

BILAG II

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE OG
ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGGSSEDDEL FREMLAGT AF EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Priligy og relaterede navne (se bilag I)

Priligy er en farmakologisk behandling, som er godkendt til mænd med præmatur ejakulation (PE). Den har fået markedsføringstilladelse i 25 lande verden over, herunder 7 lande i EU, som var en del af en decentral procedure med Sverige som referencemedlemsstat. Landene i den første bølge var Østrig, Tyskland, Spanien, Finland, Italien og Portugal. Den godkendte indikation i EU er behandling af PE hos mænd på mellem 18 og 64 år.

Efterfølgende indsendte Janssen Cilag en ansøgning om gensidig anerkendelse af Priligy 30 mg og 60 mg filmovertrukne tabletter i følgende medlemsstater: Belgien, Bulgarien, Cypern, Den Tjekkiske Republik, Danmark, Estland, Grækenland, Frankrig, Ungarn, Irland, Island, Litauen, Luxembourg, Letland, Malta, Nederlandene, Norge, Polen, Rumænien, Slovenien, Slovakiet og Det Forenede Kongerige.

Det aktive stof i Priligy er dapoxetinhydroklorid, som tilhører stofgruppen selektive serotonin-reuptake-inhibitorer (SSRI'er), der oprindeligt blev udviklet som en potentiel behandling af smerter, svær overvægt og depression. Efter rapporter om forsinket ejakulation hos patienter, som tog dapoxetin for svær depression, og ud fra stoffets profil med hurtigt indtrædende virkning og hurtig elimination, blev det senere udviklet som behovsbehandling (p.n.) af PE.

I de fase III-undersøgelser, som blev udført, blev der observeret en dosisrespons med hensyn til virkning (≥ 12 % flere patienter med respons på 30 mg sammenlignet med placebo og yderligere 5-10 % patienter med respons på 60 mg sammenlignet med 30 mg) samt sikkerhed (0,05, 0,06 og 0,23 % tilfælde af synkope med bevidsthedstab for henholdsvis placebo, 30 mg og 60 mg).

Under den gensidige anerkendelsesprocedure var nogle medlemsstater af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for dosen på 60 mg ikke var positivt. I betragtning af at PE ikke er en livstruende sygdom, blev den øgede fordel ved 60 mg sammenlignet med 30 mg (5-10 % flere patienter med respons) vurderet som værende for beskeden til at opveje den potentielt øgede risiko for alvorlige tilfælde af synkope. Da man ikke kunne nå til enighed, blev sagen efterfølgende indbragt for CHMP.

- **Aspekter vedrørende virkningen**

Virkning og sikkerhed blev dokumenteret i fire fase III-undersøgelser af 12-24 ugers varighed, hvor dapoxetin 30 mg p.n. og 60 mg p.n. blev sammenlignet med placebo. Der blev også gennemført en undersøgelse af 9 ugers varighed for at evaluere seponeringssymptomerne af dapoxetin 60 mg p.n. og 60 mg q.d. (en gang dagligt) samt en ublind 9-måneders forlængelsesundersøgelse (se resumé i tabellen nedenfor). De vigtigste effektmål var intravaginal ejakulationslatenstid (IELT) og procent af responderende patienter baseret på kontrol over ejakulation og negativ følelsesmæssig påvirkning (mindst en stigning på 2 kategorier i kontrol over ejakulation og mindst et fald på 1 kategori i negativ følelsesmæssig påvirkning).

Undersøgelse	Design og dosering	Antal forsøgspersoner
R096769- PRE-3001	Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, 24-ugers undersøgelse til evaluering af dapoxetin 30 mg og 60 mg p.n..	Placebo: 385 Dapoxetin 30 mg: 388 Dapoxetin 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, 12-ugers undersøgelse til evaluering af dapoxetin 30 mg og 60 mg p.n..	Placebo: 357 Dapoxetin 30 mg: 354 Dapoxetin 60 mg: 356
C-2002-012	Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, 12-ugers undersøgelse til evaluering af dapoxetin 30 mg og 60 mg p.n..	Placebo: 440 Dapoxetin 30 mg: 429 Dapoxetin 60 mg: 425
C-2002-013	Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, 12-ugers undersøgelse til evaluering af dapoxetin 30 mg og 60 mg p.n..	Placebo: 430 Dapoxetin 30 mg: 445 Dapoxetin 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, 9-ugers undersøgelse til evaluering af dapoxetin 60 mg p.n. og 60 mg q.d.	Placebo: 245 Dapoxetin 60 mg p.n.: 491 Dapoxetin 60 mg q.d.: 502
C-2002-014	Multicenter-, ublindet, 9-måneders forlængelsesundersøgelse (med forsøgspersoner fra undersøgelse C-2002-012 og C-2002-013)	Dapoxetin 60 mg: 1774 Dosisreduktion til 30 mg: 194

De medlemsstater, som gjorde indsigelse, bemærkede, at dosen på 60 mg kun giver en lille klinisk fordel i forhold til dosen på 30 mg, og bad indehaveren af markedsføringstilladelsen om at begrunde, hvorfor stigningen i respons for 60 mg er statistisk signifikant og klinisk betydningsfuld. Data indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen er anført nedenfor.

