

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DAS POSITIVE GUTACHTEN UND DIE ÄNDERUNG DER ETIKETTIERUNG UND DER PACKUNGSBEILAGE

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Priligy und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

Priligy ist eine zugelassene pharmakologische Behandlung für Männer mit Ejaculatio Praecox (EP). Eine Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde in 25 Ländern weltweit erteilt, darunter 7 Länder in der Europäischen Union im Rahmen eines dezentralisierten Verfahrens mit Schweden als Referenzmitgliedstaat. Die in der ersten Runde beteiligten Länder waren Österreich, Deutschland, Spanien, Finnland, Italien und Portugal. Die genehmigte Indikation in der EU ist die Behandlung von EP bei Männern im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Anschließend reichte Janssen Cilag einen Antrag auf gegenseitige Anerkennung von Priligy 30 mg und 60 mg Filmtabletten in den folgenden Mitgliedstaaten ein: Belgien, Bulgarien, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Estland, Griechenland, Frankreich, Ungarn, Irland, Island, Litauen, Luxemburg, Lettland, Malta, Niederlande, Norwegen, Polen, Rumänien, Slowenien, Slowakei und Vereinigtes Königreich.

Der Wirkstoff von Priligy ist Dapoxetinhydrochlorid, das zur Arzneimittelklasse der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) gehört und ursprünglich als potenzielles Mittel zur Behandlung von Schmerzen, Adipositas und Depression entwickelt wurde. Nach Berichten über Ejakulationsverzögerung bei Patienten, die Dapoxetin gegen schwere depressive Störung einnahmen, und aufgrund des schnellen Wirkungseintrittes und Eliminationsprofils des Wirkstoffes wurde es später als Arzneimittel zur Behandlung von EP nach Bedarf (p.r.n.) entwickelt.

In den durchgeführten Phase-III-Studien wurde eine Dosisbeziehung in Bezug auf die Wirksamkeit ($\geq 12\%$ mehr Responder unter 30 mg verglichen mit Placebo und weitere 5-10 % mehr Responder unter 60 mg verglichen mit 30 mg) und die Sicherheit (0,05 %, 0,06 % und 0,23 % Fälle von Synkope mit Bewusstlosigkeit für Placebo, 30 mg bzw. 60 mg) beobachtet.

Während des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung waren einige Mitgliedstaaten der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die 60-mg-Dosis nicht positiv war. Da EP keine lebensbedrohliche Erkrankung ist, wurde der zusätzliche Nutzen von 60 mg verglichen mit 30 mg (5-10 % mehr Responder) als zu gering erachtet, um das potenziell erhöhte Risiko für schwere Fälle von Synkope zu überwiegen. Da keine Einigung erzielt werden konnte, wurde der CHMP mit dem Verfahren befasst.

- **Wirksamkeitsfragen**

Die Wirksamkeit und die Sicherheit wurden in vier Phase-III-Studien über 12-24 Wochen zum Vergleich von Dapoxetin 30 mg nach Bedarf und 60 mg nach Bedarf mit einem Placebo dokumentiert. Eine 9-wöchige Studie wurde durchgeführt, um die Absetzeffekte von Dapoxetin 60 mg nach Bedarf und 60 mg einmal täglich zu beurteilen. Außerdem wurde eine offene 9-monatige Verlängerungsstudie durchgeführt (siehe folgende Übersichtstabelle). Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte waren die intravaginale Ejakulationslatenzzeit (IELT) und der Prozentsatz der Responder nach den Kriterien „Ejakulationskontrolle“ und „persönlicher Leidensdruck“ (Zunahme der Ejakulationskontrolle um mindestens 2 Kategorien und Abnahme des persönlichen Leidensdrucks um mindestens 1 Kategorie).

Studie	Design und Dosierung	Anzahl der Teilnehmer
R096769- PRE-3001	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 24-wöchige Studie zur Beurteilung von Dapoxetin 30 mg und 60 mg p.r.n.	Placebo: 385 Dapoxetin 30 mg: 388 Dapoxetin 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 12-wöchige Studie zur Beurteilung von Dapoxetin 30 mg und 60 mg p.r.n.	Placebo: 357 Dapoxetin 30 mg: 354 Dapoxetin 60 mg: 356
C-2002-012	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 12-wöchige Studie zur Beurteilung von Dapoxetin 30 mg und 60 mg p.r.n.	Placebo: 440 Dapoxetin 30 mg: 429 Dapoxetin 60 mg: 425
C-2002-013	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 12-wöchige Studie zur Beurteilung von Dapoxetin 30 mg und 60 mg p.r.n.	Placebo: 430 Dapoxetin 30 mg: 445 Dapoxetin 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte 9-wöchige Studie zur Beurteilung von Dapoxetin 60 mg p.r.n. und 60 mg q.d.	Placebo: 245 Dapoxetin 60 mg p.r.n.: 491 Dapoxetin 60 mg q.d.: 502
C-2002-014	Multizentrische, offene 9-monatige Verlängerungsstudie (mit Teilnehmern aus den Studien C-2002-012 und C-2002-013)	Dapoxetin 60 mg: 1774 Dosisreduktion auf 30 mg: 194

