Safety in special populations

Short summary of all available information both derived from preclinical and clinical studies in order to substantiate the specific statements in the SPC (e.g. gender related differences, risks for the use in pregnant women, effect anticipated or observed in children (in the relevant age groups), elderly, etc).

In general, the wording should be concise and details beyond basic information should only be given when relevant for the critical assessment.

Assessor's comment

4.7. Immunological events

Antibody formation should be mentioned with regard to safety (e.g. neutralising antibodies, auto-antibodies, species-specific antibodies, such as HAMA (human anti-mouse antibodies), HAHA (human anti-human antibodies) in the case of monoclonal antibody products. Discuss the validity/usefulness of the assay.

Assessor's comment

4.8. Safety related to drug-drug interactions and other interactions

Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction-information directly relevant for safety should be mentioned here. Clinical relevant safety experience obtained from other concomitant use should also be considered.

Assessor's comment

4.9. Discontinuation due to AES

Brief detailing, maybe cross- reference to CTD table (2.7.4.5).

Assessor's comment

4.10. Post marketing experience

Identify new information obtained from post-marketing experience.

Assessor's comment

4.11. Assessor's overall conclusions on clinical safety

Discussion on clinical safety

The discussion is often the most important part of the assessment. In terms of structure it should follow the presentation of the results above.

Try to be as clear and concise as possible (often discussions are too long and verbose, and the true meaning of the data is not addressed).

For each section, the discussion should address the following points:

- 1) Identify the most important findings and deficiencies described above (do not repeat results). Describe how results agree. Summarise evidence for each conclusion.
- 2) State if the data submitted fulfil the requirements
- 3) Describe the major issues raised during the assessment (major objections and other important concerns) and to what extent they should be addressed
- 4) Highlight important issue that are expected for CHMP discussion
- 5) Conclude and state what information should be reflected in the SPC and the opinion
- 6) What key findings (or uncertainties) should be part of the benefit-risk assessment?

Specific points for discussion

- Patient exposure: Discuss any limitations of the safety database in relation to the proposed target population.
- How are the findings (or lack of information) reflected in the SPC? Ensure correspondence with SPC (e.g., Sections 4.3, contraindications, 4.4 special warnings, 4.7 Effects on ability to drive and use machines 4.8 Undesirable effects, 4.9 Overdose, as appropriate) and that all information in the SPC is explicitly assessed and supported by the scientific assessment.
- Description of the safety profile of the medicinal product and degree of safety assessed
- Is the safety profile in accordance with that expected from non-clinical studies and known class effects?

- Describe relevant safety aspects specific for the paediatric population by age group where appropriate. Link this closely to the recommendations in the SPC. Are there any specific (serious) ADRs and/or monitoring requirements?
- Sufficient long-term data? Mention if there are any outstanding data which remain as follow-up measures and if this is reflected in the SPC. Additional post-marketing studies/FUM?
- For similar biological medicinal products mention explicitly the comparative nature of the results obtained with the chosen reference medicinal product.

Conclusions on clinical safety

A brief statement about the conclusions that can be drawn from the clinical safety documentation should be provided here (e.g., most frequent adverse drug reactions and other significant safety issues).

5. Pharmacovigilance

5.1. Pharmacovigilance system

Note that the future MAH must ensure that the system of pharmacovigilance is in place and functioning before the product is placed on the market and for as long as the marketed product remains in use.

(Art 8.3 (ia) and n) of the amended Directive)

The applicant has provided documents that set out a detailed description of the system of pharmacovigilance. A statement signed by the applicant and the qualified person for pharmacovigilance, indicating that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and the necessary means for the notification of any adverse reaction occurring either in the Community or in a third country has been provided.

Key issues for consideration by the assessor:

- Have the various elements set out in the guideline been provided, if not is any omission justified? Are missing elements or elements stated as intentions, (that will be put in place before putting the product on the market) adequately addressed and to be included in FUMs – are these commitments realistic and credible).
- Is this the first product that this company will place on the market, and how prepared do they appear to be?
- If it is not the first product, is there a history of compliance issues from the assessment of ICSRs or PSURs of the other products – in other words does the system of this company appear to give problems?
- Is there a previous Phv inspection history, in particular a negative one, or no previous inspection (this will be the case often in the near future but should be less so as time goes on)?
- Does the system described appear to be able to deal with what may be the anticipated volume of safety reports for this product, or does it appear "too small" to deal with them? Does the product have a much higher risk-benefit ratio than previous products of the MAH?

- Is there a complex array of subcontractors and licensing partners etc, i.e. a system with many organisational interfaces – these are often the weakest points?
- Has the company recently merged?
- Are the arrangements very specific to the product (which means they are perhaps not tried and tested, even if they are apparently well established companies/subcontractors)?
- Is this the description of an existing system or is it mainly an intention to put in place if the product is authorised? – this will be most likely for first products, or very new and different licensing arrangements.
- Does the description represent a major change to their existing system?
- Is the QP role subcontracted? If so does it appear that they have influence on the pharmacovigilance system?
- Is there other information that gives rise to concern about the likely compliance of the system described (e.g. information from other authorities, known problems with respect to a particular contractor, software...)?
- Is a Phv inspection, soon after the product is placed on the market, recommended because of some of these issues?
- Other issues that may arise

Consider the following statements in the AR:

<The applicant has provided documents that set out a detailed description of the system of pharmacovigilance. A statement signed by the applicant and the qualified person for pharmacovigilance, indicating that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and the necessary means for the notification of any adverse reaction occurring either in the Community or in a third country has been provided. >

<The (Co)Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the requirements and provides adequate evidence that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and has the necessary means for the notification of any adverse reaction suspected of occurring either in the Community or in a third country.>

If on the other hand there are outstanding items to be resolved in the pharmacovigilance system description and implemented before the medicinal product is put on the market, should be listed as questions in the LoQ at day 120 and/or ultimately as FUMs in the final Opinion/CHMP AR. If deficiencies have been identified with the description of the pharmacovigilance system or the availability of the QP and means to report adverse reactions, one of the following paragraphs should be stated depending upon the severity of the deficiencies.

<The (Co)Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant has the following deficiencies:<list the deficiencies>

<Provided that the deficiencies are rectified prior to the applicant placing the medicinal product on the market, the CHMP may consider that the Pharmacovigilance system will fulfil the requirements. The applicant must ensure that the system of pharmacovigilance is in place and functioning before the product is placed on the market>

Assessor's comment**5.2. Risk Management plan**

The Guideline on Risk Management systems for Medicinal Products for Human Use requires the submission of a Safety Specification, a Pharmacovigilance Plan, an Evaluation of the need for risk minimisation activities and, where specific measures to limit risk are needed, a Risk Minimisation Plan. The format, content and timing of EU-RMPs is covered in the Guideline.

State if a risk management plan was submitted. Note that an assessment of the need for a Risk Management Plan must be contained within this document.

Reference is made to the draft CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use (EMA/CHMP/96268/2005) published on the EMA website:

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/9626805en.pdf>

See also "Guidance for the incorporation of risk management concepts into CHMP opinions and assessment reports" (Ref EMA/CHMP/265026/2005).

An initial assessment of whether the Safety Specification is complete should be possible at this stage and any deficiencies highlighted. An early evaluation of the MAA's Pharmacovigilance Plan and evaluation of the need for specific risk minimisation activities may lead to Day 120 questions. It may be necessary to seek advice from specialised experts on the need for risk minimisation activities.

Any special requirements for the submission of updated EU risk management plans should be mentioned (default is in line with PSUR cycle as well as within 60 days of a milestone in the PhV Plan being reached)

- **Safety Specification**

The important identified risks, important potential risks and important missing information in the safety specification summary should be listed (and thus replaces the "conclusions"). Comment should be made on whether the safety specification has considered all the important issues identified, suspected or missing during the development programme. In addition the potentials for abuse, transmission of infectious agents, overdose, off-label use and off-label paediatric use should be considered.

- **Pharmacovigilance Plan**

For each safety concern, the proposed pharmacovigilance activities/studies should be described and their adequacy, methodological quality and feasibility assessed. Draft protocols for the proposed studies in the Pharmacovigilance Plan should be requested if they have not been provided.

- **Evaluation of the need for risk minimisation measures**

The need for Risk minimisation measures must be evaluated, including the assessment of the potential for medication errors. Where no risk minimisation action beyond suitable warnings in the product literature, or the careful use of labelling and packaging is proposed, the MAA's justification for this should be assessed and any deficiencies highlighted. It may be necessary to seek advice from specialised experts on the need for risk minimisation activities.

- **Risk Minimisation Plan**

For each safety concern, the proposed risk minimisation activities should be described and their suitability and feasibility assessed. In case of paediatric data this may include efficacy follow-up studies.

Brief comment should be made of the suitability of the monitoring of the effectiveness of risk minimisation activities.

- **Assessor's comment**

6. List of references

7. List of questions as proposed by the <Co>Rapporteur

Definitions of questions:

“**Major objections**”, preclude a recommendation for marketing authorisation. In principle, one major objection may entail more than one question and the use of bullet points or subheadings is encouraged. It is vital that the structure and content of a major objection are clear and understandable to the reader. Detailed comments may be necessary along with a reference to guidance documents.

Ideally, the objection should include a clarification as to what kind of response/action is expected from the applicant.

“**Other concerns**”, may affect the proposed conditions for marketing authorisation and product information. For example, if there are no data in renally impaired patients, new data may resolve this question whereas lack of such data may lead to amendments in the SPC/follow-up measures. Other concerns should be resolved before approval: failure to do so may render the application un-approvable.

Comments should be made on the need for paediatric development in relation to questions on the clinical development

This list should be carried forward to the “overview module”.

Clinical aspects

Major objections

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

Other concerns

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

8. Recommended conditions for marketing authorisation and product information

Points relating to this heading should also be specifically addressed in the relevant section of the "overview module", (e.g. specific comments on the product information).

User Consultation' of the package leaflet (Art 59(3) and 61(1) of the amended Directive)

The applicant has to provide results of assessments carried out in cooperation with target patient groups on the package leaflet ('user consultation') or a justification for not performing such consultation. Please refer to the relevant draft Commission and EMEA guidance documents for more information on the requirements, presentation and assessment of the 'user consultation' results:
http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2005/08_05/USERTESTING_20050817.pdf

<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/27737805en.pdf>

In all cases, it should be assessed and stated (see the "overview") whether 'user consultation' of the PL has been performed or is foreseen, or whether the justification for its absence is acceptable. In case a 'user consultation' of the PL has been performed and is included in the application, the (Co-)Rapporteur shall include the assessment of the results of 'user consultation' in their assessment reports, as well as a conclusion on the overall readability of the PL. A template/guidance for the assessment of user testing results is available via QRD members. Any possible deficiencies or comments/questions are to be included in the LoQ.

When 'user consultation' submitted at Day 121 and/or overall PL readability, can only be judged in the 2nd or 3rd phase of the review, the Day 150 AR or Day 180 AR should include a conclusion on the 'user consultation' assessment and overall PL readability.

(CHMP members should also review the Rapporteurs position on the requirement for 'user consultation' and his/her assessment of the 'user consultation' results or justification, and of the overall PL readability. It is up to the (Co-)Rapporteur to involve the relevant experts for the assessment of the 'user consultation' information.).

More general comments could also be made here

User Consultation

- Template, <Co>Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report. EMA/577751/2010Rev10.10.