I fase III-undersøgelsen blev den gavnlige virkning af behandlingen målt hos forsøgspersoner, som opfyldte det på forhånd specificerede sammensatte effektmål, der kræver fuld funktionel virkning (dvs. forbedret kontrol over ejakulation) og følelsesmæssig virkning (dvs. mindre negativ følelsesmæssig påvirkning) i forhold til ejakulationslatens. Den gennemsnitlige middelværdi for IELT ved undersøgelsens afslutning for patienter med respons i undersøgelse R096769-PRE-3001 og R096769-PRE-3003 nærmede sig 6 minutter sammenlignet med ca. 1 minut ved baseline, uanset behandlingsgruppe (forsøgspersonerne fik tilfældigt tildelt behandling med fast dosis, enten dapoxetin 30 mg eller 60 mg).

For dette sammensatte effektmål viste analysen af det puljede datasæt, at procentdelen af forsøgspersoner, som responderede i gruppen med dapoxetin 60 mg, var 40,2 % versus 30,8 % i gruppen med 30 mg og 18,1 % hos dem, som fik placebo, ved uge 9-12. Den placebosubtraherede procentvise forskel var 22,1 % med dapoxetin 60 mg og 12,8 % med dapoxetin 30 mg.

I analysen af de puljede data for CGIC (Clinical Global Impression of Change) PRO-målet (patientrapporteret udfald) var procentdelen af forsøgspersoner, som rapporterede de to højeste CGIC-scorer "bedre" eller "meget bedre" 39,0 % i gruppen med dapoxetin 60 mg, 30,7 % i

gruppen med dapoxetin 30 mg og 14,8 % i placebogruppen ved uge 12. For alle forsøgspersoner med forbedring af PE-tilstanden (dvs. en CGIC-score på mindst "lidt bedre") var procentdelen af forsøgspersoner, som rapporterede en forbedring ved uge 9-12, 71,7 % for dapoxetin 60 mg, 62,1 % for dapoxetin 30 mg og 36,0 % i placebogruppen. Den tilsvarende placebosubtraherede forskel var 35,6 % med dapoxetin 60 mg og 26,0 % med dapoxetin 30 mg.

De 4 PRO-mål afspejlede manglende evne til at kontrollere ejakulation, negativ følelsesmæssig påvirkning vedrørende timing af ejakulationen, tilfredshed med samleje og problemer i forholdet. Fordelingen af svarene på disse PRO-mål hos mænd, som opfyldte det sammensatte effektmål, blev sammenlignet med fordelingen hos mænd uden PE, som deltog i EU-observationsundersøgelsen (R096769-PRE-3004).

Blandt patienter med respons på behandling (dvs. forsøgspersoner, som rapporterede mindst en stigning på to kategorier i kontrol over ejakulation og et fald på mindst en kategori i negativ følelsesmæssig påvirkning) i undersøgelse R096769-PRE-3001 vedrørende:

- kontrol over ejakulation, rapporterede 98,9 % af patienter med respons "meget dårlig" eller "dårlig" kontrol ved baseline, men 67,4 % rapporterede "god" eller "meget god" kontrol ved undersøgelsens afslutning, sammenlignet med 78,4 % af mænd uden PE, som rapporterede "god" eller "meget god" kontrol i EU-observationsundersøgelsen (R096769-PRE-3004)
- negativ følelsesmæssig påvirkning, rapporterede 77,9 % af patienter med respons "ekstrem" eller "ret meget" negativ følelsesmæssig påvirkning ved baseline, men 80,1 % rapporterede "slet ingen" eller "lidt" negativ følelsesmæssig påvirkning ved undersøgelsens afslutning, sammenlignet med 91,9 % af mænd uden PE, som rapporterede "slet ingen" eller "lidt" negativ følelsesmæssig påvirkning i EU-observationsundersøgelsen (R096769-PRE-3004)
- tilfredshed med samleje, rapporterede 64,4 % af patienter med respons "meget dårlig" eller "dårlig" tilfredshed ved baseline, men 71,9 % rapporterede "god" eller "meget god" tilfredshed ved undersøgelsens afslutning, sammenlignet med 91,6 % af mænd uden PE, som rapporterede "god" eller "meget god" tilfredshed i EU-observationsundersøgelsen (R096769-PRE-3004);
- problemer i forholdet, rapporterede 33,7 % af patienter med respons "ekstreme" eller "ret mange" problemer i forhold ved baseline, men 79,1 % rapporterede "slet ingen" eller "få" problemer i forholdet ved undersøgelsens afslutning, sammenlignet med 98,4 % af mænd uden PE, som rapporterede "slet ingen" eller "få" problemer i forholdet i EU-observationsundersøgelsen (R096769-PRE-3004)

Fase III-undersøgelsen blev oprindeligt designet til at sammenligne virkningen af dapoxetin 30 og 60 mg med placebo og ikke med hinanden (dvs. 30 mg kontra 60 mg). Derfor gennemførte indehaveren af markedsføringstilladelsen eksploratoriske undersøgelser for at sammenligne virkningen af dapoxetin 60 mg med dapoxetin 30 mg.

