

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Priligy και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. Παράρτημα Ι)

Το Priligy είναι φαρμακολογική θεραπεία εγκεκριμένη για άνδρες με πρόωρη εκσπερμάτιση (ΠΕ). Έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε 25 χώρες σε όλο τον κόσμο, περιλαμβανομένων 7 χωρών στην Ευρωπαϊκή Ένωση στο πλαίσιο αποκεντρωμένης διαδικασίας, με τη Σουηδία ως κράτος μέλος αναφοράς. Οι χώρες που μετείχαν στην πρώτη φάση της διαδικασίας ήταν η Αυστρία, η Γερμανία, η Ισπανία, η Φινλανδία, η Ιταλία και η Πορτογαλία. Η εγκεκριμένη ένδειξη στην ΕΕ είναι η θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης σε άνδρες ηλικίας από 18 έως 64 ετών.

Στη συνέχεια, η Janssen Cilag υπέβαλε αίτηση αμοιβαίας αναγνώρισης του Priligy, 30 mg και 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία στα ακόλουθα κράτη μέλη: Βέλγιο, Βουλγαρία, Κύπρος, Τσεχική Δημοκρατία, Δανία, Εσθονία, Ελλάδα, Γαλλία, Ουγγαρία, Ιρλανδία, Ισλανδία, Λιθουανία, Λουξεμβούργο, Λεττονία, Μάλτα, Κάτω Χώρες, Νορβηγία, Πολωνία, Ρουμανία, Σλοβενία, Σλοβακία και Ηνωμένο Βασίλειο.

Η δραστική ουσία του Priligy, η υδροχλωρική δαποξετίνη, ανήκει στην κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI), ουσίες που αναπτύχθηκαν αρχικά για τη δυνητική θεραπεία του πόνου, της παχυσαρκίας και της κατάθλιψης. Μετά από αναφορές καθυστέρησης της εκσπερμάτισης σε ασθενείς που λάμβαναν δαποξετίνη για μείζονες καταθλιπτικές διαταραχές, λαμβάνοντας δε υπόψη την ταχεία έναρξη δράσης και την εικόνα αποβολής της ουσίας, το φάρμακο αναπτύχθηκε για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης κατ' επίκληση.

Στις μελέτες φάσης III που διενεργήθηκαν, παρατηρήθηκε συσχέτισμος δόσης-απόκρισης σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα ($\geq 12\%$ περισσότεροι αποκρινόμενοι στη δόση των 30 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και επιπλέον 5-10% αποκρινόμενοι στη δόση των 60 mg σε σύγκριση με τη δόση των 30 mg) και την ασφάλεια (0,05, 0,06 και 0,23% περιστατικά συγκοπής με απώλεια συνείδησης για το εικονικό φάρμακο, τη δόση 30 mg και 60 mg, αντίστοιχα).

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ορισμένα κράτη μέλη έκριναν ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για τη δόση των 60 mg δεν ήταν θετική. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η πρόωρη εκσπερμάτιση δεν είναι μια απειλητική για τη ζωή νόσος, το πρόσθετο όφελος της δόσης των 60 mg σε σύγκριση με τη δόση των 30 mg (5-10% περισσότεροι αποκρινόμενοι) κρίθηκε εξαιρετικά μέτριο ώστε να θεωρηθεί ότι υπερτερεί του αυξημένου κινδύνου σοβαρών περιστατικών συγκοπής. Επειδή δεν μπορούσε να επιτευχθεί συμφωνία, η διαδικασία παραπέμφθηκε στη CHMP.

- **Ζητήματα αποτελεσματικότητας**

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια τεκμηριώθηκαν σε τέσσερις μελέτες φάσης III διάρκειας 12-24 εβδομάδων, οι οποίες συνέκριναν τη δόση δαποξετίνης 30 mg κατ' επίκληση και τη δόση 60 mg κατ' επίκληση με εικονικό φάρμακο. Διενεργήθηκε επίσης μία μελέτη διάρκειας 9 εβδομάδων για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων στέρησης δαποξετίνης 60 mg κατ' επίκληση και δαποξετίνης 60 mg μία φορά την ημέρα, καθώς και μια άλλη ανοιχτή μελέτη επέκτασης διάρκειας 9 μηνών (βλ. τον παρακάτω συνοπτικό πίνακα). Τα βασικά τελικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν ο ενδοκολπικός άδηλος χρόνος εκσπερμάτισης (IELT) και το ποσοστό των αποκρινόμενων σύμφωνα με τις μετρήσεις ελέγχου εκσπερμάτισης και προσωπικής δυσφορίας (τουλάχιστον αύξηση κατά 2 κατηγορίες στον έλεγχο εκσπερμάτισης και μείωση κατά 1 κατηγορία στην προσωπική δυσφορία).