Die Widerspruch einlegenden Mitgliedstaaten wiesen darauf hin, dass die 60-mg-Dosis nur einen geringen klinischen Nutzen gegenüber der 30-mg-Dosis bietet, und forderten den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf, zu rechtfertigen, dass die Zunahme des Ansprechens für die 60 mg statistisch signifikant und klinisch bedeutsam ist. Die von dem Unternehmen vorgelegten Daten werden unten dargelegt.

In den Phase-III-Studien wurde der Behandlungsnutzen bei Studienteilnehmern gemessen, die den vorgegebenen kombinierten Endpunkt erfüllten, der einen funktionellen Nutzen (d. h. verbesserte Ejakulationskontrolle) sowie einen emotionalen Nutzen (d. h. verminderter persönlicher Leidensdruck) im Zusammenhang mit ihrer Ejakulationslatenzzeit erforderte. Die mittlere IELT am Studienende für die Responder in den Studien R096769-PRE-3001 und R096769-PRE-3003 lag nahe bei 6 Minuten verglichen mit einem Ausgangswert von etwa 1 Minute unabhängig von der Behandlungsgruppe (die Studienteilnehmer wurden randomisiert der Fixdosisbehandlung mit Dapoxetin 30 mg oder 60 mg zugeteilt).

Für diesen kombinierten Endpunkt zeigten die Analysen des gepoolten Datensatzes, dass der Prozentsatz der Responder in der Dapoxetin-60-mg-Gruppe 40,2 % gegenüber 30,8 % in der 30-mg-Gruppe und 18,1 % in der Placebogruppe nach 9-12 Wochen betrug. Der placebosubtrahierte prozentuale Unterschied betrug 22,1 % mit Dapoxetin 60 mg und 12,8 % mit Dapoxetin 30 mg.

In der Analyse der gepoolten Daten für den von den Patienten selbst beurteilten (Patient Reported Outcome, PRO) Wirksamkeitsparameter CGIC (Clinical Global Impression of Change) betrug der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die die beiden höchsten CGIC-Bewertungen „besser“ oder „viel

besser“ angaben, 39,0 % in der Dapoxetin-60-mg-Gruppe, 30,7 % in der Dapoxetin-30-mg-Gruppe und 14,8 % in der Placebogruppe nach 12 Wochen. Der Prozentsatz der Studienteilnehmer mit einer Verbesserung ihres EP-Zustandes (eine CGIC-Bewertung von mindestens „etwas besser“) nach 9-12 Wochen betrug 71,7 % für Dapoxetin 60 mg, 62,1 % für Dapoxetin 30 mg und 36,0 % in der Placebogruppe. Der entsprechende placebosubtrahierte Unterschied betrug 35,6 % mit Dapoxetin 60 mg und 26,0 % mit Dapoxetin 30 mg.

Die 4 PRO-Parameter betrafen die Unfähigkeit zur Ejakulationskontrolle, den persönlichen Leidensdruck im Zusammenhang mit dem Ejakulationszeitpunkt, die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und Beziehungsprobleme. Die Verteilung der Antworten zu diesen PRO-Parametern bei Männern, die den kombinierten Endpunkt erfüllten, wurde mit der bei Männern ohne EP, die an der EU-Beobachtungsstudie (R096769-PRE-3004) teilnahmen, verglichen.