Ved uge 24 i EU-undersøgelsen af virkning og sikkerhed (R096769-PRE-3001) kan den statistiske signifikans af virkningen for dapoxetin 60 mg sammenlignet med dapoxetin 30 mg for de væsentlige virkningsparametre med gennemsnitlig median IELT, det sammensatte effektmål og de forsøgspersonvurderede CGIC-måltærskler på mindst "bedre" og mindst "lidt bedre" ses i tabel 1.

Tabel 1: Dapoxetin 30 mg sammenlignet med 60 mg, Behandlingssammenligninger: R096769-PRE-3001, Resumé af effektmål (TRT WK 24)

(Dapoxetin - SCE: ITT Analysesæt)

Table 1: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons: R096769-PRE-3001 Summary at Endpoint (TRT WK 24)
(Dapoxetine - SCE: ITT Analysis Set)

	Diff-30mg-vs-60mg	---95%-CI---	P-value
Mean Average IELT (Minutes)	0.4	-0.12, 1	0.1226
Median Average IELT (Minutes)	0.43	0.17, 0.69	0.0010
Composite Endpoint (C2D1) (%)	11.8	5.01, 18.52	0.0011
CGIC at Least Slightly Better (%)	14.8	7.86, 21.7	<0.0001
CGIC at Least Better (%)	8.6	1.58, 15.55	0.0253

C2D1=Control +2/Distress -1; CGIC=Clinical Global Impression of Change; CI=confidence interval; Diff=difference; IELT=intravaginal ejaculatory latency time; ITT=intent-to-treat; SCE=Summary of Clinical Efficacy; TRT WK=treatment week

I analyserne af de puljede fase III-undersøgelsesdata kan den statistiske signifikans af virkningen for dapoxetin 60 mg sammenlignet med dapoxetin 30 mg for de væsentlige virkningsparametre med gennemsnitlig middelværdi af IELT og begge forsøgspersonvurderede CGIC-måltærskler på mindst "bedre" og mindst "lidt bedre" ses i tabel 2.

Tabel 2: Dapoxetin 30 mg sammenlignet med 60 mg, Behandlingssammenligninger: Puljede fase 3-undersøgelser af effektmål (TRT WK 12)

(Dapoxetin - SCE: ITT Analysesæt)

Table 2: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons: Pooled Phase 3 Studies at Endpoint (TRT WK12)
(Dapoxetine - SCE: ITT Analysis Set)

	Diff-30mg-vs-60mg	---95%-CI---	P-value
Mean Average IELT (Minutes)	0.5	0.24, 0.72	<0.0001
Median Average IELT (Minutes)	0.28	0.16, 0.40	<0.0001
Composite Endpoint (C2D1) (%)	4.7	-0.22, 9.71	0.0676
CGIC at Least Slightly Better (%)	9.4	5.97, 12.74	<0.0001
CGIC at Least Better (%)	7.6	4.17, 11.01	<0.0001

C2D1=Control +2/Distress -1; CGIC=Clinical Global Impression of Change; CI=confidence interval; Diff=difference; IELT=intravaginal ejaculatory latency time; ITT=intent-to-treat; SCE=Summary of Clinical Efficacy; TRT WK=treatment week

Studies pooled: C-2002-012 C-2002-013 PRE-3001 and PRE-3003

Selvom det ikke var hensigten med fase III-undersøgelserne at påvise en statistisk signifikant forskel mellem dosen på 30 mg og 60 mg, blev der observeret en dosisrespons i alle undersøgelser for alle effektmål.

Da IELT-dataene ikke forventes at være normalfordelt, er den geometriske middelværdi af IELT foreslået som en mere passende opsummerende statistisk værdi end middel-IELT. I analysen af logtransformerede data var den geometriske gennemsnitlige middelværdi af IELT ved uge 24 i undersøgelse R096769-PRE-3001 2,3 minutter for dapoxetin 60 mg og 1,8 minutter for dapoxetin 30 mg ($p < 0,001$) (tabel 3). Tilsvarende resultater for den geometriske gennemsnitlige middelværdi af IELT ved uge 12 sås i hver fase III-undersøgelse, hvor IELT blev målt.