Μελέτη	Σχεδιασμός και δόση	Αριθμός υποκειμένων
R096769- PRE-3001	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων για την αξιολόγηση της δαποξετίνης 30 mg και 60 mg κατ' επίκληση.	Εικονικό φάρμακο: 385 Δαποξετίνη 30 mg: 388 Δαποξετίνη 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της δαποξετίνης 30 mg και 60 mg κατ' επίκληση.	Εικονικό φάρμακο: 357 Δαποξετίνη 30 mg: 354 Δαποξετίνη 60 mg: 356
C-2002-012	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της δαποξετίνης 30 mg και 60 mg κατ' επίκληση.	Εικονικό φάρμακο: 440 Δαποξετίνη 30 mg: 429 Δαποξετίνη 60 mg: 425
C-2002-013	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 12 εβδομάδων για την αξιολόγηση της δαποξετίνης 30 mg και 60 mg κατ' επίκληση.	Εικονικό φάρμακο: 430 Δαποξετίνη 30 mg: 445 Δαποξετίνη 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 9 εβδομάδων για την αξιολόγηση της δαποξετίνης 60 mg κατ' επίκληση και της δαποξετίνης 60 mg μία φορά την ημέρα.	Εικονικό φάρμακο: 245 Δαποξετίνη 60 mg κατ' επίκληση: 491 Δαποξετίνη 60 mg μία φορά την ημέρα: 502
C-2002-014	Πολυκεντρική, ανοιχτή μελέτη επέκτασης διάρκειας 9 μηνών (με τη συμμετοχή υποκειμένων από τις μελέτες C-2002-012 και C-2002-013)	Δαποξετίνη 60 mg: 1774 Μειωμένη δόση 30 mg: 194

Τα κράτη μέλη που ήγειραν ενστάσεις επεσήμαναν ότι η δόση των 60 mg επιφέρει ήπιο μόνο κλινικό όφελος έναντι της δόσης των 30 mg και ζήτησαν από τον ΚΑΚ να τεκμηριώσει ότι η αύξηση της απόκρισης που παρατηρείται με τη δόση των 60 mg είναι στατιστικά και κλινικά σημαντική. Τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από την εταιρεία παρουσιάζονται στη συνέχεια.

Στις μελέτες φάσης ΙΙΙ, το όφελος της θεραπείας μετρήθηκε σε υποκείμενα που πληρούσαν τα προκαθορισμένα σύνθετα τελικά σημεία λειτουργικού οφέλους (δηλαδή βελτίωση του ελέγχου της εκσπερμάτισης) και συναισθηματικού οφέλους (δηλαδή μείωση του επιπέδου δυσφορίας) που σχετίζονται με το άδηλο της εκσπερμάτισής τους. Ο μέσος χρόνος IELT κατά την ολοκλήρωση της μελέτης για τους αποκρινόμενους στις μελέτες R096769-PRE-3001 και R096769-PRE-3003 προσέγγιζε τα 6 λεπτά σε σύγκριση με περίπου 1 λεπτό κατά την έναρξη της μελέτης, ανεξαρτήτως της ομάδας θεραπείας (τα υποκείμενα κατανεμήθηκαν τυχαία σε θεραπεία σταθερής δόσης με δαποξετίνη 30 mg ή 60 mg).

Για το συγκεκριμένο σύνθετο τελικό σημείο, η ανάλυση των δεδομένων που αντλήθηκαν κατέδειξε ότι στις εβδομάδες 9-12 το ποσοστό των υποκειμένων στην ομάδα δαποξετίνης 60 mg που αποκρίθηκαν ήταν 40,2% έναντι 30,8% που ήταν το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα των 30 mg και 18,1% στην ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Η διαφορά του φαρμάκου με το εικονικό

φάρμακο, εκφρασμένη σε ποσοστά, ήταν 22,1% για τη δαποξετίνη 60 mg και 12,8% για τη δαποξετίνη 30 mg.

Στην ανάλυση των δεδομένων που αντλήθηκαν για τα αποτελέσματα την εβδομάδα 12 βάσει των αναφορών των ίδιων των ασθενών σχετικά με την κλίμακα σφαιρικής εντύπωσης της μεταβολής στην κλινική κατάσταση (CGIC), το ποσοστό των υποκειμένων που ανέφεραν τις δύο υψηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα CGIC, δηλαδή «καλύτερα» ή «πολύ καλύτερα», ήταν 39,0% στην ομάδα δαποξετίνης 60 mg, 30,7% στην ομάδα δαποξετίνης 30 mg και 14,8% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Από όλα τα υποκείμενα που εμφάνισαν βελτίωση στην κατάσταση πρόωρης εκσπερμάτισης (δηλαδή βαθμολογία στην κλίμακα CGIC τουλάχιστον «ελαφρώς καλύτερα»), το ποσοστό των υποκειμένων που ανέφεραν βελτίωση την εβδομάδα 9-12 ήταν 71,7% για τη δαποξετίνη 60 mg, 62,1% για τη δαποξετίνη 30 mg και 36,0% για την ομάδα εικονικού φαρμάκου. Η διαφορά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου ήταν 35,6% για τη δαποξετίνη 60 mg και 26,0% για τη δαποξετίνη 30 mg.

Οι 4 μετρήσεις σχετικά με τα αποτελέσματα βάσει των αναφορών των ίδιων των ασθενών αφορούν την αδυναμία ελέγχου της εκσπερμάτισης, τη δυσφορία που σχετίζεται με τον χρόνο εκσπερμάτισης, την ικανοποίηση από τη σεξουαλική συνουσία και τις δυσκολίες στη σχέση. Η κατανομή των απαντήσεων στις εν λόγω μετρήσεις, από άνδρες που πληρούν το σύνθετο τελικό σημείο, συγκρίθηκε με αυτήν ανδρών που δεν εμφανίζουν πρόωρη εκσπερμάτιση οι οποίοι μετείχαν στη μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην ΕΕ (R096769-PRE-3004).

Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ των αποκρινόμενων στη θεραπεία (δηλαδή τα υποκείμενα που ανέφεραν αύξηση του ελέγχου εκσπερμάτισης κατά 2 τουλάχιστον κατηγορίες και μείωση της προσωπικής δυσφορίας κατά 1 τουλάχιστον κατηγορία) στο πλαίσιο της μελέτης R096769-PRE-3001, παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ποσοστά:

- Σε ό,τι αφορά τον έλεγχο εκσπερμάτισης, ποσοστό 98,9% των αποκρινόμενων ανέφεραν «πολύ μικρό» ή «μικρό» έλεγχο κατά την έναρξη της μελέτης, ενώ 67,4% ανέφεραν «καλό» ή «πολύ καλό» έλεγχο κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, σε σύγκριση με 78,4% των ανδρών χωρίς πρόωρη εκσπερμάτιση οι οποίοι ανέφεραν «καλό» ή «πολύ καλό» έλεγχο στη μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην ΕΕ (R096769-PRE-3004)
- Για την προσωπική δυσφορία, ποσοστό 77,9% των αποκρινόμενων ανέφεραν «υπερβολική» ή «αρκετή» δυσφορία κατά την έναρξη της μελέτης, ενώ 80,1% ανέφεραν «καθόλου» ή «ελάχιστη» δυσφορία κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, σε σύγκριση με 91,9% των ανδρών χωρίς πρόωρη εκσπερμάτιση οι οποίοι ανέφεραν «καθόλου» ή «ελάχιστη» δυσφορία στη μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην ΕΕ (R096769-PRE-3004)
- Σε ό,τι αφορά την ικανοποίηση από τη σεξουαλική συνουσία, ποσοστό 64,4% των αποκρινόμενων ανέφεραν «πολύ λίγη» ή «λίγη» ικανοποίηση κατά την έναρξη της μελέτης, ενώ 71,9% ανέφεραν «καλή» ή «πολύ καλή» ικανοποίηση κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, σε σύγκριση με 91,6% των ανδρών χωρίς πρόωρη εκσπερμάτιση οι οποίοι ανέφεραν «καλή» ή «πολύ καλή» ικανοποίηση στη μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην ΕΕ (R096769-PRE-3004)
- Για τις διαπροσωπικές δυσκολίες, ποσοστό 33,7% των αποκρινόμενων ανέφεραν «υπερβολικές» ή «αρκετές» διαπροσωπικές δυσκολίες κατά την έναρξη της μελέτης, ενώ 79,1% ανέφεραν «καθόλου» ή «ελάχιστες» διαπροσωπικές δυσκολίες κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, σε σύγκριση με 98,4% των ανδρών χωρίς πρόωρη εκσπερμάτιση οι οποίοι ανέφεραν «καθόλου» ή «ελάχιστες» διαπροσωπικές δυσκολίες στη μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην ΕΕ (R096769-PRE-3004).

Οι μελέτες φάσης III σχεδιάστηκαν αρχικά για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της δαποξετίνης 30 και 60 mg με αυτά του εικονικού φαρμάκου, και όχι για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των

διαφορετικών δόσεων του φαρμάκου (δηλαδή των δόσεων 30 mg έναντι 60 mg). Για τον λόγο αυτό, ο ΚΑΚ διενήργησε διερευνητικές αναλύσεις για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της δαποξετίνης 60 mg και της δαποξετίνης 30 mg.

Στη μελέτη αποτελεσματικότητας και ασφάλειας που διεξήχθη στην ΕΕ (R096769-PRE-3001) την εβδομάδα 24, η στατιστική σημασία της επίδρασης της δαποξετίνης 60 mg συγκρίθηκε με αυτήν της δαποξετίνης 30 mg σε ό,τι αφορά τις βασικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας, δηλαδή του διάμεσου χρόνου IELT, του σύνθετου τελικού σημείου και των ορίων των μετρήσεων της κλίμακας σφαιρικής εντύπωσης της μεταβολής στην κλινική κατάσταση (CGIC) με βάση την αξιολόγηση των υποκειμένων ως τουλάχιστον «καλύτερη» και τουλάχιστον «ελαφρώς καλύτερη». Τα αποτελέσματα της σύγκρισης παρατίθενται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1: Μελέτη σύγκρισης θεραπείας δαποξετίνης 30 mg έναντι 60 mg: R0967PRE-3001 Σύνοψη τελικών σημείων (εβδομάδα θεραπείας 24)

(Σύνοψη κλινικής αποτελεσματικότητας της δαποξετίνης: ανάλυση προς θεραπεία πληθυσμού)

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

Στις αναλύσεις των δεδομένων που αντλήθηκαν από τη μελέτη φάσης III, η στατιστική σημασία της επίδρασης της δαποξετίνης 60 mg σε σύγκριση με τη δαποξετίνη 30 mg για τις βασικές παραμέτρους αποτελεσματικότητας του μέσου χρόνου IELT, του διάμεσου χρόνου IELT και αμφότερων των ορίων των μετρήσεων της κλίμακας σφαιρικής εντύπωσης της μεταβολής στην κλινική κατάσταση (CGIC), με βάση την αξιολόγηση των υποκειμένων, ως τουλάχιστον «καλύτερη» και τουλάχιστον «ελαφρώς καλύτερη» παρατίθενται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2: Σύγκριση θεραπείας δαποξετίνης 30 mg έναντι 60 mg : Μελέτες δεδομένων για τα τελικά σημεία φάσης 3 (εβδομάδα θεραπείας 12)
(Σύνοψη κλινικής αποτελεσματικότητας δαποξετίνης: ανάλυση προς θεραπεία πληθυσμού)

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

Παρά το γεγονός ότι οι μελέτες φάσης III δεν αποσκοπούσαν στην ανίχνευση στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της δόσης των 30 mg και των 60 mg, σε όλες τις μελέτες για όλα τα τελικά σημεία παρατηρήθηκε σχέση δόσης-απόκρισης.