<Co>Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report

Clinical Aspects

<Invented Name>
<(Active Substance)>

EMA/H/C/{nnnn}/{nnn}/{nnn}

Applicant:

Rapporteur:	
Co-Rapporteur:	
EMA PTL:	
Start of the procedure:	
Date of this report:	
Deadline for comments:	

TABLE OF CONTENTS

1. Introduction.....	6
1.1. Type of application and aspects on development.....	6
1.2. GCP aspects	6
1.3. Orphan Medicinal Products.....	6
2. Clinical pharmacology	6
2.1. Pharmacokinetics	6
2.1.1. Introduction.....	6
2.1.2. Methods	6
2.1.3. Absorption	7
2.1.4. Distribution.....	7
2.1.5. Elimination	7
2.1.6. Dose proportionality and time dependency	7
2.1.7. Intra- and inter-individual variability	7
2.1.8. Pharmacokinetics in target population	7
2.1.9. Special populations	8
2.1.10. Interactions	8
2.1.11. Exposure relevant for safety evaluation.....	8
2.1.12. Assessor's overall conclusions on pharmacokinetics	8
2.2. Pharmacodynamics.....	8
2.2.1. Introduction.....	8
2.2.2. Mechanism of action	8
2.2.3. Primary pharmacology.....	9
2.2.4. Secondary pharmacology.....	9
2.2.5. Relationship between plasma concentration and effect.....	9
2.2.6. Pharmacodynamic interactions with other medicinal products or substances	9
2.2.7. Genetic differences in PD response.....	9
2.2.8. Assessor's overall conclusion on pharmacodynamics	9
3. Clinical efficacy	9
3.1. Introduction	9
3.2. Dose-response studies and main clinical studies	9
3.3. Dose response study(ies)	9
3.4. Main study(ies)	9
3.5. Clinical studies in special populations	12
3.6. Analysis performed across trials (pooled analyses AND meta-analysis)	12
3.7. Supportive study(ies).....	13
3.8. Assessor's overall conclusions on clinical efficacy	13
4. Clinical safety	13
4.1. Introduction	13
4.2. Patient exposure	13
4.3. Adverse events	13
4.4. Serious adverse events and deaths	13

4.5. Laboratory findings	14
4.6. Safety in special populations	14
4.7. Immunological events	14
4.8. Safety related to drug-drug interactions and other interactions	14
4.9. Discontinuation due to AES	14
4.10. Post marketing experience	14
4.11. Assessor's overall conclusions on clinical safety	14
5. Pharmacovigilance	14
5.1. Pharmacovigilance system	14
5.2. Risk Management plan	15
6. List of references	16
7. List of questions as proposed by the <Co>Rapporteur.....	17
8. Recommended conditions for marketing authorisation and product information	18

ADMINISTRATIVE INFORMATION

Invented name of the medicinal product:	
INN (or common name) of the active substance(s):	
Applicant:	
Applied Indication(s):	
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	
Pharmaceutical form(s) and strength(s):	
Rapporteur contact person:	Name: Tel: Fax: Email:
Co-Rapporteur contact person:	Name: Tel: Fax: Email:
EMA Product Team Leader:	Name: Tel: Fax: Email:
Names of the Rapporteur assessors (internal and external):	Quality: Name(s) Tel: Fax: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical : Name(s) Tel: Fax: Email:
Names of the Co-Rapporteur assessors (internal and external):	Quality: Name(s) Tel: Fax: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical: Name(s) Tel: Fax: Email:

LIST OF ABBREVIATIONS

CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT

1. Introduction

1.1. Type of application and aspects on development

- Legal basis
- Conditional approval/Approval under exceptional circumstances
- Accelerated procedure
- Biosimilar application
- CHMP guidelines/Scientific Advice
- 1 year data exclusivity
- Significance of paediatric studies

1.2. GCP aspects

1.3. Orphan Medicinal Products

<According to the conclusion of the COMP (Opinion dated 00/00/00) the prevalence of the "condition"
<state the condition> is <> per 10000 individuals in the EU.>

<N/A>

2. Clinical pharmacology

2.1. Pharmacokinetics

2.1.1. Introduction

2.1.2. Methods

- Analytical methods

Assessor's comment

- Pharmacokinetic data analysis

Assessor's comment

- Statistical analysis

Assessor's comment

2.1.3. Absorption

- **Bioavailability**

Assessor's comment

- **Bioequivalence**

Assessor's comment

- **Influence of food**

Assessor's comment

2.1.4. Distribution

Assessor's comment

2.1.5. Elimination

- **Excretion**

Assessor's comment

- **Metabolism**

Assessor's comment

- **Inter-conversion**

Assessor's comment

- **Pharmacokinetics of metabolites**

Assessor's comment

- **Consequences of possible genetic polymorphism**

Assessor's comment

2.1.6. Dose proportionality and time dependency

- **Dose proportionality**

Assessor's comment

- **Time dependency**

Assessor's comment

2.1.7. Intra- and inter-individual variability

Assessor's comment

2.1.8. Pharmacokinetics in target population

Assessor's comment

2.1.9. Special populations

- **Impaired renal function**

Assessor's comment

- **Impaired hepatic function**

Assessor's comment

- **Gender**

Assessor's comment

- **Race**

Assessor's comment

- **Weight**

Assessor's comment

- **Elderly**

Assessor's comment

- **Children**

Assessor's comment

Assessor's overall comments on pharmacokinetics in special populations

2.1.10. Interactions

- **In vitro**

Assessor's comment

- **In vivo**

Assessor's comment

Assessor's overall comments on Interactions

2.1.11. Exposure relevant for safety evaluation

Assessor's comment

2.1.12. Assessor's overall conclusions on pharmacokinetics

2.2. Pharmacodynamics

2.2.1. Introduction

2.2.2. Mechanism of action

Assessor's comment

2.2.3. Primary pharmacology

Assessor's comment

2.2.4. Secondary pharmacology

Assessor's comment

2.2.5. Relationship between plasma concentration and effect

Assessor's comment

2.2.6. Pharmacodynamic interactions with other medicinal products or substances

Assessor's comment

2.2.7. Genetic differences in PD response

Assessor's comment

2.2.8. Assessor's overall conclusion on pharmacodynamics

3. Clinical efficacy

3.1. Introduction

Example table for study details:

Study ID	No. of study centres / locations	Design	Study Posology	Study Objective	Subjs by arm entered/ compl.	Duration	Gender M/F Median Age	Diagnosis Incl. criteria	Primary Endpoint
----------	----------------------------------	--------	----------------	-----------------	------------------------------	----------	-----------------------	--------------------------	------------------

3.2. Dose-response studies and main clinical studies

Assessor's comment

3.3. Dose response study(ies)

Assessor's comment

3.4. Main study(ies)

Assessor's comment

Methods

- Study Participants

Assessor's comment

- **Treatments**

Assessor's comment

- **Objectives**

Assessor's comment

- **Outcomes/endpoints**

Assessor's comment

- **Sample size**

Assessor's comment

- **Randomisation**

Assessor's comment

- **Blinding (masking)**

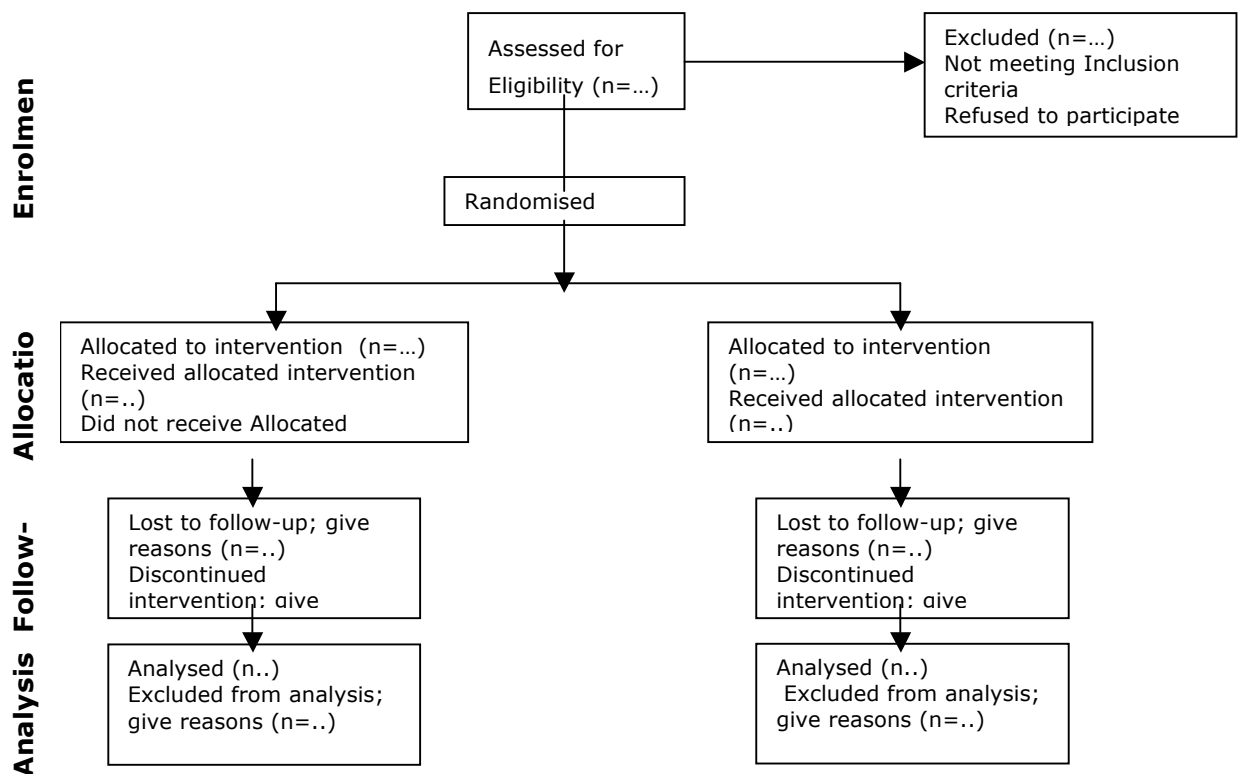
Assessor's comment

- **Statistical methods**

Results

- **Participant flow**

(Use and amend as appropriate)



Assessor's comment

- **Recruitment**

Assessor's comment

- **Conduct of the study**

Assessor's comment

- **Baseline data**

Assessor's comment

- **Numbers analysed**

Assessor's comment

- **Outcomes and estimation**

Assessor's comment

- **Ancillary analyses**

Assessor's comment

- **Summary of Main Efficacy Results**

The following tables summarise the efficacy results from the main studies supporting the present application. These summaries should be read in conjunction with the discussion on clinical efficacy as well as the benefit risk assessment (see later sections).

Table XXX. Summary of Efficacy for trial <trial>

Title: <title>			
Study identifier	<code>		
Design	<free text>		
	Duration of main phase:	<time>	
	Duration of Run-in phase:	<time> <not applicable>	
	Duration of Extension phase:	<time> <not applicable>	
Hypothesis	<Superiority> <Equivalence> <Non-inferiority> <Exploratory: specify>		
Treatments groups	<group descriptor>		<treatment>. <duration>, <number randomized>
	<group descriptor>		<treatment>. <duration>, <number randomized>
	<group descriptor>		<treatment>. <duration>, <number randomized>
Endpoints and definitions	<Co->Primary endpoint	<label>	<free text>
	<Secondary> <other: specify> endpoint	<label>	<free text>
	<Secondary> <other: specify> endpoint	<label>	<free text>
Database lock	<date>		

Results and Analysis				
Analysis description	Primary Analysis			
Analysis population and time point description	<Intent to treat> <Per protocol> <other: specify> <time point>			
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	<group descriptor>	<group descriptor>	<group descriptor>
	Number of subject	<n>	<n>	<n>
	<endpoint> (<statistic>)	<point estimate>	<point estimate>	<point estimate>
	<variability statistic>	<variability>	<variability>	<variability>
	<endpoint> (<statistic>)	<point estimate>	<point estimate>	<point estimate>
	<variability statistic>	<variability>	<variability>	<variability>
	<endpoint> (<statistic>) <variability statistic>	<point estimate> <variability>	<point estimate> <variability>	<point estimate> <variability>
Effect estimate per comparison	<Co->Primary endpoint	Comparison groups		<group descriptors>
		<test statistic>		<point estimate>
		<variability statistic>		<variability>
		P-value		<P-value>
	<<Co->Primary ><Secondary><other: specify> endpoint	Comparison groups		<group descriptors>
		<test statistic>		<point estimate>
		<variability statistic>		<variability>
		P-value		<P-value>
	<<Co->Primary ><Secondary><other: specify> endpoint	Comparison groups		<group descriptors>
		<test statistic>		<point estimate>
		<variability statistic>		<variability>
		P-value		<P-value>
Notes	<free text>			
Analysis description	<Secondary analysis> <Co-primary Analysis> <Other, specify: >			

3.5. Clinical studies in special populations

Assessor's comment

3.6. Analysis performed across trials (pooled analyses AND meta-analysis)

Assessor's comment

3.7. Supportive study(ies)

Assessor's comment

3.8. Assessor's overall conclusions on clinical efficacy

Discussion on clinical efficacy

Design and conduct of clinical studies

Efficacy data and additional analyses

Conclusions on clinical efficacy

4. Clinical safety

4.1. Introduction

Assessor's comment

4.2. Patient exposure

Example of a table: Patient exposure (cut off)

	Patients enrolled	Patients exposed	Patients exposed to the proposed dose range	Patients with long term* safety data
Placebo-controlled				
Active -controlled				
Open studies				
Post marketing				
Compassionate use				

* In general this refers to 6 months and 12 months continuous exposure data, or intermittent exposure.