Tabel 3: Dapoxetin 30 mg versus 60 mg, Behandlingssammenligning i geometriske gennemsnitssestimater af effektmål (LPOCF)
(Dapoxetin - SCE: Intent-to-Treat-analysesæt)

Table 3: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons in Geometric Mean Estimates at Endpoint (LPOCF)
(Dapoxetine - SCE: Intent-to-Treat Analysis Set)

----- Baseline Values -----				----- Pairwise Comparisons -----							
Treatment-Group		N	Geometric Mean (SD)	Reference Group	N	LS Geometric Mean (SE)	Comparison-Group	N	LS Geometric Mean (SE)	LS Geometric Mean Ratio (95%CI)	P-value
Week 12 LPOCF											
C-2002-012	DPX 30 MG	388	0.8 (1.95)	DPX 30 MG	390	1.9 (1.04)	DPX 60 MG	364	2.1 (1.04)	1.1 (1.01, 1.26)	0.0309
	DPX 60 MG	362	0.8 (1.92)								
C-2002-013	DPX 30 MG	410	0.8 (1.97)	DPX 30 MG	411	1.8 (1.04)	DPX 60 MG	398	2.3 (1.05)	1.3 (1.12, 1.4)	<0.0001
	DPX 60 MG	397	0.8 (1.95)								
PRE-3001	DPX 30 MG	359	0.7 (2.16)	DPX 30 MG	359	1.9 (1.05)	DPX 60 MG	354	2.2 (1.05)	1.2 (1.05, 1.36)	0.0056
	DPX 60 MG	352	0.7 (2.29)								
PRE-3003	DPX 30 MG	332	1 (1.77)	DPX 30 MG	331	2.5 (1.05)	DPX 60 MG	329	2.9 (1.05)	1.2 (1.04, 1.3)	0.0106
	DPX 60 MG	330	0.9 (1.93)								
Pooled	DPX 30 MG	1489	0.8 (1.98)	DPX 30 MG	1491	2 (1.02)	DPX 60 MG	1445	2.4 (1.02)	1.2 (1.12, 1.26)	<0.0001
	DPX 60 MG	1441	0.8 (2.04)								
Week 24 LPOCF											
PRE-3001	DPX 30 MG	359	0.7 (2.16)	DPX 30 MG	357	1.8 (1.05)	DPX 60 MG	353	2.3 (1.05)	1.3 (1.14, 1.48)	<0.0001
	DPX 60 MG	352	0.7 (2.29)								

CI=confidence interval; DPX=dapoxetine; LPOCF=last postbaseline observation carried forward; LS=least squares; N=number; SCE=Summary of Clinical Efficacy; SD=standard deviation; SE=standard error

Note: Only the positive Average intravaginal ejaculatory latency time (IELT) values can be used for the log-transformed Average IELT data.

Note: Analysis results based on the analysis of covariance (ANCOVA) model on log-transformed Average IELT data with the factors: treatment group, pooled center (or study), baseline Average IELT strata, and log-transformed baseline Average IELT as a covariate.

t_chmp_table231_t1.rtf generated by t_chmp_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Sensitivitetsanalyser: Der blev udført sensitivitetsundersøgelser for de vigtigste virkningsvariabler, som hver især repræsenterer mere konservative antagelser end de oprindeligt planlagte analyser, der inkluderede intent-to-treat-populationen (ITT) med LPOCF ("last postbaseline observation carried forward"). Alle analyser for alle effektmål bekræftede behandlingsfordelen ved dapoxetin, når forsøgspersoner, som trådte ud af undersøgelsen før tid, ikke havde nogen postbaselinedata eller ikke havde nogen postbaselinedata ved uge 9-12, blev betragtet som ikke-responderende. Disse analyser forudsætter, at alle forsøgspersoner med manglende data, uanset årsag til udtræden, ikke oplevede nogen gavnlig virkning af behandling med dapoxetin.

På grundlag af de tilgængelige data konkluderede CHMP, at patienter, som fik Priligy 30 mg og 60 mg, viste statistisk signifikant respons i forhold til patienter, som fik placebo.

Der blev givet udtryk for betænkeligheder med hensyn til den yderligere gavnlige virkning af styrken 60 mg sammenlignet med styrken 30 mg.

Den vigtigste undersøgelse for den europæiske målpopulation (R096769-PRE-3001) kunne ikke påvise statistisk signifikans for det primære effektmål (gennemsnitlig middelværdi for IELT) i sammenligningen mellem doserne 30 og 60 mg. Medianen og den geometriske middelværdi er imidlertid mere passende mål for central tendens for IELT, og for disse effektmål blev der opnået meget signifikante forskelle mellem 30 og 60 mg. Endnu vigtigere er det, at der var statistisk signifikant flere responderende over for 60 mg i forskellige responsanalyser, herunder primære responsanalyser.

I de puljede analyser af alle fase III-undersøgelser blev der observeret signifikante forskelle til fordel for doser på 60 mg i forhold til 30 mg for den gennemsnitlige middelværdi for IELT og to ud af tre PRO-mål, dvs. sammensat effektmål (C2D1) og CGIC mindst "lidt bedre". Denne forskel blev ikke noteret for gennemsnitlig middelværdi for IELT.