Επειδή τα δεδομένα του IELT δεν αναμένεται να είναι κανονικά κατανομημένα, ως η πλέον κατάλληλη στατιστική προσέγγιση έχει προταθεί ο μέσος γεωμετρικός IELT αντί του μέσου IELT. Στην ανάλυση των λογαριθμικών δεδομένων, ο μέσος γεωμετρικός IELT την εβδομάδα 24 στη μελέτη R096769-PRE-3001 ήταν 2,3 λεπτά για τη δαποξετίνη 60 mg και 1,8 λεπτά για τη δαποξετίνη 30 mg ($p < 0,001$) (Πίνακας 3). Παρόμοια αποτελέσματα για τον μέσο γεωμετρικό IELT την εβδομάδα 12 παρατηρήθηκαν σε κάθε μελέτη φάσης III στην οποία μετρήθηκε ο IELT.

Πίνακας 3: Δαποξετίνη 30 mg έναντι δαποξετίνης 60 mg Σύγκριση θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη τις γεωμετρικές μέσες εκτιμήσεις των τελικών σημείων (LPOCF)
(Σύνοψη κλινικής αποτελεσματικότητας δαποξετίνης: ανάλυση προς θεραπεία πληθυσμού)

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

Αναλύσεις ευαισθησίας: Οι αναλύσεις ευαισθησίας διενεργήθηκαν για τις βασικές μεταβλητές αποτελεσματικότητας και η κάθε μία αντιπροσωπεύει πιο συντηρητικές παραδοχές από αυτές που προβλέπονται στις αρχικά προγραμματισθείσες αναλύσεις, μεταξύ των οποίων ο προς θεραπεία πληθυσμός με βάση την προώθηση της τελευταίας παρατήρησης μετά την αρχική τιμή (LPOCF). Στα υποκείμενα που διέκοψαν νωρίς, ή τα υποκείμενα για τα οποία δεν υπήρχαν καθόλου δεδομένα μετά τις αρχικές τιμές, ή δεν είχαν δεδομένα μετά τις αρχικές τιμές την εβδομάδα 9-12 και κρίθηκαν ως μη αποκρινόμενα, όλες οι αναλύσεις για όλα τα τελικά σημεία επιβεβαιώνουν το όφελος της θεραπείας με δαποξετίνη. Οι εν λόγω αναλύσεις θεωρούν ότι όλα τα υποκείμενα με ελλιπή δεδομένα, ανεξαρτήτως της αιτιολογίας διακοπής, δεν έχουν κανένα όφελος από τη θεραπεία με δαποξετίνη.

Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP απεφάνθη ότι οι ασθενείς που έλαβαν Priligy 30 mg και 60 mg εμφάνισαν στατιστικά σημαντική απόκριση έναντι των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ανησυχίες εγέρθηκαν σχετικά με το προστιθέμενο όφελος της δόσης των 60 mg σε σύγκριση με τη δόση των 30 mg.

Η πιο σημαντική μελέτη για τον ευρωπαϊκό πληθυσμό-στόχο (R096769-PRE-3001) δεν κατάφερε να καταδείξει στατιστική σημασία για το πρωτεύον τελικό σημείο (μέσος IELT) συγκρίνοντας τη δόση των 30 με τη δόση των 60 mg. Ωστόσο, ο διάμεσος και ο γεωμετρικός μέσος είναι οι πιο κατάλληλες παράμετροι μέτρησης του μέσου IELT, για τα εν λόγω δε τελικά σημεία παρατηρήθηκαν εξαιρετικά

σημαντικές διαφορές μεταξύ των δόσεων 30 και 60 mg. Το σημαντικότερο είναι ότι στις διάφορες αναλύσεις αποκρινόμενων υπάρχουν στατιστικά σημαντικά περισσότεροι αποκρινόμενοι με τη δόση των 60 mg, περιλαμβανομένων των αναλύσεων πρωτευόντων τελικών σημείων των αποκρινόμενων.

Στις αναλύσεις δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από όλες τις μελέτες φάσης III παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές που συνηγορούν υπέρ των δόσεων 60 mg σε σύγκριση με τις δόσεις των 30 mg για τον διάμεσο IELT, καθώς και για δύο από τις τρεις μετρήσεις αποτελεσμάτων βάσει των αναφορών των ίδιων των ασθενών, δηλαδή το σύνθετο τελικό σημείο (C2D1) και τις μετρήσεις της κλίμακας σφαιρικής εντύπωσης της μεταβολής στην κλινική κατάσταση (CGIC) με ένδειξη τουλάχιστον «ελαφρώς καλύτερα». Η διαφορά αυτή δεν λήφθηκε υπόψη για τον μέσο IELT.

Παρότι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα για κάθε ανάλυση, από το συνολικό πρότυπο πρέπει να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τεκμηριώνεται μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα της δόσης των 30 έναντι αυτής των 60 mg.