Im Einzelnen gaben bei den Respondern (d. h. den Studienteilnehmern mit einer Zunahme der Ejakulationskontrolle um mindestens 2 Kategorien und einer Abnahme des persönlichen Leidensdrucks um mindestens 1 Kategorie) in Studie R096769-PRE-3001 in Bezug auf:

- die Ejakulationskontrolle 98,9 % der Responder zum Baseline-Zeitpunkt eine „sehr schlechte“ oder „schlechte“ Kontrolle, am Studienende jedoch 67,4 % eine „gute“ oder „sehr gute“ Kontrolle an, verglichen mit 78,4 % der Männer ohne EP, die in der EU-Beobachtungsstudie (R096769-PRE-3004) eine „gute“ oder „sehr gute“ Kontrolle angaben;
- den persönlichen Leidensdruck 77,9 % der Responder zum Baseline-Zeitpunkt einen „extremen“ oder „ziemlichen“ Leidensdruck, am Studienende jedoch 80,1 % „überhaupt keinen“ oder „einen geringen“ Leidensdruck an, verglichen mit 91,9 % der Männer ohne EP, die in der EU-Beobachtungsstudie (R096769-PRE-3004) „überhaupt keinen“ oder „einen geringen“ Leidensdruck angaben;
- die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr 64,4 % der Responder zum Baseline-Zeitpunkt eine „sehr geringe“ oder „geringe“ Zufriedenheit, am Studienende jedoch 71,9 % eine „hohe“ oder „sehr hohe“ Zufriedenheit an, verglichen mit 91,6 % der Männer ohne EP, die in der EU-Beobachtungsstudie (R096769-PRE-3004) eine „hohe“ oder „sehr hohe“ Zufriedenheit angaben;
- Beziehungsprobleme 33,7 % der Responder zum Baseline-Zeitpunkt „extreme“ oder „ziemliche“ Beziehungsprobleme, am Studienende jedoch 79,1 % „überhaupt keine“ oder „geringe“ Beziehungsprobleme an, verglichen mit 98,4 % der Männer ohne EP, die in der EU-Beobachtungsstudie (R096769-PRE-3004) „überhaupt keine“ oder „geringe“ Beziehungsprobleme angaben.

Die Phase-III-Studien wurden ursprünglich konzipiert, um die Wirkung von Dapoxetin 30 mg und 60 mg mit der eines Placebos zu vergleichen, und nicht miteinander (d. h. 30 mg gegenüber 60 mg). Deshalb führte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen explorative Analysen durch, um die Wirkung von Dapoxetin 60 mg mit der von Dapoxetin 30 mg zu vergleichen.

Tabelle 1 zeigt die statistische Signifikanz der Wirkung von Dapoxetin 60 mg verglichen mit Dapoxetin 30 mg für die wichtigsten Wirksamkeitsparameter, d. h. die mediane IELT, den kombinierten Endpunkt und die von den Studienteilnehmern beurteilten CGIC-Schwellenwerte mindestens „besser“ und mindestens „etwas besser“ nach 24 Wochen in der EU-Wirksamkeits- und Sicherheitsstudie (R096769-PRE-3001).

**Tabelle 1: Behandlungsvergleiche Dapoxetin 30 mg gegenüber 60 mg:
Zusammenfassung der Studie R096769-PRE-3001 am Endpunkt
(Behandlungswoche 24)**
(Dapoxetin – SCE: ITT-Analysekollektiv)

**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

Tabelle 2 zeigt die statistische Signifikanz der Wirkung von Dapoxetin 60 mg verglichen mit Dapoxetin 30 mg für die wichtigsten Wirksamkeitsparameter, d. h. die mittlere IELT, die mediane IELT und die beiden von den Studienteilnehmern beurteilten CGIC-Schwellenwerte mindestens „besser“ und mindestens „etwas besser“ in den Analysen der gepoolten Phase-III-Studiendaten.

**Tabelle 2: Behandlungsvergleiche Dapoxetin 30 mg gegenüber 60 mg:
Gepoolte Phase-III-Studien am Endpunkt (Behandlungswoche 12)**
(Dapoxetin – SCE: ITT-Analysekollektiv)

**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

Obwohl die Phase-III-Studien nicht beabsichtigten, einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der 30-mg- und der 60-mg-Dosis festzustellen, wurde in allen Studien für alle Endpunkte eine Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet.

Da nicht zu erwarten ist, dass die IELT-Daten normal verteilt sind, wurde der geometrische Mittelwert der IELT als besser geeignete summarische Statistik als die mittlere IELT vorgeschlagen. In der Analyse der logtransformierten Daten betrug die geometrische mittlere IELT nach 24 Wochen in der Studie R096769-PRE-3001 2,3 Minuten für Dapoxetin 60 mg und 1,8 Minuten für Dapoxetin 30 mg ($p < 0,001$) (Tabelle 3). Ähnliche Ergebnisse für die geometrische mittlere IELT nach 12 Wochen wurden in jeder Phase-III-Studie, in der die IELT gemessen wurde, beobachtet.