Selvom der ikke blev observeret et statistisk signifikant resultat i alle analyser, må det dog konkluderes, at der er påvist en statistisk signifikant forskel mellem 30 og 60 mg.

Det kan også konkluderes, at op til 10 % flere patienter responderer på 60 mg sammenlignet med 30 mg.

Det blev konkluderet, at Priligy 30 mg viser større virkning end placebo. For styrken 60 mg observeres der en mere eller mindre udtalt dosisrespons i alle analyser. Der er påvist en statistisk signifikant forskel i virkning til fordel for 60 mg sammenlignet med 30 mg. I gennemsnit synes virkningerne beskedne. Men i forskellige responsanalyser er der et konsistent mønster med ≥ 12 % flere patienter med respons på 30 mg sammenlignet med placebo og yderligere 5-10 % flere patienter med respons på 60 mg. Det anerkendes, at disse resultater er konservative estimater indhentet med metoden BOCF (Baseline Observation Carried Forward) til beregning af manglende værdier, dvs. forsøgspersoner, som udtræder af undersøgelsen før afslutningen, tælles som ikke-responderende.

- **Sikkerhedsaspekter**

De medlemsstater, som gjorde indsigelse, påpegede, at stigningen i respons for styrken 60 mg sammenlignet med styrken 30 mg i de kliniske undersøgelser modvirkes af den dosisrelaterede stigning i bivirkninger, især forekomst af synkope associeret med bevidsthedstab, bradykardi og asystoli.

De fleste uønskede hændelser, som blev rapporteret i de kliniske fase III-undersøgelser (herunder kvalme, diarré, svimmelhed, hovedpine, søvnløshed og træthed, som er typiske for lægemidler af typen SSRI), var generelt akutte symptomatiske hændelser, som typisk var selvbegrænsende, milde eller moderate, af kort varighed og tidsmæssigt relateret til indtagelse af lægemidlet.

Af de hyppigst rapporterede dosisafhængige uønskede hændelser blev mere end halvdelen rapporteret inden for de første 4 uger af den dobbeltblindede behandlingsperiode i fase III-undersøgelserne og så tidligt som første dosis, og de viste sig og forsvandt inden for en forventet tidsramme omkring tidspunktet for dapoxetins forventede C_{max} (tabel 4).

Tabel 4: Behandlingsrelaterede uønskede hændelser ($\geq 2\%$) med indtræden dage inden for 4 uger på undersøgelsen i placebokontrollerede fase III-undersøgelser (dapoxetin SCS: Intent-to-Treat-analysesæt)

System Organ Class Preferred Term	PLACEBO (N=1857) n (%) ^a	DPX 30 MG PRN (N=1616) n (%) ^a	DPX 60 MG PRN (N=2106) n (%) ^a	DPX 60 MG QD (N=502) n (%) ^a	Total DPX (N=4224) n (%) ^a
Total number of subjects with adverse events	342 (18.4)	487 (30.1)	987 (46.9)	276 (55.0)	1750 (41.4)
Gastrointestinal disorders	70 (3.8)	205 (12.7)	541 (25.7)	124 (24.7)	870 (20.6)
Nausea	21 (1.1)	130 (8.0)	371 (17.6)	72 (14.3)	573 (13.6)
Diarrhoea	16 (0.9)	40 (2.5)	104 (4.9)	32 (6.4)	176 (4.2)
Dry mouth	7 (0.4)	16 (1.0)	45 (2.1)	12 (2.4)	73 (1.7)
Nervous system disorders	95 (5.1)	178 (11.0)	391 (18.6)	99 (19.7)	668 (15.8)
Dizziness	28 (1.5)	69 (4.3)	188 (8.9)	55 (11.0)	312 (7.4)
Headache	45 (2.4)	58 (3.6)	124 (5.9)	32 (6.4)	214 (5.1)
Somnolence	7 (0.4)	39 (2.4)	76 (3.6)	13 (2.6)	128 (3.0)
Psychiatric disorders	31 (1.7)	54 (3.3)	144 (6.8)	56 (11.2)	254 (6.0)
Insomnia	11 (0.6)	20 (1.2)	55 (2.6)	25 (5.0)	100 (2.4)
General disorders and administration site conditions	26 (1.4)	51 (3.2)	102 (4.8)	48 (9.6)	201 (4.8)
Fatigue	13 (0.7)	21 (1.3)	56 (2.7)	29 (5.8)	106 (2.5)
Vascular disorders	21 (1.1)	21 (1.3)	58 (2.8)	36 (7.2)	115 (2.7)
Orthostatic hypotension	10 (0.5)	6 (0.4)	23 (1.1)	24 (4.8)	53 (1.3)

DPX=dapoxetine; N/n=number; PRN=as needed; QD=daily; SCS=Summary of Clinical Safety
^a Incidence is based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.
 Studies included: C-2002-012, C-2002-013, R096769-PRE-3001, -PRE-3002, and -PRE-3003.
 t_dae49_t1.rtf generated by t_dae49.sas.
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Af de 6.081 forsøgspersoner, som tilfældigt fik tildelt behandling i fase III-undersøgelserne, rapporterede 41 forsøgspersoner alvorlige uønskede hændelser (25 forsøgspersoner blev behandlet med dapoxetin, 16 forsøgspersoner fik placebo). For disse alvorlige uønskede hændelser blev der ikke observeret nogen ubalance mellem doserne 30 mg og 60 mg dapoxetin i forhold til placebo: placebo, 0,9 %, dapoxetin 30 mg p.n., 0,6 % og dapoxetin 60 mg p.n., 0,5 %).