Assessor's comment

4.3. Adverse events

Assessor's comment

4.4. Serious adverse events and deaths

Assessor's comment

4.5. Laboratory findings

Assessor's comment

4.6. Safety in special populations

Assessor's comment

4.7. Immunological events

Assessor's comment

4.8. Safety related to drug-drug interactions and other interactions

Assessor's comment

4.9. Discontinuation due to AES

Assessor's comment

4.10. Post marketing experience

Assessor's comment

4.11. Assessor's overall conclusions on clinical safety

Discussion on clinical safety

Conclusions on clinical safety

5. Pharmacovigilance

5.1. Pharmacovigilance system

<The applicant has provided documents that set out a detailed description of the system of pharmacovigilance. A statement signed by the applicant and the qualified person for pharmacovigilance, indicating that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and the necessary means for the notification of any adverse reaction occurring either in the Community or in a third country has been provided. >

<The (Co)Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the requirements and provides adequate evidence that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and has the necessary means for the notification of any adverse reaction suspected of occurring either in the Community or in a third country.>

<The (Co)Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant has the following deficiencies: <list the deficiencies>

<Provided that the deficiencies are rectified prior to the applicant placing the medicinal product on the market, the CHMP may consider that the Pharmacovigilance system will fulfil the requirements. The applicant must ensure that the system of pharmacovigilance is in place and functioning before the product is placed on the market>

Assessor's comment

5.2. Risk Management plan

- **Safety Specification**
- **Pharmacovigilance Plan**
- **Evaluation of the need for risk minimisation measures**
- **Risk Minimisation Plan**
- **Assessor's comment**

6. List of references

7. List of questions as proposed by the <Co>Rapporteur

Clinical aspects

Major objections

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

Other concerns

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

8. Recommended conditions for marketing authorisation and product information

User Consultation

- Guidance Document, Rapporteur Day 80 Critical Assessment Report. Rev10.10. (Overview Guidance)

<Co->Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report

Overview and List of questions

- GUIDANCE DOCUMENT -

<Invented Name>
<(Active Substance)>

EMA/H/C/{nnnn}/{nnn}/{nnn}

Applicant:

Rapporteur:	
Co-Rapporteur:	
Start of the procedure:	
Date of this report:	
Deadline for comments:	

TABLE OF CONTENTS

1. RECOMMENDATION	5
2. EXECUTIVE SUMMARY	5
2.1. Problem statement	7
2.2. About the product	7
2.3. The development programme/Compliance with CHMP Guidance/Scientific Advice	7
2.4. General comments on compliance with GMP, GLP, GCP	8
2.5. Type of application and other comments on the submitted dossier	8
3. SCIENTIFIC OVERVIEW AND DISCUSSION	10
3.1. Introduction	10
3.2. Quality aspects	10
3.3. Non clinical aspects	11
3.4. Clinical aspects	12
4. ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS	19
5. BENEFIT RISK ASSESSMENT	19
5.1. Conclusions	23
6. LIST OF QUESTIONS as proposed by <Co->Rapporteur	24
6.1. Quality aspects	24
6.2. Non clinical aspects	25
6.3. Clinical aspects	26
7. RECOMMENDED CONDITIONS FOR MARKETING AUTHORISATION AND PRODUCT INFORMATION	27
7.1. Conditions for the marketing authorisation	27
7.2. Summary of Product Characteristics (SmPC)	27
7.3. Labelling	27
7.4. Package Leaflet (PL)	27
8. APPENDICES	29
8.1. Day 80 AR on Similarity dated < >	29
8.2. Day 80 AR on clinical superiority < >	30
8.3. Day 80 AR in response to a claim <for 1 year of data exclusivity for the specific new indication in accordance with Article <10(5)> <74(a)> of Directive 2001/83/EC, as amended	31
8.4. QRD GUIDANCE AND CHECKLIST FOR THE REVIEW OF USER TESTING RESULTS	32

ADMINISTRATIVE INFORMATION

Invented name of the medicinal product:	
INN (or common name) of the active substance(s):	
Applicant:	
Applied Indication(s):	
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	
Pharmaceutical form(s) and strength(s):	
Rapporteur contact person:	Name: Tel: Fax: Email:
Co-Rapporteur contact person:	Name: Tel: Fax: Email:
EMA Product Team Leader:	Name: Tel: Fax: Email:
Names of the Rapporteur assessors (internal and external):	Quality: Name(s) Tel: Fax: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical : Name(s) Tel: Fax: Email:
Names of the Co-Rapporteur assessors (internal and external):	Quality: Name(s) Tel: Fax: Email: Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical: Name(s) Tel: Fax: Email:
<In accordance with Article 6(3) of Regulation (RC) No 726/2004, I the (Co) Rapporteur hereby declare that I have completed my assessment report in less than 80 days>.	Date Signature

<Invented Name>

<Co->Rapporteurs' Day 80 Critical Assessment Report
Rev10.10Overview
Page 3/32

LIST OF ABBREVIATIONS

1. RECOMMENDATION

Based on the review of the data on quality, safety and efficacy, the <Co->Rapporteur considers that the application for <product name>, <an orphan medicinal product> in the treatment of <claimed indication>, <could be approvable provided that satisfactory responses are given to the preliminary list of questions (Section VI)> <is not approvable since "major objections" have been identified, which preclude a recommendation for marketing authorisation at the present time. The details of these major objections are provided in the preliminary list of questions (Section VI)>

<The major objections precluding a recommendation of marketing authorisation, pertain to the following principal deficiencies: >

Indicate how this recommendation is made with regard to the Conditional Approval/ Exceptional circumstances opinion, as appropriate.

Proposal for Questions to be posed to additional Experts

Identify the need for additional expert involvement (e.g. SAG, or pharmacovigilance expertise to for example review specific safety concerns or to assess the appropriateness and feasibility of draft protocols in the Pharmacovigilance) and the questions to be posed (e.g. need for pharmacovigilance plan?)

Indicate if an Opinion is proposed to be requested from the PDCO related to aspects of the paediatric development.

Special expertise in relation with novel emerging therapies (e.g. cellular, tissue products, gene therapy).

Proposal for Inspection

State the need for an inspection (GMP, GLP, GCP).

2. EXECUTIVE SUMMARY

GENERAL GUIDANCE

For each main section of the assessment report for modules 4 and 5, the report should describe the data submitted.

For each type of study, after distinguishing between main and supportive data, it should be assessed whether the main data consist of all the particulars and documents of non-clinical or clinical study reports ("original data"), bibliographical references, a combination of the two, or if data are absent.

The data submitted should be assessed based on the legal basis of the application, other legal/regulatory data requirements, applicable guidelines and other scientific criteria.

The types of studies addressed within each section should include all indents as listed in Annex I of Directive 2001/83, as amended.

These legislative requirements are reflected in the template headings (and CTD).

When available data deviate from legislative requirements:

Where the data submitted deviate from the requirements, the acceptability of any justifications should be assessed. In particular, absence of any data for non-clinical/clinical test or trials, or use of bibliographic references substituting in part or completely original data for main studies must be justified.

Examples of justifications and assessment of the justifications are provided in the following table:

Justification	Assessment
Specific derogations foreseen in the legislation, with particular reference to Annex I of Directive 2001/83/EC, as amended	Mention specific derogations and confirm the reasons why the application fulfils the conditions for applying them.
Specific derogations foreseen in guidelines, with particular reference to ICH/CHMP or EC guidelines	Mention guidelines and specific derogations, and give reasons why the application fulfils the conditions for applying them.
Due to the extent of scientific knowledge the conduct of certain clinical trials is considered unethical ¹⁻² , or the conduct of certain animal tests is considered to lead to unnecessary use of animals ³ (for instance, due to extensive clinical experience certain toxicological tests are considered unnecessary)	Discuss what evidence is the basis for the scientific knowledge, the relevance and reliability of such evidence, and assess the validity of any extrapolation. Given that evidence, assess whether repeating certain trials/tests (or conducting additional tests) would extend scientific knowledge essential for benefit/risk assessment and provision of adequate information to patients and prescribers
<p>- ¹ Requirements of GCP principles of Directive 2001/20/EC, Directive 2005/28/EC and Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2003/63/EC</p> <p>- ² Requirements of GCP principles of Directive 2001/20/EC, Directive 2005/28/EC and Directive 2001/83/EC as amended by Directive 2003/63/EC (Declaration of Helsinki provides a useful reference also)</p> <p>- ³ Council Directive on Animal Welfare 86/609/EEC and Council Decision on the European Convention of the Protection of Vertebrate Animals.</p>	
<p>Claim for 1 extra-year data exclusivity (Articles 10(5) - and 74(a) of Directive 2001/83/EC, as amended)</p> <p>This refers to “a new indication for a well-established substance” (article 10(5)) and “change of classification of a medicinal product” (article 74(a)). Separate reports are also requested here (see Appendix)</p> <p>Chemical generics</p> <p>Note that for generic applications (chemicals) a special template for the Day 80 AR has been developed.</p> <p>Biosimilarity</p> <p>In the particular case of a “bio-comparability exercise”, the development strategy chosen by the company should be described, justified and assessed in view of the relevant guidelines</p>	

Significance of paediatric studies

The assessment of significance of paediatric studies is a transitional measure and is only needed in situation where a PIP containing only studies completed before 26 January 2007 AND/OR studies initiated before this date but completed after. In this case only the studies which were initiated before this date and completed after should be assessed for their significance.

Conformity with agreed Paediatric Investigation Plan

This applies only in case the Rapporteur denies conformity with the agreed PIP due to unexpected aspects not obvious at time of the compliance check performed by the PDCO (e.g. inspection finding, discrepancy in the number of patients, etc.).

2.1. Problem statement

Rationale for the product: epidemiology, main features of the disease and current therapy.

2.2. About the product

Mode of action.

Pharmacological classification.

Claimed indication and recommendation for use (including a possible risk management strategy) and posology.

Special pharmaceutical aspects, if any, e.g. novel delivery system, gene therapy etc.

2.3. The development programme/Compliance with CHMP Guidance/Scientific Advice

Introduce and comment the clinical development programme in view of the proposed indication and posology.

State if, and when Scientific Advice / Protocol Assistance has been given, describe the issues and indicate whether the advice was followed by the applicant.

Indicate if the applicant followed relevant CHMP guidance and if any deviations have been adequately justified.

Indicate whether a Paediatric Investigation Plan (with or without deferral) or a product-specific waiver has been agreed with the PDCO, or whether a class waiver applies. Briefly summarise the conditions and principal requirements of the paediatric investigation plan with regard to clinical aspects, if applicable, and state the relevant key information about the current status of the clinical studies (i.e. completed, studies ongoing, etc).