Tabelle 3: Dapoxetin 30 mg gegenüber 60 mg Behandlungsvergleiche der geometrischen Mittelwertschätzungen am Endpunkt (LPOCF) (Dapoxetin – SCE: Intent-to-Treat-Analysekollektiv)

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	LS		Comparison-Group	N	LS		P-value	
				Geometric.	Mean (SE)			Geometric.	LS Geometric Mean Ratio (95%CI)		
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_tl.rtf generated by t_chmp_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Sensitivitätsanalysen: Es wurden Sensitivitätsanalysen für die wichtigsten Wirksamkeitsvariablen durchgeführt, die jeweils vorsichtigere Annahmen als die ursprünglich geplanten Analysen darstellten und die Intent-to-Treat-(ITT-)Population umfassten, wobei die letzte Beobachtung nach der Baseline vorgetragen wurde (LPOCF). Alle Analysen für alle Endpunkte bestätigten den Behandlungsnutzen von Dapoxetin, wenn Studienteilnehmer, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, keine Daten nach der Baseline oder keine Daten nach der Baseline in Woche 9-12 hatten, als Nichtresponder betrachtet wurden. Diese Analysen gehen davon aus, dass alle Studienteilnehmer mit fehlenden Daten, unabhängig vom Grund für den Therapieabbruch, keinen Nutzen aus der Behandlung mit Dapoxetin zogen.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass Patienten, die Priligy 30 mg und 60 mg erhielten, ein statistisch signifikantes Ansprechen verglichen mit den Patienten unter Placebo zeigten.

Es wurden Bedenken in Bezug auf den zusätzlichen Nutzen der 60-mg-Stärke verglichen mit der 30-mg-Stärke aufgeworfen.

Die wichtigste Studie für die europäische Zielpopulation (R096769-PRE-3001) zeigte keine statistische Signifikanz für den primären Endpunkt (arithmetische mittlere IELT) im Vergleich der 30- und 60-mg-Dosis. Der Median und der geometrische Mittelwert sind jedoch geeignetere Maßzahlen für die zentrale Tendenz für IELT, und für diese Endpunkte wurden hochsignifikante Unterschiede zwischen 30 mg und 60 mg ermittelt. Was noch wichtiger ist, es ergeben sich statistisch signifikant mehr Responder auf 60 mg in den verschiedenen Responder-Analysen, einschließlich der primären Responder-Analysen.

In den gepoolten Analysen aller Phase-III-Studien wurden signifikante Unterschiede zugunsten der 60-mg-Dosen verglichen mit 30 mg für die mediane IELT und für zwei von drei PRO-Parametern, den kombinierten Endpunkt (C2D1) und den CGIC-Parameter mindestens „etwas besser“, beobachtet. Dieser Unterschied wurde für die arithmetische mittlere IELT nicht festgestellt.

Obwohl also nicht in jeder Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis ermittelt wurde, muss aus dem Gesamtbild geschlussfolgert werden, dass ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied zwischen 30 mg und 60 mg festgestellt wurde.

Außerdem kann geschlussfolgert werden, dass auf 60 mg bis zu etwa 10 % mehr Patienten ansprechen als auf 30 mg.

Es wurde festgestellt, dass Priligy 30 mg eine größere Wirksamkeit als Placebo zeigt. In Bezug auf die 60-mg-Stärke wurde in allen Analysen eine mehr oder weniger ausgeprägte Dosis-Wirkungsbeziehung beobachtet. Es wurde ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied zugunsten von 60 mg verglichen mit 30 mg nachgewiesen. Im Durchschnitt scheinen die Wirkungen gering zu sein. In verschiedenen Responder-Analysen zeigt sich jedoch ein gleichbleibendes Muster von ≥ 12 % mehr Respondern unter 30 mg verglichen mit Placebo und zusätzlichen 5-10 % mehr Respondern unter 60 mg. Es wird bestätigt, dass diese Ergebnisse vorsichtige Schätzungen unter Verwendung des Baseline-Observation-Carried-Forward(BOCF)-Ansatzes zur Imputation von fehlenden Werten sind, d. h., Studienteilnehmer, die die Behandlung vor Studienende abbrechen, werden als Nichtresponder gewertet.