Der var ingen SSRI-relaterede uønskede hændelser i forbindelse med dapoxetinbehandling, når den blev evalueret med specifikke instrumenter i undersøgelser, som vurderede behandling med dapoxetin 60 mg p.n. og 60 mg q.d. i op til henholdsvis 24 og 9 uger. Disse omfatter mange af de betænkeligheder ved sikkerheden af markedsførte antidepressive SSRI'er, f.eks.

behandlingsrelateret selvmordstrang, klinisk vigtige humørrelaterede uønskede hændelser (herunder depression og angst), akatysi, SSRI-seponeringssyndrom og uønskede hændelser i forbindelse med seksuel funktion, som blev målt med bredt accepterede og validerede vurderingsskalaer, herunder Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) og Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (humør), Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) (angst), Barnes Akathisia Scale (BARS) (akatysi), seponeringsrelaterede tegn og symptomer (DESS) (abstinenssyndrom) og International Index of Erectile Function (IIEF) (virkninger på seksuel funktion) og metoder (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment [C-CASA] for selvmordstrang).

Synkope

Under fase III-undersøgelserne af dapoxetin påviste Holter-monitorering bradykardi og asystoli (herunder 1 tilfælde af 28 sekunders asystoli) relateret til forekomsten af synkope. Disse fund tyder på, at synkope i forbindelse med administration af dapoxetin er af vasovagal type. Vasovagal synkope repræsenterer et forbigående, selvbegrænsende bevidsthedstab, hvorfra patienten efterfølgende vågner spontant, helt og normalt hurtigt uden rapporterede relaterede skader. Typiske synkopeepisoder er korte og varer normalt ikke mere end 20 sekunder. Af de uønskede

hændelser, som blev kodet med MedDRA's foretrukne termer "synkope" eller "synkope vasovagal" (dvs. tilfælde af interesse), og som blev rapporteret i det kliniske udviklingsprogram med dapoxetin, bar 7 forsøgspersoner en Holter-monitor på tidspunktet for synkopehændelsen. Der blev ikke observeret ventrikulær takykardi (VT) eller andre alvorlige dysrytmier hos nogen af disse 7 forsøgspersoner under hændelserne.

Der blev observeret i alt 30 synkopetilfælde (tilfælde af interesse) under de kliniske undersøgelser. Halvdelen af dem blev betragtet som medicinsk bekræftede (bedømt som synkope).

Alle tilfælde af synkope, som blev observeret i det kliniske fase III-udviklingsprogram, og som er resumeret i ansøgningen om markedsføringstilladelse, forekom før implementering af aktiviteter med henblik på at minimere forekomsten af synkope, herunder administration af patientinstruktioner og udelukkelse af ortostatisk manøvrer fra forsøgsdesignene, hvilket tyder på, at synkope kan styres ved instruktion/undervisning af patient og læge. Efter at sponsor implementerede foranstaltninger til minimering af risikoen i løbet af de to dengang igangværende fase III-undersøgelser (R096769-PRE-3001 og R096769-PRE-3003), blev der ikke rapporteret flere episoder med synkope i de pågældende undersøgelser. Nogle af de krævede procedurer i det kliniske udviklingsprogram for dapoxetin (f.eks. venepunktur og ortostatisk udfordring), som kan have bidraget til forekomsten af synkope, forventes ikke i almindelig klinisk praksis. Det blev også bemærket, at fase III-undersøgelserne benyttede et design med fast dosis, hvor forsøgspersoner, som tilfældigt fik tildelt behandling med dapoxetin 60 mg, startede på en dosis på 60 mg i stedet for 30 mg, som anbefales i produktresuméet (SmPC). Derfor oplevede forsøgspersoner, som blev indrullet i fase III-undersøgelserne, til forskel fra forholdene efter godkendelse, hvor alle patienter indleder behandlingen med en dosis på 30 mg dapoxetin, ikke virkningen af den lavere dosis først med mulighed for kun at øge til den højere dosis, hvis den lavere dosis er veltolereret. Hensigten med dosistitreringsanbefalingen i produktresuméet er at mildne risikoen for de patienter, som udsættes for 60 mg dapoxetin, og dermed mindske muligheden for, at en patient kan opleve mere alvorlige uønskede hændelser, herunder synkope, i almindelig klinisk praksis.