Indicate availability and need for development in other special populations such as the elderly, male/female and ethnic minorities. State the number and characteristics of healthy volunteers/patients/males/females included in the studies, as appropriate. The table used in section III.1 of the clinical assessment may be used (from CTD table 2.7.3.1).

2.4. General comments on compliance with GMP, GLP, GCP

Elaborate as appropriate in concordance with points made in the critical assessment modules.

A specific comment should be made as to whether any inspections are needed and if so whether it is GMP, GLP and/or GCP.

Where it is considered that one or more inspections are required make a cross-reference to the detail in sections on GMP, GLP, or GCP in the related Quality, Non Clinical, or Clinical reports.

The inspection request should be referenced in the relevant part of sections III and VI of this document.

2.5. Type of application and other comments on the submitted dossier

Indicate type of marketing authorisation application (reference to the legal basis of the application), for example:

- Article 8.3 of Directive 2001/83/EC, as amended - complete and independent application, (i.e. complete dossier with administrative, quality, non-clinical and clinical data)
- Article 10(4) of Directive 2001/83/EC, as amended – relating to applications for a biosimilar medicinal product
- Article 10a of Directive 2001/83/EC, as amended – relating to applications relying on well established medicinal use supported by bibliographic literature
- Article 10b of Directive 2001/83/EC, as amended – relating to applications new fixed combination products or Article 10c of Directive 2001/83/EC, as amended – relating to informed consent from a marketing authorisation holder for an authorised medicinal product applications new fixed combination products

Indicate if acceptable justifications exist for waiving certain studies or replacing original studies by literature data. If certain studies are only available as publications it is important to clarify whether or not such studies are/are not of sufficient quality to allow an in depth assessment of crucial data.

Other potential types of legal basis coming from the Paediatric Regulation are Article 28 of Regulation (EC) No 1901/2006 or Article 30 of Regulation (EC) No 1901/2006.

Indicate if the applicant has requested **accelerated assessment** and the fulfilment of relevant criteria. See relevant CHMP guideline pursuant to article 14(9) of Regulation (EC) No 726/2004

Indicate if the applicant has requested a conditional marketing authorisation or an approval under exceptional circumstances (or if this is proposed by the Rapporteurs/CHMP). The assessment of the fulfilment of relevant criteria is an integrated part of this report (for further guidance, please see relevant EMEA/CHMP guidelines).

For **Conditional approval**, the rapporteur should assess the validity of the reason(s) put forward by the applicant according to the guideline for conditional Marketing Authorisation pursuant to Commission Regulation No 507/2006). In brief address the following: serious/life threatening disease; emergency threat; orphan product - positive R/B; medical need; does immediate availability outweighs the risks? For conditional approval the positive B/R is made pending results of further studies. Discuss those studies in terms of feasibility once the product is on the market.

For **exceptional circumstances**, the rapporteur should assess the validity of the reason(s) following those listed in Section 6 of Part II of the Annex to Commission Directive 2001/83/EC, as amended and the guideline for granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to Article 14(8) of Regulation (EC) No 726/2004). In brief: address particularly the relevant indent (rarity, ethics or stage of scientific knowledge) and the type of specific obligations that may be necessary. For an approval under exceptional circumstances it is in principle not foreseen that the applicant can provide comprehensive data on efficacy and safety.

For **similar biological medicinal products** the relevant guidelines (EMA/CHMP/437/04 Guideline on similar biological medicinal products, EMA/CHMP/42832/2005 Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology derived medicinal products as active substances: non-clinical and clinical issues) and annexes and EMA/CHMP/BWP/49348/05 Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived Proteins as Active Substance - Quality Issues have to be taken into consideration.

An extensive comparability exercise will be required to demonstrate that the similar biological and reference products already authorised in the community have similar profiles in terms of quality, safety and efficacy. Detailed information of the reference product (name) strength, pharmaceutical form, MAH, date of authorisation in EU and the detailed information (such as batch number and country of origin) of the batches used in the comparability exercise (quality, non-clinical and clinical): need to be provided in tabular format in the quality part of this report.

3. SCIENTIFIC OVERVIEW AND DISCUSSION

GENERAL GUIDANCE

Although this report shall include the necessary details to understand what is in the file you are requested to focus on the salient findings from each part of the critical assessments on Q, NC, C, and Pharmacovigilance, with a discussion/interpretation of the results giving the grounds for the benefit-risk assessment and the CHMP recommendations and the questions posed to the applicant.

Tables and graphs to display results are encouraged.

The structure is in accordance with the LoQ AR, Day 150/180 AR and EPAR structure and shall thus be updated at the different stages of the CHMP review.

This is particularly important in view of the need for a CHMP AR at the time of a possible withdrawal.

If data from publications is used by the applicant or in the context of the assessment, a clear referencing should be included allowing for clear identification of the publications. Consider generation of a reference list if a substantial number of publications is used. If appropriate ensure clear expression of the view on the content of a publication (e.g. if used not only as data reference but in the context of a discussion).

3.1. Introduction

3.2. Quality aspects

Drug substance

Drug Product

Discussion on chemical, pharmaceutical and biological aspects

Since the preceding chapter is largely descriptive, a more focussed discussion is necessary here, in order to isolate important or interesting issues.

For each section, the consider addressing the following points:

- 1) Identify the most import findings and deficiencies described above (do not repeat results). Describe how results agree. Summarise evidence for each conclusion.
- 2) State if the data submitted fulfil the requirements
- 3) Describe the major issues raised and to what extent they should be addressed
- 4) Highlight important issue that are expected for CHMP discussion

Otherwise for standard non-contentious products a standard wording may be used as follows -

'...Information on development, manufacture and control of the drug substance and drug product have been presented in a satisfactory manner. The results of tests carried out indicate satisfactory

consistency and uniformity of important product quality characteristics, and these in turn lead to the conclusion that the product should have a satisfactory and uniform performance in the clinic.'

Conclusions on the chemical, pharmaceutical and biological aspects

3.3. Non clinical aspects

Pharmacology

Pharmacokinetics

Toxicology

Ecotoxicity/environmental risk assessment

Discussion on non-clinical aspects

The discussion is often the most important part of the assessment. In terms of structure it should follow the presentation of the results above.

Try to be as clear and concise as possible (often discussions are too long and the true meaning of the data is not addressed).

For each section, the discussion should address the following points:

- 1) Identify the most important findings and deficiencies described above (do not repeat results). Describe how results agree. Summarise evidence for each conclusion.
- 2) State if the data submitted fulfil the requirements
- 3) Describe the major issues raised and to what extent they should be addressed
- 4) Highlight important issues that are expected for CHMP discussion

For example, for each indent of the non-clinical part, consider discussing the following:

- Are the data submitted in accordance with legal requirements, available guidelines, scientific advice?

Discuss any justifications for waiving certain studies or replacing original studies by literature data.

- What major issues are raised (major objections and other important concerns)

- How are the issues expected to be resolved? For example, are further data or justifications required, is there a need for a Scientific Advisory Group or (related to the paediatric development) an Opinion from the PDCO?

- How are the findings (or lack of information) reflected in the SPC? Ensure correspondence with SPC (particularly 5.3 Preclinical safety data but also e.g., sections 4.3, contraindications, 4.5 Interactions, 4.6 Pregnancy and lactation, 5.1 Pharmacodynamic properties, sections 5.2 Pharmacokinetic

properties, if relevant) and that all information in the SPC is explicitly assessed and supported by the scientific assessment.

- What key findings (or uncertainties) should be part of the benefit-risk assessment?

Conclusion on non-clinical aspects

A very brief summary of the conclusions drawn from the non-clinical documentation should be provided here.

The following "standard" wording could be considered: "Overall, the primary pharmacodynamic studies provided adequate evidence that The general pharmacology studies showed.....

From the pharmacokinetic point of view, the was the most relevant species for non-clinical efficacy and safety studies.

Overall, the toxicology programme revealed.... This information has been included in the SPC."

3.4. Clinical aspects

- **Tabular overview of clinical studies**

A tabular overview of all clinical studies submitted, including study number, design and, number and characteristics of patients in treatment arms (this table should be in accordance with CTD table 2.7.3.1).

Consider also mentioning ongoing and planned studies for information if relevant for this indication.

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Discussion on clinical pharmacology

Highlight the critical issues, which have been identified in the different sections of the report (absorption, distribution, elimination). Conclude on the quality of the pharmacokinetic documentation with special emphasis on identified deficiencies.

In addition, this section should contain assessment of how the pharmacokinetic information is reflected in the SPC and should especially reflect and substantiate statements made in relevant sections of the SPC. The assessor should discuss whether adequate information and/or precautions/restrictions have been included in the SPC in case of lack of information in certain groups of patients (renal/hepatic impairment, children, elderly etc.).

Highlight the critical issues that have been identified in the different sections of the report and conclude on the quality of the pharmacodynamic documentation with special emphasis on identified deficiencies.

Specific discussion points to be considered:

- BE: Discuss conclusions relating to bioequivalence or dosage adjustment in the SPC if necessary. - Lack of information in certain groups of patients (children, elderly women with childbearing potential etc.) should be mentioned to qualify statement made in section 4.4 of the SPC and it should be mentioned here and summarised in the overall conclusion if follow-up studies have been requested by the CHMP.
- PK interaction studies: Comments on interactions with other medicinal products, interaction with food (if not addressed under absorption or pharmacodynamic interaction above) and dynamic interactions should be provided if data are available. Separate clearly pharmacokinetic from pharmacodynamic interactions. Possible interactions with herbal remedies and the possible clinical implications.
- Dose response studies: Assess justification for surrogate endpoints and results outlining how these studies have contributed to confirmation of efficacy, e.g. acute diseases such as infectious diseases and pain may rely on fixed-dose studies in which case the points outlined under the next heading (“Main studies”) should be considered.

Conclusions on clinical pharmacology

A very brief summary of the conclusions drawn from the clinical pharmacology documentation should be provided here.

Clinical efficacy

A table of the trials (number of studies and enrolled patients e.g. age gender and severity of disease etc) could be given here if not covered above. This table should be in accordance with CTD table 2.7.3.1 as appropriate.

Dose-response studies and main clinical studies

Clinical studies in special populations

Analysis performed across trials (pooled analyses AND meta-analysis)

Supportive study(ies)

Discussion on clinical efficacy

The discussion is often the most important part of the assessment report. In terms of structure it should in principle follow the flow of the presentation of results above.

Try to be as clear and concise as possible (often discussions are too long and verbose, and the true meaning of the data is not addressed).

For each section, the discussion should address the following points:

- 1) Identify the most important findings and deficiencies described above (do not repeat results). Describe how results agree. Summarise evidence for each conclusion.

- 2) Discuss if the data submitted fulfil the requirements (legal, guidelines, scientific advice)
- 3) Describe the major issues raised and to what extent they should be addressed
- 4) Highlight important issue that are expected for CHMP discussion

Both study design and results should be subject to the critical discussion. **Be explicit about the view on key elements like choice of comparators, endpoints as well as shortcoming of the data.**

The following is a compilation of potential aspects to be addressed in such discussion.

Design and conduct of clinical studies

- Was the design of the studies adequate (randomised active and placebo controlled trials)? If not, what are the justifications and are they acceptable?
- Was the **patient population** adequately selected (reflection on inclusion/exclusion criteria)?
- Is the **comparator** considered appropriate? In case of an active comparator, discuss the relevance in view of the EU approved treatment options.
- Critical discussion of the appropriateness of the choice of **endpoints** as well as the **duration** of the study considering regulatory guidance/scientific advice. Validity of surrogate markers to replace hard endpoints? Acceptability of a composite endpoint and its domains?
- Adequacy of the methods, conduct, analysis and reporting of results from main studies, as appropriate. Discuss any particular issues raised regarding the study design.
- Is the design in accordance with legal requirements, available guidelines, scientific advice?
- What are the implications of any GCP inspection?