- **Sicherheitsfragen**

Die Widerspruch einlegenden Mitgliedstaaten wiesen darauf hin, dass die Zunahme des Ansprechens, das in den klinischen Studien für die 60-mg-Stärke verglichen mit der 30-mg-Stärke festgestellt wurde, durch den dosisabhängigen Anstieg der Nebenwirkungen, insbesondere das Auftreten von Synkopen einhergehend mit Bewusstlosigkeit, Bradykardie und Asystolie, neutralisiert wird.

Die meisten Nebenwirkungen, die in klinischen Phase-III-Studien berichtet wurden (typische Nebenwirkungen der Arzneimittelklasse der SSRI, wie Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerzen, Insomnie und Müdigkeit), waren im Allgemeinen akute symptomatische Wirkungen, die typischerweise selbstlimitiert, leicht bis mittelschwer und von kurzer Dauer waren und in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme standen.

Mehr als die Hälfte der am häufigsten berichteten dosisabhängigen Nebenwirkungen wurden in den ersten 4 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase der Phase-III-Studien und bereits bei der ersten Dosis beobachtet und traten in einem vorhersagbaren Zeitrahmen um den Zeitpunkt der erwarteten C_{\max} von Dapoxetine auf und klangen innerhalb dieses Zeitraums wieder ab (Tabelle 4).

Tabelle 4: Während der Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen ($\geq 2\%$) mit Beginn innerhalb der ersten 4 Wochen der Studie in placebokontrollierten Phase-III-Studien (Dapoxetin SCS: Intent-to-Treat-Analysekollektiv)

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.

Von den 6 081 Studienteilnehmern, die in den Phase-III-Studien für die Behandlung randomisiert wurden, berichteten 41 Teilnehmer über schwerwiegende Nebenwirkungen (25 unter Dapoxetin, 16 unter Placebo). Bei diesen schwerwiegenden Nebenwirkungen wurde kein Ungleichgewicht zwischen der 30-mg- und der 60-mg-Dosis von Dapoxetin bezogen auf Placebo beobachtet: Placebo 0,9 %, Dapoxetin 30 mg nach Bedarf 0,6 % und Dapoxetin 60 mg nach Bedarf 0,5 %.

Klassenspezifische Nebenwirkungen der SSRI waren unter Dapoxetin nicht erkennbar, wenn Studien zur Beurteilung der Behandlung mit Dapoxetin 60 mg nach Bedarf und 60 mg einmal täglich für bis zu 24 bzw. 9 Wochen mit spezifischen Instrumenten ausgewertet wurden. Dies gilt für viele der Sicherheitsbedenken, die mit den in Verkehr befindlichen SSRI-Antidepressiva verbunden sind, wie z. B. während der Behandlung auftretende Suizidalität, klinisch bedeutsame affektive Nebenwirkungen (wie Depression und Angst), Akathisie, SSRI-Absetzsyndrom und die Sexualfunktion betreffende Nebenwirkungen, die mit allgemein anerkannten und validierten Bewertungsskalen wie der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) und dem Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Stimmung), der Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) (Angst), der Barnes Akathisia Scale (BARS) (Akathisie), den Discontinuation-emergent Signs and Symptoms (DESS) (Absetzsyndrom) sowie dem International Index of Erectile Function (IIEF) (Wirkungen auf die Sexualfunktion) und Methoden (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment [C-CASA] für Suizidalität) gemessen wurden.

Synkope

In den Phase-III-Studien mit Dapoxetin wurden mittels Holter-Überwachung Bradykardie und Asystolie (einschließlich 1 Falles einer 28-Sekunden-Asystolie) in Verbindung mit dem Auftreten von Synkopen festgestellt. Diese Befunde deuten darauf hin, dass Synkopen bei Verabreichung von Dapoxetin vasovagal verursacht werden. Vasovagale Synkopen sind eine vorübergehende, selbstlimitierte Bewusstlosigkeit mit anschließendem spontanen, vollständigen und gewöhnlich

sofortigen Erwachen ohne damit einhergehende schwerwiegende Schädigung. Typische Synkopenepisoden sind kurz und dauern gewöhnlich nicht länger als 20 Sekunden. Von den Nebenwirkungen, die im gesamten klinischen Entwicklungsprogramm mit Dapoxetin nach den bevorzugten MedDRA-Bezeichnungen „Synkope“ oder „vasovagale Synkope“ (d. h. interessierende Fälle) codiert wurden, trugen 7 Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des synkopalen Ereignisses einen Holter-Monitor. Bei keinem dieser 7 Studienteilnehmer wurde während der Ereignisse eine ventrikuläre Tachykardie (VT) oder eine andere schwerwiegende Herzrhythmusstörung beobachtet.