Forekomst af synkope efter godkendelse

Dokumentation for Priligys sikkerhedsprofil i klinisk praksis fås fra 2 komplementære datakilder, herunder

- spontant rapporterede uønskede hændelser resumeret i 5 periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR) fra 17. december 2008 til 17. juni 2011, og
- data fra en stor sikkerhedsovervågningsundersøgelse (R096769-PRE-4001) efter markedsføring.

Der blev rapporteret ni hændelser med synkope efter godkendelse. Fire af disse hændelser var relateret til dosen på 30 mg, og de øvrige fem var relateret til dosen på 60 mg. De er alle inkluderet i de 5 ovennævnte PSUR'er. Fem af disse hændelser var medicinsk bekræftet, og fire var ubekræftede. Disse hændelser var forbigående og forsvandt spontant uden nogen rapporter om skader eller langvarige følgevirkninger. De 9 hændelser forekom ved en estimeret eksponering på mellem 1.967.483 og 3.934.965 behandlingsforløb, hvilket skønnes at repræsentere 850.000 patienter, som blev eksponeret fra det tidspunkt, hvor Priligy blev kommercielt tilgængeligt, og indtil 17. juni 2011. Der har ikke været nogen spontane indberetninger om synkope i forbindelse med administration af Priligy siden februar 2011.

I sikkerhedsovervågningsundersøgelsen (R096769-PRE-4001) efter markedsføring er 4.002 patienter blevet behandlet med Priligy, og 1.696 patienter er blevet behandlet med en alternativ behandling (669 af disse blev behandlet med perorale midler) for PE pr. dataskæringsdatoen 30. juni 2011, hvilket repræsenterer data, som er indsamlet over ca. 24 måneder efter myndighedsgodkendelse via den decentrale procedure (DCP). Data fra denne undersøgelse

underbygger, at de fleste patienter starter med en dapoxetindosis på 30 mg som anbefalet i produktresuméet. Alvorsgraden af de uønskede hændelser er generelt rapporteret som mild eller måske moderat, hvilket har resulteret i begrænset udtræden af forsøgspersoner fra undersøgelsen.

17 patienter i undersøgelsen har rapporteret en alvorlig uønsket hændelse (11 patienter, som tog Priligy, 6 patienter, som tog anden behandling/ikke-Priligy), hvor alle af den behandlende sundhedsudbyder blev betragtet som "ikke relateret til behandling".

I denne undersøgelse er der ikke rapporteret nogen hændelser med "synkope" eller "synkope vasovagal" hos nogen patient, som har fået ordineret Priligy. Synkope er rapporteret hos 1 patient, som fik anden behandling/ikke Priligy-behandling.

Patienter, som fik ordineret Priligy i undersøgelsen R096769-PRE-4001, fik ved det sidste observationsbesøg en undersøgelse, som skulle give feedback på, om Priligy-patientbrochuren og/eller indlægssedlen (PIL) var forståelig og en hjælp for patienten. Ud fra de data, som er indsamlet til dato, viste svarene på undersøgelsen, at de fleste (>98 %) patienter, som fik udleveret patientbrochuren og indlægssedlen, forstod indholdet og mente, at informationen om dosering af Priligy, sikkerheden ved Priligy og PE var tilstrækkelig.

CHMP udtalte efter gennemgang af ovenstående tilgængelige sikkerhedsdata følgende:

Efter forekomst af sjældne tilfælde af synkope i de tidlige faser af det kliniske udviklingsprogram blev der indført Holter-monitorering i fase III-programmet. Der blev observeret i alt 30 tilfælde af synkope (tilfælde af interesse) under de kliniske undersøgelser. Halvdelen af dem blev betragtet som medicinsk bekræftede (bedømt som synkope). Af disse var den strenge medicinske definition, som kræver bevidsthedstab, opfyldt i 8 tilfælde, herunder et tilfælde med sinusstop (med associeret 28-sekunders asystoli). Det skal bemærkes, at 3 af de 6 tilfælde af synkope med bevidsthedstab på 60 mg forekom i undersøgelsen R096769-PRE-3002, hvor alle forsøgspersoner gennemgik ortostatisk manøvrer, og hvor kun 60 mg og placebo randomiseret i forholdet 4:1 blev sammenlignet, hvilket kan have medført en skævvridning i forhold til dosen på 60 mg.

Ni spontant rapporterede hændelser med synkope efter godkendelse er inkluderet i PSUR'erne, som resumerer sikkerheden fra 17. december 2008 til 17. juni 2011, hvoraf 5 hændelser er medicinsk bekræftet, og 4 hændelser ikke er bekræftet. Hver af disse hændelser var forbigående og forsvandt spontant uden nogen rapporter om skader eller langvarige følgevirkninger. De 9 hændelser forekom ved en estimeret eksponering på mellem 1.967.483 og 3.934.965 behandlingsforløb, hvilket skønnes at repræsentere 850.000 patienter, som blev eksponeret fra det tidspunkt, hvor Priligy blev kommercielt tilgængeligt, og indtil 17. juni 2011.