Efficacy data and additional analyses

- Magnitude and clinical relevance of the effect. Clinical relevance of the observed effect should be described since it may be particularly important for the benefit /risk assessment.
- What are the key findings (or uncertainties)? What key findings (or uncertainties) should be part of the benefit-risk assessment?
- Generalisability (external validity) of trial findings. Do the results support the claimed indication?
- Are any additional analyses required and what are the reasons for this request?
- If sub-group data is considered of particular relevance for the overall assessment of efficacy, this should be explained.
- What major issues were raised during the assessment (major objections and other important concerns)
- How are the issues expected to be resolved? For example, are further data or justifications required, is there a need for a Scientific Advisory Group or (related to paediatric data) an Opinion from the PDCO?
- Discuss any justifications for waiving certain studies or replacing original studies by literature data.
- Lack of information in certain groups of patients (children, elderly women with childbearing potential etc.) should be mentioned to qualify statement made in section 4.4 of the SPC and it should be

mentioned here and summarised in the overall conclusion if follow-up studies have been requested by the CHMP.

- Which are specific considerations for the paediatric population?
- For similar biological medicinal products mention explicitly the comparative nature of the results obtained with the chosen reference medicinal product.
- How are the findings (or lack of information) reflected in the SPC? Ensure correspondence with SPC (particularly section 5.1) and that all information in the SPC is explicitly assessed and supported by the scientific assessment.
- Mention if there are any outstanding data, which remain as follow-up measures/SO and if this is reflected in the SPC.

Conclusions on clinical efficacy

A brief statement about the conclusions that can be drawn from the clinical efficacy documentation should be provided here.

Clinical safety

Patient exposure

Adverse events

Serious adverse events and deaths

Laboratory findings

Safety in special populations

Immunological events

Safety related to drug-drug interactions and other interactions

Discontinuation due to AES

Discussion on clinical safety

The discussion is often the most important part of the assessment. In terms of structure it should follow the presentation of the results above.

Try to be as clear and concise as possible (often discussions are too long and verbose, and the true meaning of the data is not addressed).

For each section, the discussion should address the following points:

- 1) Identify the most important findings and deficiencies described above (do not repeat results). Describe how results agree. Summarise evidence for each conclusion.
- 2) State if the data submitted fulfil the requirements
- 3) Describe the major issues raised during the assessment (major objections and other important concerns) and to what extent they should be addressed.
- 4) Highlight important issues that are expected for CHMP discussion
- 5) Conclude and state what information should be reflected in the SPC and the opinion
- 6) What key findings (or uncertainties) should be part of the benefit-risk assessment?

Specific points for discussion

- Patient exposure: Discuss any limitations of the safety database in relation to the proposed target population.

- How are the findings (or lack of information) reflected in the SPC? Ensure correspondence with SPC (e.g., Sections 4.3, contraindications, 4.4 special warnings, 4.7 Effects on ability to drive and use

machines 4.8 Undesirable effects, 4.9 Overdose, as appropriate) and that all information in the SPC is explicitly assessed and supported by the scientific assessment.

- Description of the safety profile of the medicinal product and degree of safety assessed
- Is the safety profile in accordance with that expected from non-clinical studies and known class effects?
- Describe relevant safety aspects specific for the paediatric population by age group where appropriate. Link this closely to the recommendations in the SPC. Are there any specific (serious) ADRs and/or monitoring requirements?
- Sufficient long-term data? Mention if there are any outstanding data which remain as follow-up measures and if this is reflected in the SPC. Additional post-marketing studies/FUM?
- For similar biological medicinal products mention explicitly the comparative nature of the results obtained with the chosen reference medicinal product.

Conclusions on clinical safety

A brief statement about the conclusions that can be drawn from the clinical safety documentation should be provided here (e.g., most frequent adverse drug reactions and other significant safety issues).

Pharmacovigilance system

Elaborate as appropriate in concordance with points made in the critical assessment modules; an assessment of whether the system described appears to meet the needs for this particular product. Note whether the MAH has provided the requested proof that they have the services of a Qualified Person for pharmacovigilance and the necessary means to report adverse reactions.

Note that the future MAH must ensure that the system of pharmacovigilance is in place and functioning before the product is placed on the market and for as long as the marketed product remains in use.

Consider the following statements in the AR:

<The (Co)Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the requirements and provides adequate evidence that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and has the necessary means for the notification of any adverse reaction suspected of occurring either in the Community or in a third country.>

If on the other hand there are outstanding items to be resolved in the pharmacovigilance system description and implemented before the medicinal product is put on the market, should be listed as questions in the LoQ at day 120 and/or ultimately as FUMs in the final Opinion/CHMP AR. If deficiencies have been identified with the description of the pharmacovigilance system or the availability of the QP and means to report adverse reactions, one of the following paragraphs should be stated depending upon the severity of the deficiencies.

<The (Co)Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant has the following deficiencies:<list the deficiencies>

<Provided that the deficiencies are rectified prior to the applicant placing the medicinal product on the market, the CHMP may consider that the Pharmacovigilance system will fulfil the requirements. The

applicant must ensure that the system of pharmacovigilance is in place and functioning before the product is placed on the market>

Risk Management plan

(All new and updated EU-RMPs submitted under the centralised procedure will require assessment by the (Co-) Rapporteur. Consider the "Guidance for the incorporation of risk management concepts into CHMP opinions and assessment reports").

The Guideline on Risk Management systems for Medicinal Products for Human Use requires the submission of a Safety Specification, a Pharmacovigilance Plan, an Evaluation of the need for risk minimisation activities and, where specific measures to limit risk are needed, a Risk Minimisation Plan.

The format, content and timing of EU-RMPs is covered in the Guideline. The aspects to be considered for evaluation and inclusion in the assessment report are described in the clinical part of this template guidance.

At the time of Day 150 evaluation the (Co-) Rapporteur shall assess safety issues raised within the Safety Specification and make a judgement of the appropriateness of the EU-RMP

State if a risk management plan was submitted.. An assessment of the need for a Risk Management Plan must be contained within this document. If the MAA has been given exemption from the need to provide an EU Risk Management Plan, the reasons for this should be outlined.

Comment should be made on whether the safety specification has considered all the important issues identified, suspected or missing during the development programme. In addition the potentials for abuse, transmission of infectious agents, overdose, off-label use and off-label paediatric use should be considered.

Comment should be made on the proposed pharmacovigilance activities/studies, as well as on their adequacy, methodological quality and feasibility. Draft protocols for the proposed studies in the Pharmacovigilance Plan should be requested if they have not been provided.

Comment should be made on the need for Risk minimisation measures, including the assessment of the potential for medication errors. Comment should be made on the MAA's justification where no risk minimisation action beyond suitable warnings in the product literature, or the careful use of labelling and packaging is proposed.

Comment should be made on the suitability and feasibility of proposed risk minimisation activities. In case of paediatric data this may include efficacy follow-up studies.

Any special requirements for the submission of updated EU risk management plans should be mentioned.

An early evaluation of the MAA's Pharmacovigilance Plan and assessment of the need for specific risk minimisation activities may lead to Day 120 questions.

The proposed pharmacovigilance activities and risk minimisation activities should be listed in a table presented as follows:

Safety concerns	Proposed pharmacovigilance activities	Proposed risk minimisation activities
Safety concern 1		

Safety concern 2		
Etc.		

4. ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS

Indicate if, and when the product received Orphan Drug Designation related to the applied indication.

State the orphan indication and the prevalence of the condition (from COMP summary report).

Introduce the following statement as appropriate: <According to the conclusion of the COMP (Opinion dated 00/00/00) the prevalence of the "condition" <state the condition> is <> per 10000 individuals in the EU>.

For medicinal products similar to an orphan medicinal product; elaborations on similarity and on the data supporting clinical superiority to an already authorised orphan medicinal product in the same indication (refer to Commission Regulation (EC) No 847/2000. Article 3d: Definitions) are done in separate reports (Appendix).

Special consideration may have to be given to orphan designated products with regard to the scope of the orphan condition in relation to the therapeutic indication claimed by the applicant.

5. BENEFIT RISK ASSESSMENT

This section should be left blank.

This section is revised at each rapporteur or CHMP report (Day 120, Day 150 etc). The purpose is to provide an accurate snapshot of the key benefits and harms, of the strength of evidence and limitations of the data as they become evident, and about the benefit risk assessment in the light of the available evidence and therapeutic indication.

The benefit risk assessment represents the most crucial part of assessment report. In the earlier assessments, due to many unsettled issues it may difficult to fully appreciate the strength of evidence, so that the focus will be on the deficiencies and the resulting uncertainty. As the assessment matures, the key findings, strength of evidence and unresolved uncertainties will have been defined, and will be the basis for the conclusions on the benefit risk balance.

This section contains a mixture of factual key data and interpretation of the data through value judgements.

Factual data and interpretation should be clearly separated. The factual presentation of key data is used as a basis before the benefit risk balance is made. The findings will have been described in much more detail in previous sections of the report. The summary should allow the reader to assess the key findings independently, i.e., in the absence of interpretation and value judgements. A clear distinction between facts and interpretation is also a prerequisite to allow the reader to evaluate the intellectual processes and criteria that lead from the findings to the interpretation and conclusions on the benefit risk balance.

It is essential that this section is written as clearly as possible. Principles and relationships should be clearly stated. Statements and conclusions should be detailed and explicit. Conclusions should be justified in detail.

- Avoid repetition of what is stated elsewhere.
- Avoid that this section becomes the “summary of the summary”
- Focus on value judgements. Separate data from value judgment.

Benefits

This section should be left blank.

The purpose of the sections below (Beneficial effects, Uncertainty in the knowledge about the beneficial effects) is to mention the most important favourable effects of the product and the level of uncertainty about those effects.

Definition of a “favourable effect”: Any beneficial effect for the target population (often referred to as “benefit” or “clinical benefit”) that is associated with the product. These commonly include improvements in clinical efficacy but are not limited to efficacy (for example, a reduction in toxicity could also be a favourable effect). Do not repeat results extensively here, these are described in detail elsewhere. Just mention those key results and associated uncertainty.

Beneficial effects

In this section, describe the following:

- Shortly mention what are the beneficial effects that are of interest in this condition and for this type of agent. What are the important endpoints for measuring them?
- Conclude on what the data show in terms of such beneficial effects (point estimates, confidence intervals, etc.)
- Describe “overall” benefits and benefits in important subgroups (e.g. as defined by age, sex, ethnicity, organ function, disease severity, or genetic polymorphism).
- Consider also describing relative efficacy from pivotal studies, main benefits versus comparator, size of the effect and the statistical evidence. If no active- and placebo-controlled study submitted, is this justified?

Uncertainty in the knowledge about the beneficial effects

In this section, describe the following:

- Mention the main sources of uncertainty, e.g., variation, important sources of bias, methodological flaws or deficiencies (including GCP, compliance, etc.), unsettled issues.
- How do the supportive non-clinical and clinical data impact on the uncertainties? What are the assumptions and expectations (potential of the treatment)?
- Be explicit about the impact of any uncertainties in terms of, e.g., the plausible range of expected benefits given the uncertainties (not just confidence intervals).

Risks

This section should be left blank.

The purpose of the sections below (Unfavourable effects, Uncertainty in the knowledge about the unfavourable effects) is to mention the most important unfavourable effects of the product, both known and unknown, and the level of uncertainty about those effects. Do not repeat results extensively, these are described in detail elsewhere. Just mention the conclusions, i.e., which are the key unfavourable effects that have been observed or that are otherwise of concern even if (yet) unobserved.

Definition of "unfavourable effects": Typically, this would include any detrimental effects (often referred to as "risks", "harms", "hazards" both known and unknown) that can be attributed to the product or that are otherwise of concern for their undesirable effect on patients' health, public health; or the environment.