Επίσης, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι ποσοστό έως και 10% περίπου επιπλέον ασθενών αποκρίνεται στη δόση των 60 mg σε σύγκριση με τη δόση των 30 mg.

Διατυπώθηκε το συμπέρασμα ότι το Priligy 30 mg είναι αποτελεσματικότερο από το εικονικό φάρμακο. Σε ό,τι αφορά την περιεκτικότητα των 60 mg, σε όλες τις αναλύσεις παρατηρείται λιγότερο ή περισσότερο έντονη σχέση δόσης-απόκρισης. Έχει τεκμηριωθεί μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα της δόσης των 60 mg έναντι της δόσης των 30 mg. Κατά μέσο όρο, τα αποτελέσματα φαίνονται μέτρια. Ωστόσο, στις διάφορες αναλύσεις αποκρινόμενων παρατηρείται ένα συνεπές πρότυπο $\geq 12\%$ περισσότερων αποκρινόμενων με τη δόση των 30 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και ένα πρόσθετο 5-10% περισσότερων αποκρινόμενων με τη δόση των 60 mg. Αναγνωρίζεται ότι τα εν λόγω αποτελέσματα συνιστούν συντηρητικές εκτιμήσεις που προέρχονται από την προσέγγιση προώθησης αρχικής παρατήρησης (BOCF) για την εκτίμηση των ελλειπόντων τιμών, δηλαδή τα υποκείμενα που διακόπτουν τη θεραπεία πριν από το τέλος της μελέτης υπολογίζονται ως μη αποκρινόμενοι.

- **Ζητήματα ασφάλειας**

Τα κράτη μέλη που ήγειραν ενστάσεις τόνισαν ότι η αύξηση στην απόκριση που παρατηρείται με τη δόση των 60 mg σε σύγκριση με τη δόση των 30 mg στις κλινικές μελέτες αντισταθμίζεται από τη δοσοεξαρτώμενη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικότερα της συχνότητας εμφάνισης συγκοπής που σχετίζεται με την απώλεια συνείδησης, βραδυκαρδίας και ασυστολίας.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρονται στις κλινικές μελέτες φάσης III (μεταξύ των οποίων ναυτία, διάρροια, ζάλη, πονοκέφαλος, αϋπνία και κόπωση, οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της κατηγορίας των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης), ήταν κατά κανόνα οξείες συμπτωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, αυτοπεριοριστικές, ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας, σύντομης διάρκειας και σχετιζόμενες χρονικά με τη δόση.

Από τις συχνότερα αναφερόμενες δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι περισσότερες από τις μισές αναφέρθηκαν κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες της περιόδου της διπλής τυφλής θεραπείας των μελετών φάσης III, ακόμα και από την πρώτη δόση, εμφανίστηκαν δε και υποχώρησαν εντός του προβλεπόμενου χρονικού πλαισίου της αναμενόμενης C_{max} της δαποξετίνης (πίνακας 4).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ($\geq 2\%$) που εμφανίστηκαν εντός 4 εβδομάδων στο πλαίσιο ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης III (Σύνοψη κλινικής αποτελεσματικότητας δαποξετίνης: ανάλυση προς θεραπεία πληθυσμού)

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.

Εκ των 6.081 υποκειμένων που καταναμήθηκαν τυχαία σε θεραπεία στις μελέτες φάσης III, 41 υποκείμενα ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (25 υποκείμενα έλαβαν θεραπεία με δαποξετίνη, 16 υποκείμενα έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο). Για τις εν λόγω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες δεν παρατηρήθηκε καμία ανακολουθία μεταξύ των δόσεων 30 mg και 60 mg δαποξετίνης και του εικονικού φαρμάκου: εικονικό φάρμακο 0,9%, δαποξετίνη 30 mg κατ' επίκληση 0,6% και δαποξετίνη 60 mg κατ' επίκληση 0,5%.

Κατά την αξιολόγηση με ειδικά εργαλεία, στο πλαίσιο μελετών αξιολόγησης της θεραπείας με δαποξετίνη 60 mg κατ' επίκληση και 60 mg μία φορά την ημέρα για χρονικό διάστημα έως 24 και 9 εβδομάδων αντίστοιχα, δεν εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την κατηγορία των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Αυτές αφορούσαν πολλές ανησυχίες σχετικές με την ασφάλεια των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης με αντικαταθλιπτικές ιδιότητες που κυκλοφορούν στην αγορά, όπως αυτοκτονικότητα οφειλόμενη στη θεραπεία, κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη διάθεση (περιλαμβανομένης της κατάθλιψης και του άγχους), ακαθησία, στερητικό σύνδρομο εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης και ανεπιθύμητες ενέργειες στη σεξουαλική λειτουργία, οι οποίες μετρώνται με τη χρήση ευρέως αποδεκτών και επικυρωμένων κλιμάκων αξιολόγησης, περιλαμβανομένης της κλίμακας μέτρησης της κατάθλιψης κατά Montgomery-Esberg (MADRS) και του ερωτηματολογίου της κλίμακας κατάθλιψης κατά Beck (BDI-II) (διάθεση), της κλίμακας άγχους κατά Hamilton (HAM-A) (άγχος), της κλίμακας ακαθησίας Barnes (BARS) (ακαθησία), του καταλόγου σημείων και συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη στέρηση (DESS) (στερητικό σύνδρομο), και του διεθνούς δείκτη στυτικής λειτουργίας (IIEF) (επιδράσεις στη σεξουαλική λειτουργία) και μεθόδων (αλγόριθμος ταξινόμησης αξιολόγησης αυτοκτονιών Columbia [C-CASA] για την εκτίμηση της αυτοκτονικότητας).