Den foreliggende dokumentation viser, at de risikominimeringsforanstaltninger, som blev iværksat, har været effektive til at håndtere hændelser med synkope:

- Nogle af de risikominimerende foranstaltninger (f.eks. patientvejledning, udelukkelse af ortostatisk manøvrer) blev indført allerede under fase III-programmet, og herefter var der ingen yderligere episoder med synkope i det kliniske program.

- På baggrund af en eksponering efter markedsføring på 850.000 patienter er der kun spontant indberettet 9 tilfælde af synkope, hvoraf 5 er medicinsk bekræftet, og 4 ikke er bekræftet. Alle disse hændelser var korte af varighed og forsvandt spontant.
- Foreløbige data (4.002 patienter behandlet med Priligy) fra observationsundersøgelsen af sikkerhed efter markedsføring (R096769-PRE-4001) viser følgende:
 - Der er ikke rapporteret nogen hændelser med synkope.
 - 92 % af patienterne fik ordineret behandling ifølge produktresuméet, dvs. behandlingen indledes med 30 mg.
 - Mere end 98 % af de patienter, som fik ordineret Priligy, mente, at patientbrochuren og indlægssedlen var forståelige, og at informationen om dosering af Priligy og sikkerheden ved Priligy var en hjælp.

Samlet drøftelse og benefit/risk-vurdering

Vedrørende virkning på grundlag af de tilgængelige data konkluderede CHMP, at patienter, som fik Priligy 30 mg og 60 mg, viste statistisk signifikant respons i forhold til patienter, som fik placebo. Med hensyn til de yderligere fordele ved styrken 60 mg synes middelværdien (eller medianen) for forskellen i IELT mellem 30 og 60 mg marginal. I konservative respondentanalyser baseret på IELT-data samt på patient- og partner-rapporterede udfaldsmål er der dog yderligere 5-10 % respondenter på 60 mg sammenlignet med 30 mg.

Med hensyn til sikkerhed var de vigtigste hændelser, som blev rapporteret under de kliniske undersøgelser, kvalme, diarré, svimmelhed, hovedpine, søvnløshed og træthed, som er typiske for lægemidler af SSRI-typen. Den væsentligste betænkelighed med hensyn til sikkerhed var relateret til forekomsten af synkope for styrken 60 mg. Den indledningsvis observerede overrisiko for synkope med 60 mg kunne imidlertid håndteres med risikominimeringsforanstaltninger, som blev indført under fase III-programmet. Med yderligere formuleringer i produktinformationen blev det i den indledende decentrale procedure konkluderet og accepteret, at benefit-risk-forholdet var positivt for dosen 60 mg. Denne konklusion er yderligere styrket, idet der ikke har været nogen tilfælde af synkope i sikkerhedsundersøgelsen efter markedsføring med en estimeret eksponering af 850.000 patienter efter markedsføring med kun 5 medicinsk bekræftede spontane rapporter om synkope, alle af kort varighed og spontant forsvundet.

Der kan således opnås en ikke ubetydelig forbedring med 60 mg for nogle patienter med utilstrækkelig respons på 30 mg. Den potentielt øgede risiko for synkope har vist sig at kunne håndteres med risikominimeringsforanstaltninger. CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for Priligy 30 mg og 60 mg betragtes som positivt.

Begrundelser for positiv udtalelse og ændring af etikettering og indlægsseddel

- Udvalget vurderede meddelelsen om, at Sverige havde indbragt sagen i henhold til artikel 29, stk. 4, i Rådets direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget gennemgik alle tilgængelige data, som var fremsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, navnlig til støtte for virkningen af Priligy 60 mg filmovertrukne tabletter sammenlignet med Priligy 30 mg filmovertrukne tabletter.
- Udvalget gennemgik alle tilgængelige data, som var fremsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen vedrørende Priligys sikkerhed, navnlig for 60 mg filmovertrukne tabletter, og de rapporterede tilfælde af synkope.

- Udvalget vurderede, at der kan opnås en ikke ubetydelig forbedring med styrken 60 mg for nogle patienter med utilstrækkelig respons på styrken 30 mg, og at den potentielt øgede risiko for synkope har vist sig at kunne håndteres med tilstrækkelige risikominimeringsforanstaltninger.

CHMP var derfor af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for Priligy 30 mg og 60 mg filmovertrukne tabletter kan betragtes som positivt.

CHMP afgav en positiv udtalelse, som anbefaler, at der udstedes markedsføringstilladelse for Priligy 30 mg og 60 mg filmovertrukne tabletter, hvortil produktresuméet bevares i den endelige udgave, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure. Den ændrede etikettering og indlægsseddel fra referencemedlemsstaten er anført i bilag III.