In den klinischen Studien wurden insgesamt 30 Fälle von Synkopen (interessierende Fälle) beobachtet. Die Hälfte wurde als ärztlich bestätigt (festgestellte Synkope) betrachtet.

Alle Synkopenereignisse, die im klinischen Phase-III-Entwicklungsprogramm beobachtet und im Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen zusammengefasst wurden, traten auf, bevor Maßnahmen zur Minimierung des Auftretens von Synkopen eingeführt wurden, wie z. B. entsprechende Anweisungen für die Patienten und Ausschluss von orthostatischen Manövern aus den Studiendesigns, was darauf hinweist, dass Synkopen durch Unterweisung/Aufklärung von Patienten und Ärzten beherrschbar waren. Nachdem der Sponsor im Verlauf der beiden noch laufenden Phase-III-Studien (R096769-PRE-3001 und R096769-PRE-3003) Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt hatte, wurden keine weiteren Episoden von Synkopen in diesen Studien berichtet. Einige der erforderlichen Maßnahmen im klinischen Entwicklungsprogramm mit Dapoxetin (z. B. Venenpunktion und orthostatischer Provokationstest), die zum Auftreten von Synkopen beigetragen haben könnten, sind in der routinemäßigen klinischen Praxis nicht zu erwarten. Außerdem wurde festgestellt, dass die Phase-III-Studien ein Fixdosis-Design verwendeten, in dem die Behandlung der Studienteilnehmer, die für Dapoxetin 60 mg randomisiert wurden, mit einer 60-mg-Dosis eingeleitet wurde und nicht mit der 30-mg-Dosis, wie es in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen wird. Im Gegensatz zur Situation nach der Zulassung, als bei allen Patienten die Behandlung mit der 30-mg-Dosis von Dapoxetin eingeleitet wurde, erprobten die Studienteilnehmer in den Phase-III-Studien nicht zuerst die Wirkung der niedrigen Dosis, mit der Möglichkeit, nur dann auf die höhere Dosis zu wechseln, wenn die niedrigere Dosis gut verträglich war. Die Empfehlung zur Dosistitration in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels soll das Risiko für die Patienten vermindern, die der 60-mg-Dosis von Dapoxetin ausgesetzt werden, und dadurch die Möglichkeit reduzieren, dass bei einem Patienten in der routinemäßigen klinischen Praxis schwerere Nebenwirkungen wie Synkopen auftreten.

Auftreten von Synkopen nach der Zulassung

Belege zum Sicherheitsprofil von Priligy in der klinischen Praxis ergeben sich aus 2 ergänzenden Datenquellen:

- spontan gemeldete Nebenwirkungen in 5 regelmäßig aktualisierten Sicherheitsberichten (PSUR) vom 17. Dezember 2008 bis 17. Juni 2011 und
- Daten aus einer großen Post-Marketing-Sicherheitsüberwachungsstudie (R096769-PRE-4001).

Nach der Zulassung wurden 9 Synkopenereignisse gemeldet. 4 dieser Ereignisse waren mit der 30-mg-Dosis verbunden und die anderen 5 mit der 60-mg-Dosis. Alle Ereignisse sind in den 5 oben genannten PSUR enthalten. 5 der Ereignisse waren ärztlich bestätigt, 4 unbestätigt. Diese Ereignisse waren vorübergehend und klangen spontan wieder ab, ohne dass akute Schädigungen oder Langzeitfolgen auftraten. Die 9 Ereignisse traten im Rahmen einer geschätzten Exposition zwischen 1 967 483 und 3 934 965 Behandlungen bei schätzungsweise 850 000 Patienten ab der

Markteinführung von Priligy bis 17. Juni 2011 auf. Seit Februar 2011 gab es keine spontanen Meldungen von Synkopenergebnissen im Zusammenhang mit der Einnahme von Priligy.

In der Post-Marketing-Sicherheitsüberwachungsstudie (R096769-PRE-4001) wurden bis zum Datenstichtag 30. Juni 2011 4 002 Patienten mit Priligy und 1 696 Patienten mit einer alternativen Behandlungsform (davon 669 mit oral verabreichten Arzneimitteln) gegen EP behandelt. Diese Daten wurden über etwa 24 Monate seit der Zulassung durch das dezentralisierte Verfahren erhoben. Die Daten dieser Studie belegen, dass die Behandlung der meisten Patienten mit Dapoxetin in der 30-mg-Dosis eingeleitet wird, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen. Der Schweregrad der Nebenwirkungen wurde allgemein als leicht oder mittelschwer angegeben und führte zu einer begrenzten Zahl von Therapieabbrüchen in der Studie.