Unfavourable effects are not necessarily limited to safety endpoints. For example, unfavourable effects may also be loss of efficacy on some important efficacy endpoints or other undesirable effect.

Unfavourable effects

In this section, describe the conclusions on what are the important unfavourable effects based on the data submitted. Consider for example:

- Important adverse drug reactions, their severity, duration and reversibility.
- Important pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions
- Important unfavourable effects in terms of public health or the environment; potential for abuse and misuse.
- Consider also describing relative safety, compare the toxicity profile to standard of care, or drugs of the same pharmacological class

Uncertainty in the knowledge about the unfavourable effects

In this section, describe the following:

- Limitations of the data set, e.g., due to sample size, study design, duration of follow-up, and implications of such limitations with respect to predicting the safety of the product
- Important quality issues, non-clinical safety findings and their impact on the safety. How do these data impact on the uncertainties?
- Be explicit about the impact of any uncertainties, lack of safety data, and unknowns on the description of the safety profile.

Balance

This section should be left blank.

The purpose of the sections below (Importance of favourable and unfavourable effects, Benefit-risk balance) is to describe if the favourable effects, with their uncertainties, outweigh the unfavourable effects, with their uncertainties. In extreme cases (very obvious excess of favourable effects or vice-versa and low uncertainty about the effects), this section can be relatively short. In less extreme cases, particularly when many favourable and unfavourable effects accompanied by their uncertainties

need to be balanced simultaneously, more detail is needed in order to make the logic of decision-making as explicit as possible.

Importance of favourable and unfavourable effects

In this section, describe the importance of the effects (a qualitative description of how much you value the effects, express "value judgements", "clinical relevance") and compare the favourable effects among each other. Identify those favourable effects that are most important.

"Importance" should generally be described in qualitative terms. How does the observed effect compare to the minimum effect that is worthwhile detecting for a certain patient outcome, in a disease-specific context? For example, "Generally, given the poor prognosis in terms of survival in the context of this advanced cancer setting, an improvement in median overall survival in the order of 2-3 months is considered of clinical relevance. The 6 month difference in median overall survival observed was considered to be very important from a clinical point of view." Importance may also be expressed in terms of how the product addresses an unmet medical need, need for active treatments (for example, "although a number of agents have shown activity in terms of response rate, this is the first product to show an improvement in overall survival") or role in therapy (for example, "a treatment that improves overall survival may be very valuable for patients that are in good condition and can tolerate more aggressive treatment").

Similarly, compare unfavourable effects among each other and identify those that are most important.

Benefit-risk balance

In this section describe the following:

- Compare all the important favourable effects against all the important unfavourable effects.
- Explain how the combined favourable effects are judged to exceed (or to fail to exceed) the combined unfavourable effects. What would be the minimum favourable effects needed to balance against the important unfavourable effects? How does this compare to the results observed?

Discussion on the benefit-risk assessment

In this section, describe the following:

- Describe how the balance of favourable and unfavourable effects changes depending on the uncertainties. For example, a high uncertainty in terms of important favourable effects may generally reduce their value. In terms of unfavourable effects, however, a high uncertainty about the safety will generally increase concerns about certain safety aspects.
- If the information is available, describe how the value judgements could change depending on the perspectives of different stakeholders (physicians, patients, etc.).
- Is the benefit-risk balance expected to be the same over the time of treatment?
- Discuss different expert views if available
- Discuss the need for restrictions to product availability or usage, or any other conditions or measures aiming to improve the benefit-risk balance
- Discuss the need for further studies

- Conclude on the overall “benefit-risk balance” for the whole indication, and for different subgroups of the indication if necessary
- If the benefit-risk balance is considered positive only for a restricted indication compared to the one applied for, discuss the reasoning for this restriction.
- Discuss regulatory options for approval (standard marketing authorisation, conditional marketing authorisation, authorisation under exceptional circumstances). If needed, elaborate on the detailed reasons (scope, requirements) for conditional approval or an approval under exceptional circumstance

5.1. Conclusions

The overall B/R of <name of product> <is> <positive> provided <general statement on conditions>; is <negative>.

6. LIST OF QUESTIONS as proposed by <Co->Rapporteur

Definitions of questions:

“Major objections”, preclude a recommendation for marketing authorisation. In principle, one major objection may entail more than one question and the use of bullet points or subheadings is encouraged. It is vital that the structure and content of a major objection are clear and understandable to the reader. Detailed comments may be necessary along with a reference to guidance documents.

Ideally, the objection should include a clarification as to what kind of response/action is expected from the applicant.

“Other concerns”, may affect the proposed conditions for marketing authorisation and product information. For example, if there are no data in renally impaired patients, new data may resolve this question whereas lack of such data may lead to amendments in the SPC/follow-up measures. Other concerns should be resolved before approval; failure to do so may render the application un-approvable.

Try to limit the other concerns to what is needed to know.

(Make cross-references from the actual question to what is stated in the scientific discussion)

6.1. Quality aspects

Major objections

Drug substance

In addition, mention if there are additional major objections on the drug substance concerning the confidential / closed part of an EDMF. These will be detailed in an annex to the main Quality Report.

Drug product

Other concerns

Drug substance

In addition, mention if there are additional concerns on the drug substance concerning the confidential / closed part of an EDMF. These will be detailed in an annex to the main Quality Report.

Drug product

6.2. *Non clinical aspects*

Major objections

Pharmacology

Pharmacokinetics

Toxicology

Other concerns

Pharmacology

Pharmacokinetics

Toxicology

6.3. Clinical aspects

Major objections

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

Other concerns

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Efficacy

Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

7. RECOMMENDED CONDITIONS FOR MARKETING AUTHORISATION AND PRODUCT INFORMATION

In case of major objections, inclusion of the following sentence may be considered: "In view of the major objections it is premature to recommend any conditions for marketing authorisation and to propose changes in the product information (SPC, PL, labelling)". The results of the user consultation or the justification for not having them should however be addressed.

7.1. Conditions for the marketing authorisation

For example legal status, conditional marketing authorisation, exceptional circumstances/specific obligations and other follow-up measures. Details of the risk management plan.

7.2. Summary of Product Characteristics (SmPC)

If specific comments are warranted, these should be incorporated in the complete version of the original SPC highlighting the proposed changes. Any comments should be put in a boxed area within the text.

7.3. Labelling

If specific comments are warranted, these should be incorporated in the complete version of the original labelling highlighting the proposed changes. Any comments should be put in a boxed area within the text.

7.4. Package Leaflet (PL)

User consultation

If specific comments, which go beyond the SPC, are warranted, these should be incorporated in the complete version of the original PL highlighting the proposed changes. Any comments should be put in a boxed area within the text.

In all cases, it should be assessed and stated here whether 'user consultation' of the PL has been performed or is foreseen, or whether the justification for its absence is acceptable. If a 'user consultation' of the PL has been performed and is included in the application, the (Co-) Rapporteur shall include the assessment of the results in their assessment reports, as well as a conclusion on the overall readability of the PL.

A template/guidance for the assessment of user testing results is appended to the AR template. The use of this document is recommended and when used should remain appended to the AR. Nevertheless a conclusion should always be included here and any possible deficiencies or comments/questions should be included in the LoQ.

When 'user consultation' submitted at Day 121 and/or overall PL readability, can only be judged in the 2nd or 3rd phase of the review, the Day 150 AR or Day 180 AR should include a conclusion on the 'user consultation' assessment and overall PL readability.

(CHMP members should also review the Rapporteur's position on the requirement for 'user consultation' and his/her assessment of the 'user consultation' results or justification and of the overall PL readability. It is up to the (Co-)Rapporteur to involve the relevant experts for the assessment of the 'user consultation' information.

8. APPENDICES

8.1. Day 80 AR on Similarity dated < >

8.2. Day 80 AR on clinical superiority < >

8.3. Day 80 AR in response to a claim <for 1 year of data exclusivity for the specific new indication in accordance with Article <10(5)> <74(a)> of Directive 2001/83/EC, as amended

8.4. QRD GUIDANCE AND CHECKLIST FOR THE REVIEW OF USER TESTING RESULTS

- Guidance Document, Rapporteur Day 80 Critical Assessment Report for Generics, Clinical & Non-Clinical. 2006.

- GUIDANCE DOCUMENT -

Rapporteur

**Day 80 Critical Assessment Report
(Generic medicinal product)**

NON-CLINICAL and CLINICAL

**<Invented Name>
<(Active Substance)>**

EMA/H/C/{nnnn}/{nnn}/{nnn}

Applicant:

Rapporteur:	
Start of the procedure:	
Date of this report:	
Deadline for comments:	

CONTACTS

EMA Product Team Leader	Tel: Fax: Email :
Rapporteur contact person:	Name Tel: Fax: Email:
Names of the assessors:	Non-clinical: Name(s) Tel: Fax: Email: Clinical : Name(s) Tel: Fax: Email :

PRODUCT INFORMATION**MARKETING AUTHORISATION APPLICATION**

Name of the medicinal product:	
Applicant:	
Active substance:	
International Non-proprietary Name:	
Pharmaco-therapeutic group (ATC Code):	
Therapeutic indication(s):	
Pharmaceutical form(s):	
Strength(s):	
Route(s) of administration:	
Packaging:	
Package size(s):	

REFERENCE MEDICINAL PRODUCT

Name of the medicinal product:	
Marketing Authorisation Holder	
Active substance:	
International Non-proprietary Name:	
Therapeutic indication(s):	
Pharmaceutical form(s):	
Strength(s):	
Route(s) of administration:	
Authorised in MS/Community:	
Date of initial MA in the EU:	

<Invented name> < INN >

TABLE OF CONTENTS

NON-CLINICAL AND CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT	5
I. NON-CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT.....	5
ASSESSOR’S OVERALL CONCLUSION ON THE NON-CLINICAL PART	6
II. CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT	7
ASSESSOR’S OVERALL CONCLUSIONS ON THE CLINICAL PART	14
III. PROPOSED LIST OF QUESTIONS.....	15
Non clinical aspects	15
Clinical aspects	15
IV PROPOSED LIST OF FOLLOW UP MEASURES	16

This template is aimed for ‘classical’ generic applications under Article 10(1).

This template/guidance is for the initial assessment of generic applications in the EU Centralised Procedure.

If, apart from bioequivalence studies, non-clinical data have been submitted for example to qualify impurities, to support the introduction of a new salt or new non-clinical data have become available regarding pregnancy, lactation, QT, which may impact the SPC, a non-clinical assessment has to be performed.

By analogy, additional clinical data may have been submitted (pharmacodynamic and therapeutic equivalence studies). In these cases the template should be supplemented with relevant headings from the general templates of the existing assessment report templates for (non)-clinical data.

[new page]

NON-CLINICAL AND CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT

Generic medicinal products are defined as having the same Qualitative and Quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as a reference medicinal product and whose bioequivalence with the ref product has been demonstrated by appropriate bioequivalence studies.

The different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance shall be considered to be the same active substance, unless they differ significantly in properties with regards to safety and/or efficacy.

In such cases the, additional information providing proof of the safety and/or efficacy of the various salts, esters, or derivatives of an authorised active substance must be supplied by the applicant.

Also the purpose of an abridged application is to avoid the need for repetitive and unnecessary tests and trials (Recital 10 of Directive 2001/83 as amended which states that “there are reasons of public policy for not conducting repetitive tests on humans or animals without over-riding cause”).

Bioequivalence studies in humans studies may not be required if the applicant can demonstrate that the generic product meets relevant criteria for exemption as defined in appropriate detailed guidelines. [See Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98]

I. NON-CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT

FOR GENERIC APPLICATIONS WITHOUT NON-CLINICAL DATA

Consider the paras below if no new non-clinical data have been submitted. There should be an accepted justification for not providing the non-clinical data. See above the reference to Recital 10 of Directive 2001/83.