Συγκοπή

Κατά τη διάρκεια των μελετών φάσης III για τη δαποξετίνη, η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή (Holter monitoring) ανίχνευσε βραδυκαρδία και ασυστολία (περιλαμβανομένου ενός περιστατικού με ασυστολία διάρκειας 28 δευτερολέπτων) που σχετιζόνταν με την εμφάνιση συγκοπής. Τα εν λόγω ευρήματα υποδεικνύουν ότι η συγκοπή που σχετίζεται με τη χορήγηση δαποξετίνης έχει νευροκαρδιογενή αιτιολογία. Η νευροκαρδιογενής συγκοπή είναι μια παροδική, αυτοπεριοριστική απώλεια συνείδησης, η επαναφορά της οποίας είναι αυθόρμητη, πλήρης και συνήθως άμεση, χωρίς συναφείς αναφερθείσες βλάβες. Τα συνήθη επεισόδια συγκοπής είναι σύντομα και δεν διαρκούν περισσότερο από 20 δευτερόλεπτα. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που εμπίπτουν στους κωδικοποιημένους προτιμώμενους όρους του MedDRA «συγκοπή» ή «νευροκαρδιογενής συγκοπή» (δηλαδή περιστατικά ενδιαφέροντος) και οι οποίες αναφέρθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαποξετίνης, 7 υποκείμενα βρίσκονταν κατά την εκδήλωση του συγκοπικού συμβάματος υπό συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Η κοιλιακή ταχυκαρδία ή άλλες σοβαρές δυσρυθμίες δεν παρατηρήθηκαν σε κανένα από τα εν λόγω 7 υποκείμενα κατά τη διάρκεια του συμβάματος.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατηρήθηκαν συνολικά 30 περιστατικά συγκοπής (περιστατικά ενδιαφέροντος). Τα μισά από αυτά κρίθηκαν ως ιατρικά επιβεβαιωμένα (διαπιστωμένη συγκοπή).

Όλα τα συμβάματα συγκοπής που παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης φάσης III, τα οποία συνοψίζονται στην αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, παρατηρήθηκαν πριν από την εφαρμογή των οδηγιών για την ελαχιστοποίηση της συχνότητας εμφάνισης συγκοπής, περιλαμβανομένων των οδηγιών προς τους ασθενείς και του αποκλεισμού ορθοστατικών ελιγμών στον σχεδιασμό της μελέτης, υποδηλώνοντας ότι η συγκοπή μπορεί να αντιμετωπιστεί με τις κατάλληλες οδηγίες προς τους ασθενείς και την κλινική εκπαίδευση. Μετά την υλοποίηση μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου από τον υποστηρικτή κατά τη διάρκεια των δύο εν εξελίξει εκείνη τη στιγμή μελετών φάσης III (R096769-PRE-3001 και R096769-PRE-3003), δεν αναφέρθηκε κανένα επεισόδιο συγκοπής στις εν λόγω μελέτες. Ορισμένες από τις διαδικασίες που απαιτούνται στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαποξετίνης (δηλαδή πρόκληση φλεβοπαρακέντησης και ορθόσταση) που ενδέχεται να συμβάλλουν στην εμφάνιση συγκοπής δεν απαιτούνται στη συνήθη κλινική πρακτική. Επισημάνθηκε επίσης ότι οι μελέτες φάσης III ήταν σχεδιασμένες για σταθερή δόση και τα υποκείμενα που κατανεμήθηκαν τυχαία στη θεραπεία με δαποξετίνη 60 mg ξεκίνησαν με τη λήψη δόσης 60 mg και όχι δόσης 30 mg, όπως συνιστάται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ). Ως εκ τούτου, αντίθετα με το μετεγκριτικό πλαίσιο όπου όλοι οι ασθενείς ξεκινούν τη θεραπεία με τη λήψη δόσης δαποξετίνης 30 mg, τα υποκείμενα που μετείχαν στις μελέτες φάσης III δεν βίωσαν την εμπειρία της αρχικής λήψης μικρότερης δόσης με δυνατότητα επιλογής για αύξηση της δόσης στην υψηλότερη, σε περίπτωση που η μικρότερη δόση ήταν καλώς ανεκτή. Η σύσταση σχετικά με την τιτλοποίηση της δόσης στην ΠΧΠ έχει ως στόχο τον μετριασμό του κινδύνου για τους ασθενείς που εκτίθενται σε δόση δαποξετίνης 60 mg και, συνεπώς, τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης πιο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στους ασθενείς, περιλαμβανομένης της συγκοπής, στην καθιερωμένη κλινική πρακτική.

Εμφάνιση συγκοπής κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής φάσης

Οι αποδείξεις για την εικόνα ασφάλειας του Priligy στην κλινική πρακτική προέρχονται από 2 συμπληρωματικές πηγές δεδομένων, ειδικότερα

- αυθόρμητα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοψίζονται σε 5 εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSUR) από τις 17 Δεκεμβρίου 2008 έως τις 17 Ιουνίου 2011, και
- δεδομένα από μια μεγάλη μετεγκριτική μελέτη επιτήρησης της ασφάλειας (R096769-PRE-4001).