17 Patienten in der Studie berichteten über eine schwerwiegende Nebenwirkung (11 Patienten unter Priligy, 6 Patienten unter einer alternativen Behandlung), und alle wurden vom behandelnden Arzt als „nicht behandlungsbedingt“ eingestuft.

In dieser Studie wurde bei keinem Patienten, dem Priligy verordnet wurde, eine „Synkope“ oder „vasovagale Synkope“ gemeldet. Bei 1 Patienten, der eine alternative Behandlung/kein Priligy erhielt, wurden Synkopen gemeldet.

Die Patienten, denen in der Studie R096769-PRE-4001 Priligy verschrieben wurde, erhielten bei der letzten Nachbeobachtungsvisite einen Erhebungsfragebogen, um ihr Feedback zur Verständlichkeit und Nützlichkeit der Patientenbroschüre und/oder der Gebrauchsinformation für Priligy zu geben. Nach den bis dato erhobenen Daten zeigten die Antworten auf die Erhebungsfragen, dass die meisten Patienten (> 98 %), die die Patientenbroschüre und die Gebrauchsinformation erhielten, den Inhalt verstanden und der Ansicht waren, dass die Informationen zur Dosierung, Sicherheit und über EP ausreichend waren.

Der CHMP stellte nach Überprüfung der verfügbaren Daten zur Sicherheit des Arzneimittels fest:

Nach Auftreten seltener Fälle von Synkopen in der Anfangsphase des klinischen Entwicklungsprogramms wurde eine Holter-Überwachung in das Phase-III-Programm aufgenommen. In den klinischen Studien wurden insgesamt 30 Fälle von Synkopen (interessierende Fälle) beobachtet. Die Hälfte wurde als medizinisch bestätigt (festgestellte Synkope) betrachtet. Die strenge medizinische Definition, nach der eine Bewusstlosigkeit vorliegen muss, war bei 8 dieser Fälle erfüllt, darunter ein Fall mit Sinusstillstand (mit 28-Sekunden-Asystolie). Es ist zu beachten, dass 3 der 6 Fälle von Synkope mit Bewusstlosigkeit unter 60 mg in der Studie R096769-PRE-3002 auftraten, in der alle Studienteilnehmer orthostatischen Manövern unterzogen wurden und nur 60 mg und Placebo, randomisiert im Verhältnis 4:1, verglichen wurden, wodurch es möglicherweise zu einer Verzerrung zuungunsten der 60-mg-Dosis kam.

9 Synkopenergebnisse, die nach der Zulassung spontan gemeldet wurden, sind in den PSUR enthalten, in denen die Sicherheit im Zeitraum vom 17. Dezember 2008 bis 17. Juni 2011 zusammengefasst wird. 5 dieser Ereignisse sind ärztlich bestätigt, 4 unbestätigt. Alle diese Ereignisse waren vorübergehend und klangen spontan wieder ab, ohne dass akute Schädigungen oder Langzeitfolgen auftraten. Die 9 Ereignisse traten im Rahmen einer geschätzten Exposition

zwischen 1 967 483 und 3 934 965 Behandlungen bei schätzungsweise 850 000 Patienten ab der Markteinführung von Priligy bis 17. Juni 2011 auf.

Die verfügbaren Belege zeigen, dass die eingeführten Risikominimierungsmaßnahmen in Bezug auf das Management von Synkopenereignissen wirksam waren:

- Einige der Risikominimierungsmaßnahmen (z. B. Anleitungen für Patienten, Ausschluss von orthostatischen Manövern) wurden bereits im Verlauf des Phase-III-Programms eingeführt, und danach wurden keine weiteren Synkopenepisoden im klinischen Programm gemeldet.
- Vor dem Hintergrund einer Exposition von schätzungsweise 850 000 Patienten nach der Markteinführung wurden nur 9 Synkopenereignisse spontan gemeldet, von denen 5 ärztlich bestätigt und 4 unbestätigt sind. Alle diese Ereignisse waren von kurzer Dauer und klangen spontan wieder ab.
- Vorläufige Daten (4 002 mit Priligy behandelte Patienten) aus der beobachtenden Post-Marketing-Sicherheitsstudie (R096769-PRE-4001) zeigen:
 - Es wurden keine Fälle von Synkopen beobachtet.
 - 92 % der Patienten wurde die Behandlung gemäß der Zusammenfassung der Merkmale verordnet, d. h. unter Einleitung der Behandlung mit 30 mg.
 - Mehr als 98 % der Patienten, denen Priligy verschrieben wurde, befanden, dass die Patientenbroschüre und die Gebrauchsinformation verständlich waren, und hielten die Informationen zur Dosierung und Sicherheit von Priligy für hilfreich.