<The non-clinical overview on the non-clinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology adequately justifies why there is no need to generate new non-clinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology data>. < There is thus no over-riding cause for conducting tests on animals>

OR

<The non-clinical overview on the pre-clinical pharmacology, pharmacokinetics and toxicology is not adequate, because.....>

FOR GENERIC APPLICATIONS INCLUDING NON-CLINICAL DATA

When new non-clinical data have been submitted, for example to qualify impurities, to support the introduction of a new salt, or because new non-clinical data have become available in the framework of an update or by clinical experience, e.g. regarding pregnancy, lactation, QT, etc, which may impact the SPC, a new non-clinical assessment has to be performed. Points of interest

<Invented name> < INN >

such as recently published and clinically relevant animal data presented in the overview may be stated and commented here if necessary

Detailed information of the reference product (name) strength, pharmaceutical form, MAH, date of authorisation in EU and the detailed information (such as MA batch number and country of origin) of the batches used in the studies need to be provided preferably in tabular format.

Use the relevant headings (Pharmacology, Pharmacokinetics, Toxicology) to describe such information, as appropriate.

Also the assessment may have had an impact on the SPC sections 4.6 and 5.3 (toxicology, mutagenicity, carcinogenicity, reproductive toxicity: teratogenicity, pregnancy, breastfeeding), which should be reflected hereunder.

<Pharmacology>

<Assessors Comment>

<Pharmacokinetics>

<Assessors Comment>

<Toxicology>

<Assessors Comment>

ASSESSOR'S OVERALL CONCLUSION ON THE NON-CLINICAL PART

Comments on the SPC and package Leaflet of the generic product

*State if the SPC of the generic product is identical to the reference product.
Normally it should be, but any differences should be mentioned here.
State whether the differences are justified or not.*

State those issues that need to be clarified. These should be carried forward to the benefit risk assessment in the Clinical part of this report, and listed in the List of Questions as appropriate.

<There are no objections to approval of <TRADE NAME> from a non-clinical point of view.

OR

<As stated above, there are issues that need to be clarified, see list of questions>

[New Page]

II. CLINICAL CRITICAL ASSESSMENT

Introduction

Describe the Product profile: Indications and dosage (SPC sections 4.1 and 4.2), pharmacodynamics and pharmacokinetics of the active substance PK summary of substance and formulation; absorption, distribution, metabolism, elimination data of special interest in respect of bioequivalence studies (linearity, elimination time etc.)(see e.g. text books such as Goodman & Gilman, Martindale etc)

Is the basis of the BE study/ies justified? Is the SPC in accordance with the innovator's SPC? Other comments on the contents of the SPC.

Comments on points of interest (especially those requested in the CTD for applications according to Article 10.1. (a)(iii)Directive 2001/83/EC)

1.safety data in respect of contraindications, warnings, interactions, adverse effects

2.recently published clinical trials or case reports presented in the overview may be stated and commented here when necessary. Also, some important recently published data/case reports not stated in the expert report may be highlighted here.

Where relevant, and if necessary, include a statement on GCP aspects. :-

GCP aspects (general)

In this section specifically address:

- Any concerns raised during the assessment about compliance with GCP or related regulatory and ethical requirements (data accuracy or protocol compliance and compliance with ethical aspects).
- **Statement on application of ethical standards in clinical trials**, where appropriate (Art 8 (ia) of the amended Directive; Art 9.4(c) and Art 127 (a) of the new Regulation) *"The applicant has to provide a statement to the effect that clinical trials conducted outside the community were carried out in accordance with the ethical standards of Directive 2001/20/EC."*, where applicable.
- Discuss the need for a GCP inspection.

Detailed information on triggers for inspection can be found in the document " Training document on Triggers for GCP inspection" which is available from your local GCP inspectorate or EMEA inspection sector.

GCP aspects of Human Bioequivalence studies

Bioequivalence studies are normally the sole clinical studies provided with an application for a standard generic product. Careful consideration should be given to the need for a GCP inspection of

the clinical and laboratory phases of the bioequivalence study. These are often conducted in CROs or company dependent clinical pharmacology units. Particular points to consider include:

Has the clinical site been inspected previously by EU inspectors?
Has the laboratory site been inspected previously by EU inspectors?
This information should have been provided or will be sought by EMEA.

Are there issues that may act as triggers for inspection?, e.g. :-

- Lack of inspection experience with the site
- Indications from the dossier that there may be problems with the analytical laboratory analysis or with the clinical conduct of the study.
- Location of the clinical and laboratory sites

To request a GCP inspection:

- Contact your local GCP inspectorate.
- Contact EMEA inspection sector - GCP inspection coordination.

Determine with them the clinical trial(s), sites and special concerns or issues to be addressed/the trigger or random factor related to the inspection. EMEA inspection sector formulates the formal inspection request for review by the inspectors and agreement by the Rapporteur and Co-Rapporteur prior to adoption by CHMP (day 90 or 120).

<Assessor's comments on GCP aspects >:

Exemption

If the generic medicinal product has the same manufacturer, same qualitative composition, same ratio between active substance and excipients, comparable in vitro dissolution profile as the reference product, or if other justification has been provided (e.g. based on BCS classification), then these aspects could be used to justify an exemption from the requirement to perform bioequivalence studies. In case of exemption for only some strengths, this should be mentioned and commented upon. Refer to appropriate guideline [See Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98, section 5.1]

<Assessor's comment>:

Clinical studies

<To support the application, the applicant has submitted <NUMBER> bioequivalence study(ies), <NUMBER> pharmacodynamic studies, <NUMBER > therapeutic equivalence studies>

If applicable this chapter should be supplemented with relevant headings from the general template of the assessment of clinical data.

Comment on the number and type of BE studies. Are the conducted studies sufficient for the applied product with respect to the pharmaceutical form (immediate release, modified release, transdermal etc.)? State the reasons for submitting more than one bioequivalence trial. State the reasons for performing pharmacodynamic or additional therapeutic equivalence trials

If there is more than one report, each of them should be described as below

Pharmacokinetic studies

Presentation of bioequivalence studies. If more than one bioequivalence study has been submitted, headings should be copied to give a separate description and assessment of all studies

- Methods

Study design

Brief description of the study e.g.: design, investigator, study site, protocol number, study duration, bioanalysis facility, biostatistician and/or biostatistical institute, drug intake procedures (fasting state or with food), wash-out time, meals served fed/fasted condition, constituents of meal (in fed studies), multiple/single dose, applied dose, wash-out period, blinding, crossing-over, randomization, sampling schedule, analysed compound (parent and/or metabolites) and matrix (plasma, urine data).

Steady-state reached (multiple dosing).

Is there a statement on GCP? Study sites inspected? Date of protocol approval (i.e. date of notification to the competent authority) and Ethics approval should also be provided to ensure GCP.

Is the design acceptable, wash-out long enough, sampling period long enough, sampling scheme adequate to estimate PK parameters? Comment on drug intake procedures (is the drug normally recommended with food?). In case of multiple-dose study, has steady state been reached? In cases of use of metabolite data, urine excretion data etc. the acceptability of this approach needs to be discussed in detail. Is there a statement on GCP? Study sites inspected by the agency?

<Assessors Comment>:

< The study(ies) were complying with GCP, as claimed by the applicant >

Test and reference products

The assessment shall address if required data are given, if the test product is identical to the formulation intended to be marketed; detailed information of the reference product (name) strength, pharmaceutical form, MAH, date of authorisation in EU and the detailed information (such as MA batch number and country of origin) of the batches used in the studies need to be provided in tabular format.

The following information be included in the assessment report on the bioequivalence study and not only in the quality part of that assessment report: Actual strength vs. nominal strength of the test and reference products employed in the bioequivalence study, batch size of the test product employed in the bioequivalence study and commercial batch size.

<(INVENTED) NAME + strength> by < APPLICANT> (batch No. ..., exp. date ...) has been compared to <REFERENCE MEDICINAL PRODUCT + strength> (Batch No:, from the <COUNTRY> market, exp. date).

<Assessor's comment>:

<Invented name> < INN >

Population(s) studied

Description of number of subjects included in the study, number of subjects included in PK- and statistical analysis, drop-outs (reason why in detail), ethnicity, gender, age, health status, etcetera

The assessment should address if populations chosen is according to guidelines, inclusion/exclusion criteria, sample size calculation, ethnicity, gender, age, health status, etc. Protocol deviations/violations.

Analytical methods

Brief description of analytical methods used, with emphasis on the performance characteristics of assay validation and quality control. Provide information regarding where the bioanalysis was performed. In addition, it is essential to include the date of the start and finish of the bio-analytical phase to see if the long-term stability data of the pre-study validation is enough. Storage conditions of the samples should be stated.

Reasons for any reanalysis of samples and if the final value has been decided correctly according to the relevant SOP. Analytical report should be provided.

The assessment should address: Is the analytical method acceptable, validated (pre-study and within study), handling of samples adequate. Is there a statement on GLP compliance? Protocol deviations/violations/. GLP compliance.

Pharmacokinetic Variables

The assessment would have addressed if Pharmacokinetic variables were adequate. (Non-compartmental/compartmental, PK analysis software. Choice of primary and secondary variables)

<Assessor's comment:>

Statistical methods

Brief description statistical methods including prospectively defined acceptance criteria.

When relevant, describe the justification of widening of the acceptance criteria.

Log-transformation, ANOVA or non-parametric test, factors included in ANOVA model (e.g. treatment, sequence, id), statistical software that was applied.

The assessment should address if the statistics described were adequate, methods acceptable (transformations, parametric tests, handling of missing values, outliers, basis of bioequivalence. Protocol deviations/violations. Has any widening of the acceptance criteria been adequately justified?

<Assessor's comment:>

- Results

Table 1. Pharmacokinetic parameters (non-transformed values; arithmetic mean \pm SD, t_{max} median, range)

Treatment	AUC _{0-t} xg/ml/h	AUC _{0-∞} xg/ml/h	C _{max} xg/ml	t _{max} h	T _{1/2} h
Test					
Reference					
*Ratio (90% CI)					
CV (%)					
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity				
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours				
C _{max}	maximum plasma concentration				
T _{max}	time for maximum concentration				
T _{1/2}	half-life				

**In-transformed values*

For modified release products, both single dose and steady state studies are needed. In these cases the following table should be added, and should include the parameters AUC_{0-τ}, C_{max}, C_{min}, fluctuation index.

Table 2. Pharmacokinetic parameters in steady-state (non-transformed values; arithmetic mean \pm SD)

Treatment	AUC _{0-τ} xg/ml/h	C _{max} xg/ml	C _{min} xg/ml	PTF % %
Test				
Reference				
*Ratio (90% CI)				
CV (%)				
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity			
AUC _{0-τ}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours			
C _{max}	maximum plasma concentration			
C _{min}	minimum plasma concentration			
PTF %	fluctuation index			

The assessment should address whether bioequivalence was appropriately shown:

If applicable: food effect.

Period and sequence effects should be reported.

Provide information regarding size of extrapolated area. The extrapolated AUC should not higher than 20% in any subject (not only the mean extrapolation).

In the pharmacokinetic analysis is essential to indicate if pre-dose levels are detected. If t_{max} is observed in any subject in the first sample time, it means that the C_{max} has not be characterised adequately., If C_{max} is outside the validated range, the dilution of the samples needs to be validated.

The safety results should also be commented here.

<Assessor's comment:>

- Pharmacokinetic Conclusion

<Based on the presented bioequivalence study(ies) <(INVENTED) NAME> is considered bioequivalent with <REFERENCE PRODUCT>.

OR

<Due to the following reasons < **ELABORATE ON THE REASONS** > <(INVENTED) NAME> is not considered bioequivalent with <REFERENCE PRODUCT>. The applicant should address the unresolved issues raised in the List of Questions

If applicable;

<The results of study <STUDY NUMBER> with <XXmg> formulation <CAN/CAN NOT> be extrapolated to other strengths <XX mg>, according to conditions in Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98, section 5.4.>

Pharmacodynamic studies

If applicable, usually no new data required and given. Required, if bioequivalence cannot be shown by pharmacokinetic studies.