Στο μετεγκριτικό πλαίσιο αναφέρθηκαν εννέα συμβάματα συγκοπής. Τέσσερα από αυτά τα συμβάματα σχετιζόνταν με τη δόση των 30 mg, ενώ τα υπόλοιπα πέντε με τη δόση των 60 mg. Όλα τα συμβάματα περιλαμβάνονται στις 5 προαναφερθείσες PSUR. Πέντε από αυτά τα συμβάματα ήταν ιατρικά επιβεβαιωμένα και τέσσερα ήταν μη επιβεβαιωμένα. Τα εν λόγω συμβάματα ήταν παροδικά και αντιμετωπίστηκαν χωρίς παρέμβαση, χωρίς να παρατηρηθούν κατώσεις ή μακροχρόνιες επιπτώσεις από το ατύχημα. Τα 9 εν λόγω συμβάματα παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο εκτιμώμενης έκθεσης στο φάρμακο μεταξύ 1.967.483 έως 3.934.965 κύκλων θεραπείας, που αντιστοιχούν σε περίπου 850.000 ασθενείς που εκτέθηκαν στη φαρμακευτική ουσία από τη στιγμή κυκλοφορίας του Priligy έως τις 17 Ιουνίου 2011. Από τον Φεβρουάριο του 2011 δεν υπήρξε καμία αυθόρμητη αναφορά για σύμβαμα συγκοπής που να σχετίζεται με τη χορήγηση Priligy.

Στη μετεγκριτική μελέτη επιτήρησης της ασφάλειας (R096769-PRE-4001), 4.002 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Priligy και 1.696 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εναλλακτική αγωγή (669 εκ των οποίων έλαβαν πόσιμη θεραπεία) για την πρόωρη εκσπερμάτιση, με βάση τα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν μέχρι και την 30ή Ιουνίου 2011, δηλαδή δεδομένα που συλλέχθηκαν για περίπου 24 μήνες από τον φορέα ρυθμιστικής έγκρισης μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας. Τα δεδομένα της εν λόγω μελέτης τεκμηριώνουν ότι η πλειονότητα των ασθενών ξεκινάει με τη λήψη δόσης δαποξετίνης 30 mg, σύμφωνα με τις συστάσεις της ΠΧΠ. Η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών έχει αναφερθεί γενικώς ως ήπια ή ίσως μέτρια, με αποτέλεσμα την περιορισμένη διακοπή της θεραπείας από τους ασθενείς κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Δεκαεπτά ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη ανέφεραν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (11 ασθενείς λάμβαναν Priligy, 6 ασθενείς λάμβαναν εναλλακτική θεραπεία χωρίς Priligy), οι οποίες κρίθηκαν από τον θεράποντα ιατρό στο σύνολό τους ως «μη σχετιζόμενες με τη θεραπεία».

Στην εν λόγω μελέτη, δεν αναφέρθηκαν συμβάματα «συγκοπής» ή «νευροκαρδιογενούς συγκοπής» σε κανέναν ασθενή που έλαβε Priligy. Συγκοπή αναφέρθηκε σε 1 ασθενή που έλαβε εναλλακτική θεραπεία χωρίς Priligy.

Οι ασθενείς που έλαβαν Priligy στο πλαίσιο της μελέτης R096769-PRE-4001, έλαβαν κατά την τελευταία επίσκεψη παρατήρησης ένα ερωτηματολόγιο για τη διατύπωση σχολίων σχετικά με την ευκρίνεια και χρησιμότητα του ενημερωτικού φυλλαδίου του Priligy ή/και του φυλλαδίου οδηγιών προς τους ασθενείς. Βάσει των δεδομένων που συλλέχθηκαν μέχρι σήμερα, οι απαντήσεις στο ερωτηματολόγιο υποδεικνύουν ότι η πλειονότητα (>98%) των ασθενών που έλαβαν το ενημερωτικό φυλλάδιο και το φυλλάδιο οδηγιών προς τους ασθενείς κατανόησε το περιεχόμενο και θεώρησε ότι οι πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και την ασφάλεια του Priligy, καθώς και την πρόωρη εκσπερμάτιση είναι επαρκείς.

Η CHMP, αφού εξέτασε τα προαναφερθέντα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια, επεσήμανε τα ακόλουθα:

Μετά την εμφάνιση μη συχνών περιστατικών συγκοπής κατά τις πρώιμες φάσεις του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης, εισήχθηκε στο πρόγραμμα της φάσης III η συνεχής ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών παρατηρήθηκαν συνολικά 30 περιστατικά συγκοπής (περιστατικά ενδιαφέροντος). Τα μισά από αυτά κρίθηκαν ως ιατρικά επιβεβαιωμένα (διαπιστωμένη συγκοπή). Εξ αυτών, ο αυστηρός ιατρικός ορισμός της συγκοπής με απώλεια

συνείδησης επαληθεύεται σε 8 περιστατικά, περιλαμβανομένου ενός περιστατικού με φλεβοκομβική παύση (με συναφή περίοδο ασυστολίας διάρκειας 28 δευτερολέπτων). Πρέπει να σημειωθεί ότι 3 από τα 6 περιστατικά συγκοπής με απώλεια συνείδησης με τη δόση των 60 mg παρατηρήθηκαν στη μελέτη R096769-PRE-3002 στην οποία όλα τα υποκείμενα υποβλήθηκαν σε ορθοστατικούς ελιγμούς, η δε σύγκριση μόνο της δόσης των 60 mg με το εικονικό φάρμακο και την τυχαία κατανομή σε αναλογία 4:1 συνεπάγεται ενδεχομένως σφάλμα για τη δόση των 60 mg.