Diskussion und Nutzen-Risiko-Beurteilung

In der Frage der Wirksamkeit gelangte der CHMP auf der Grundlage der verfügbaren Daten zu dem Schluss, dass Patienten, die Priligy 30 mg und 60 mg erhielten, ein statistisch signifikantes Ansprechen verglichen mit den Patienten unter Placebo zeigten. In Bezug auf den zusätzlichen Nutzen der 60-mg-Stärke scheint der mittlere (bzw. mediane) Unterschied in der IELT zwischen der 30-mg- und der 60-mg-Dosis unwesentlich zu sein. Vorsichtige Responder-Analysen auf der Basis der IELT-Daten sowie der von den Patienten und ihren Partnern bewerteten Ergebnisparameter ergeben jedoch 5-10 % zusätzliche Responder unter 60 mg verglichen mit 30 mg.

In Bezug auf die Sicherheit waren die wichtigsten Ereignisse, die in klinischen Studien berichtet wurden, Übelkeit, Durchfall, Schwindel, Kopfschmerzen, Insomnie und Müdigkeit, die typisch für die Arzneimittelklasse der SSRI sind. Die wichtigsten Sicherheitsbedenken betrafen das Auftreten von Synkopen, insbesondere bei der 60-mg-Stärke. Das ursprünglich beobachtete erhöhte Risiko für Synkopen unter 60 mg erwies sich jedoch mit den Risikominimierungsmaßnahmen, die während des Phase-III-Programms eingeführt wurden, als beherrschbar. Mit zusätzlichen Hinweisen in der Produktinformation zog man im ersten dezentralisierten Verfahren die Schlussfolgerung und stimmte darin überein, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die 60-mg-Dosis positiv war. Diese Schlussfolgerung wurde dadurch bekräftigt, dass in der Post-Marketing-Sicherheitsstudie keine Synkopen auftraten und bei einer geschätzten Exposition von 850 000 Patienten nach der Markteinführung nur 5 ärztlich bestätigte Spontanmeldungen von Synkopen, die alle von kurzer Dauer waren und spontan wieder abklangen, verzeichnet wurden.

Abschließend ist festzustellen, dass mit 60 mg bei einigen Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf 30 mg eine nicht vernachlässigbare Verbesserung erreicht werden kann. Das potenziell erhöhte Risiko für Synkopen hat sich mit den eingeführten Maßnahmen zur

Risikominimierung als beherrschbar erwiesen. Deshalb gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Priligy 30 mg und 60 mg als positiv betrachtet wird.

Begründung für das positive Gutachten und die Änderung der Etikettierung und Packungsbeilage

- Der Ausschuss befasste sich mit dem von Schweden eingeleiteten Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG des Rates.
- Der Ausschuss überprüfte alle verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, insbesondere zum Nachweis der Wirksamkeit von Priligy 60 mg Filmtabletten im Vergleich zu Priligy 30 mg Filmtabletten.
- Der Ausschuss überprüfte alle verfügbaren Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Sicherheit von Priligy vorgelegt wurden, insbesondere für die 60-mg-Filmtabletten und die gemeldeten Fälle von Synkopen.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass mit der 60-mg-Stärke bei einigen Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf die 30-mg-Stärke eine nicht vernachlässigbare Verbesserung erreicht werden kann und dass sich das potenziell erhöhte Risiko für Synkopen mit den adäquaten Maßnahmen zur Risikominimierung als beherrschbar erwiesen hat.

Deshalb war der CHMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Priligy 30 mg und 60 mg Filmtabletten als günstig betrachtet wird.

Der CHMP gab ein positives Gutachten ab und empfahl die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Priligy 30 mg und 60 mg Filmtabletten, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in der endgültigen Fassung bleiben, die im Verfahren der Koordinierungsgruppe erreicht wurde. Die geänderte Etikettierung und Packungsbeilage des Referenzmitgliedstaates sind in Anhang III enthalten.