Additional data

Dissolutions in different pH maybe of importance in clinical point of view. Dissolution comparisons of products used in the BE studies. A demonstration of the discriminative power of the dissolution tests should be provided. A cross-reference to Module III should be added, if relevant. Additional data from therapeutic equivalence trials, as appropriate.

Post marketing experience

Consider any evaluation of the safety data submitted (if the product has already been on the market elsewhere outside EU). However this is rarely available; Note that this information relates to the medicinal product and **not** the active substance.)

The following case is more likely:

<No post-marketing data are available. The generic medicinal product has not been marketed in any country. >

Pharmacovigilance

According to Volume 9 – Pharmacovigilance 1.4.2.5.2, less frequent PSURs than customary for new medicinal products can be appropriate]. This will also be the subject of the PSUR worksharing concepts developed by a Joint EMEA- MRFG- PhVWP Working Group.

<Invented name> < INN >

Make reference to attributed PSUR cycle of the active substance. If there is a safety concern with the reference medicinal product and additional risk minimisation activities will be required with the generic, it may be appropriate to suggest a more frequent PSUR timetable. Since Updates to the EU-RMP are linked to the PSUR cycle this will enable an assessment of the efficacy of the risk minimisation activities at an appropriate time

Description of the Pharmacovigilance system

<The applicant has provided documents that set out a detailed description of the system of pharmacovigilance. A statement signed by the applicant and the qualified person for pharmacovigilance, indicating that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and the necessary means for the notification of any adverse reaction occurring either in the Community or in a third country has been provided. >

If the description of the pharmacovigilance system is considered to fulfil the pharmacovigilance requirements specified in the legislation the following sentence should be stated.

<The Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant fulfils the requirements and provides adequate evidence that the applicant has the services of a qualified person responsible for pharmacovigilance and has the necessary means for the notification of any adverse reaction suspected of occurring either in the Community or in a third country.>

Outstanding items to be resolved in the pharmacovigilance system description and implemented before the medicinal product is put on the market, should be listed as questions in the LoQ at day 120 and/or ultimately as FUMs in the final Opinion/CHMP AR.

If deficiencies have been identified with the description of the pharmacovigilance system, one of the following paragraphs should be stated depending upon the severity of the deficiencies. .

<The Rapporteur considers that the Pharmacovigilance system as described by the applicant has the following deficiencies:<list the deficiencies>

<Provided that the deficiencies are rectified prior to the applicant placing the medicinal product on the market, the CHMP may consider that the Pharmacovigilance system will fulfil the requirements. The applicant must ensure that the system of pharmacovigilance is in place and functioning before the product is placed on the market.>

Risk management plan

As per the guideline, an EU-RMP should be submitted with the application for a new marketing authorisation for a generic medicinal product where a safety concern requiring additional (ie not confined to the SPC, PL or labelling) risk minimisation activities has been identified with the reference medicinal product. It also needs to be submitted with an application involving a significant change in a marketing authorisation (e.g. new dosage form, new route of administration, new indication ...) unless it has been agreed with the Competent Authority that submission is not required. If an EU-RMP has not been submitted and in the opinion of the CHMP it is required, it should be requested.

Where, in the opinion of the CHMP, there are safety concerns requiring additional risk minimisation activities the safety concerns and the requirements for risk minimisation activities should be

<Invented name> < INN >

reflected here. This should include the impact of the safety concerns on the conditions for supply. These risk minimisation activities may be addressed to the MAH and/or to the Member States. The risk minimisation activities should be discussed here.

ASSESSOR'S OVERALL CONCLUSIONS ON THE CLINICAL PART

*Summarise the conclusions particularly relating to bioequivalence : - Accepted or Not.
State if a GCP inspection is requested.*

Comments on the SPC and Package Leaflet of the generic product

*State if the SPC of the generic product is identical to the reference product.
Normally it should be, but any differences should be mentioned here.
State whether the differences are justified or not.*

[New page]

III. PROPOSED LIST OF QUESTIONS

Also, state whether or not there is a need for a GCP, or GLP inspection. Where an inspection has already been requested this should be stated.

Non clinical aspects

Major objections

Other concerns

Clinical aspects

Major objections

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Clinical Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

Other concerns

Pharmacokinetics

Pharmacodynamics

Clinical Safety

Pharmacovigilance system

Risk Management plan

[New page]

*State if the SPC of the generic product is identical to the reference product.
Normally it should be, but any differences should be mentioned here.
State whether the differences are justified or not.*

IV PROPOSED LIST OF FOLLOW UP MEASURES

*If there are a small number of unresolved issues of no major concern, then an opinion should be taken at day 120 and the assessors should define a list of Follow up Measures to be resolved post-opinion. Please focus only on those issues which are necessary – delete all remaining issues which are just ‘nice to know’.
FUMs may be sub-grouped in different areas*

Follow-up measures:

Area¹	Description

1. Areas: Non-clinical, Clinical, Pharmacovigilance etc.

9. ARTICULOS PUBLICADOS

- Recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de género en los ensayos clínicos de fármacos en España. Autores: Elisa Chilet Rosellatal, M. Teresa Ruiz Cantero, Noa Laguna Goya y Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles y Grupo de trabajo para el estudio de la inclusión de Mujeres en los Ensayos Clínicos, y análisis de Género de los mismos. *MedClin (Barc)* 2010;135(3):130–134.
- Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios 2007. Autores: Noa Laguna Goya y Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 343-350.



Investigación clínica y bioética

Recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de género en los ensayos clínicos de fármacos en España

Recommendations for the study and evaluation of gender differences in clinical trials in Spain

Elisa Chilet Rosell^{a,b,*}, M. Teresa Ruiz Cantero^{a,b}, Noa Laguna-Goya^c, Fernando De Andrés Rodríguez-Trelles^d y Grupo de trabajo para el estudio de la inclusión de Mujeres en los Ensayos Clínicos, y análisis de Género de los mismos

^a Grupo de Investigación de Salud Pública, Universidad de Alicante, Alicante, España

^b CIBERESP, Madrid, España

^c División de Farmacología y Evaluación Clínica, Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España

^d Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 8 de febrero de 2010

Aceptado el 11 de marzo de 2010

On-line el 13 de mayo de 2010

Introducción

Pese a las reconocidas diferencias fisiológicas entre ambos sexos, las mujeres han sido subrepresentadas en los ensayos clínicos (EC)¹. Desde principios de los 90 se debate en las revistas científicas sobre el sesgo de género en la atención sanitaria y la falta de representación de las mujeres en la investigación clínica².

En 1993, la FDA reconoce la importancia de la participación de las mujeres en los EC y publica una guía de acción para el estudio y evaluación de las diferencias según sexo en los EC³. Pero, la influencia de las políticas de género en los EC de nuevos fármacos sigue limitada^{4–14}.

La posición de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) difiere de las agencias de EE.UU. La directriz «Gender considerations in the Conduct of Clinical Trial» concluye que el porcentaje de mujeres en la población de estudio generalmente representa al esperado en la población diana; y que los resultados de una revisión de las directrices International Conference on Harmonization (ICH) existentes y de los trabajos de campo realizados en las regiones International Conference on Harmonization (ICH), más los provenientes de su experiencia en la materia, son contrarios a la necesidad de una guía ICH específica sobre mujeres como población especial en los EC¹⁵.

La Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres en España modificó la Ley 14/1986, General de Sanidad, en el tratamiento de los datos contenidos en registros, encuestas, estadísticas u otros sistemas de información médica para permitir el análisis de género incluyendo, siempre que sea posible, su desagregación por sexo.

Para contribuir a incorporar la perspectiva de género en la agenda de investigación clínica en España, y en concreto en los EC, se vienen realizando investigaciones sobre la aplicación en los EC de ciertos fármacos como los antirretrovirales⁴ y los antiinflamatorios^{5,6}, de las recomendaciones de la guía de acción de la FDA. A partir de cuyos hallazgos y junto con los de otros autores^{7–14} y un grupo de informantes clave de los diferentes ámbitos de la farmacología y la investigación clínica se ha redactado el presente documento de consenso y establecido una serie de pasos a seguir para la inclusión de las mujeres en los EC y el análisis estratificado por sexo de sus hallazgos, lo cual podría ser considerado como requisitos mínimos para la validez científica y capacidad inferencial poblacional de los resultados de los EC que forman parte del plan de desarrollo de un nuevo fármaco.

Metodología

Para elaborar el documento consenso se utilizó la técnica de informadores clave pertenecientes a diferentes ámbitos del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elisa.chilet@ua.es (E. Chilet Rosell).

ORIGINAL BREVE**PARTICIPACION DE LAS MUJERES EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS
SEGÚN LOS INFORMES DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS. 2007****Noa Laguna Goya (1) y Fernando de Andrés Rodríguez-Trelles (2)**

(1) División de Farmacología y Evaluación Clínica. Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.

(2) Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

RESUMEN

Fundamento: la información sobre la participación de hombres y mujeres en los ensayos clínicos que afectan a la población general no parece estar aún suficientemente extendida en el ámbito de la comunidad científica. El objetivo del estudio ha sido la valoración aproximativa de la situación en España acerca del tratamiento de los datos de los ensayos clínicos en el momento de publicación de la Ley de Igualdad.

Métodos: Se revisaron los apartados de diseño, población de estudio, datos demográficos y características básicas de los sujetos participantes, resultados y conclusiones del ensayo en los resúmenes de los informes finales de los ensayos clínicos recibidos durante el primer cuatrimestre de 2007 en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Resultados: De los 25 documentos analizados 5 desagregan datos por edad y sexo, 13 no aportan ningún dato desagregado por sexo ni ninguna conclusión, 3 tampoco expresan los resultados desagregados por sexo pero sí describen por esta variable los acontecimientos adversos graves, y en 4 no se encuentran ni resultados ni conclusiones.

Conclusiones: Sólo el 20% de los resúmenes revisados proporciona datos desagregados por sexo. Esto podría deberse a que no se haya hecho o que no se le haya dado la suficiente importancia como para incluirlo en el resumen, lo que tampoco es satisfactorio. Un estudio más amplio es difícil dada la calidad actual de los resúmenes de los informes finales de ensayos, que es el único documento obligatorio remitir a la AEMPS una vez concluido el ensayo.

Palabras clave: Ensayo clínico. Mujeres. Sesgo de Género.

Correspondencia:
Noa Laguna Goya
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
Parque Empresarial Las Mercedes, Edificio 8
C/ Campezo 1
28022 Madrid
Correo electrónico: nlaguna@agemed.es

ABSTRACT**Women Participation in Clinical Trials.
A Preliminary Study in the Files of the
Spanish Agency for Medicinal Products
and Medical Devices**

Background: The evaluation of the gender bias in clinical trials is not unanimous. The aim of this study has been the assessment of the current situation in Spain regarding the manipulation of data from clinical trials at the publication of the Law of Equality.

Methods: We have examined the study design, sample population, demographic data and baseline clinical characteristics of participants, results and conclusions of the trial in the summaries of the final reports of clinical trials received in the first four months of 2007 in the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Results: From twenty-five documents analysed, in their results and conclusions: Five subdivide data sets by age and gender, thirteen do not subdivide data by gender nor do they provide a conclusion, three do not subdivide results neither but do describe severe side effect by gender and four others provide no results or conclusions.

Conclusions: Only twenty percent of the reviewed summaries provide data subdivided by gender. This could be due to the fact that it has not been made or that it was not given enough importance to include it in the summary, neither of which is satisfactory. A more detailed study is difficult due to the current quality of the summaries provided of the final reports of the clinical trials, which is the only document that is mandatory to send to the AEMPS once the trial has concluded. We expect that with the publication of the new Law of Equality this situation will improve, given the growing evidence of the relevance of the subdivision by gender.

Key words: Clinical trial. Women. Gender bias.