Στις PSUR που συνοψίζουν την ασφάλεια από τις 17 Δεκεμβρίου 2008 έως τις 17 Ιουνίου 2011, περιλαμβάνονται εννέα αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών συγκοπής στο μετεγκριτικό πλαίσιο, εκ των οποίων 5 συμβάματα είναι ιατρικά επιβεβαιωμένα και 4 είναι μη επιβεβαιωμένα. Κάθε ένα από τα εν λόγω συμβάματα ήταν παροδικό και αντιμετωπίστηκε χωρίς παρέμβαση, ενώ δεν παρατηρήθηκαν κακώσεις ή μακροχρόνιες επιπτώσεις από το ατύχημα. Τα 9 εν λόγω συμβάματα παρατηρήθηκαν στο πλαίσιο εκτιμώμενης έκθεσης στη φαρμακευτική ουσία μεταξύ 1.967.483 έως 3.934.965 κύκλων θεραπείας, που αντιστοιχούν σε περίπου 850.000 ασθενείς που εκτέθηκαν στη φαρμακευτική ουσία από τη στιγμή κυκλοφορίας του Priligy έως τις 17 Ιουνίου 2011.

Τα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που τέθηκαν σε εφαρμογή είναι αποτελεσματικά στη διαχείριση των συμβαμάτων συγκοπής:

- Ορισμένα από τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου (π.χ. οδηγίες προς τους ασθενείς, αποκλεισμός ορθοστατικών ελιγμών) έχουν ήδη προστεθεί κατά τη διάρκεια του προγράμματος φάσης III χωρίς να παρατηρηθούν περαιτέρω επεισόδια συγκοπής στο κλινικό πρόγραμμα που ακολούθησε.
- Στο πλαίσιο μετεγκριτικής έκθεσης 850.000 ασθενών κατά προσέγγιση, αναφέρθηκαν αυθόρμητα μόνο 9 συμβάματα συγκοπής, 5 εκ των οποίων είναι ιατρικά επιβεβαιωμένα και 4 είναι μη επιβεβαιωμένα. Όλα τα συμβάματα ήταν μικρής διάρκειας και αντιμετωπίστηκαν χωρίς παρέμβαση.
- Τα ενδιάμεσα δεδομένα (4.002 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Priligy) της μετεγκριτικής μελέτης παρατήρησης της ασφάλειας (R096769-PRE-4001) καταδεικνύουν ότι:
 - Δεν έχουν αναφερθεί συμβάματα συγκοπής.
 - 92% των ασθενών έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με την ΠΧΠ, δηλαδή ξεκίνησαν τη θεραπεία με τη δόση των 30 mg.
 - Ποσοστό άνω του 98% των ασθενών που έλαβαν Priligy κρίνει ότι το ενημερωτικό φυλλάδιο και το φυλλάδιο οδηγιών για τους ασθενείς είναι κατανοητά και θεωρεί ότι οι πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και την ασφάλεια του Priligy είναι χρήσιμες.

Γενική συζήτηση και αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CHMP απεφάνθη ότι οι ασθενείς που έλαβαν Priligy 30 mg και 60 mg κατέδειξαν στατιστικά σημαντική απόκριση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σε ό,τι αφορά το πρόσθετο όφελος της δόσης των 60 mg, η μέση (ή ενδιάμεση) διαφορά στο IELT μεταξύ της δόσης των 30 και των 60 mg κρίνεται οριακή. Ωστόσο, σε συντηρητικές αναλύσεις αποκρινόμενων βάσει των δεδομένων του IELT καθώς και στα αποτελέσματα που αναφέρονται από τους ίδιους τους ασθενείς ή τους συντρόφους τους παρατηρείται ένα πρόσθετο ποσοστό 5-10% αποκρινόμενων στη δόση των 60 mg σε σύγκριση με τη δόση των 30 mg.

Ως προς την ασφάλεια τα βασικά συμβάματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ήταν ναυτία, διάρροια, ζάλη, πονοκέφαλος, αϋπνία και κόπωση, τα οποία είναι χαρακτηριστικά της κατηγορίας των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Η

βασική ανησυχία για την ασφάλεια σχετίζεται με την εμφάνιση συγκοπής, ειδικότερα με τη δόση των 60 mg. Ωστόσο, ο αρχικά παρατηρηθείς υπερβολικός κίνδυνος συγκοπής με τη δόση των 60 mg θεωρήθηκε διαχειρίσιμος με τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που υιοθετήθηκαν κατά τη διάρκεια του προγράμματος φάσης III. Σε ό,τι αφορά την πρόσθετη διατύπωση στις πληροφορίες του προϊόντος, στην αρχική αποκεντρωμένη διαδικασία είχε αποφασισθεί και συμφωνηθεί ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου ήταν θετική για τη δόση των 60 mg. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται περαιτέρω από την απουσία περιστατικών συγκοπής στη μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας και την εκτιμώμενη μετεγκριτική έκθεση 850.000 ασθενών, με 5 μόνο ιατρικά επιβεβαιωμένες αυθόρμητες αναφορές συγκοπής, στο σύνολό τους σύντομης διάρκειας, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν χωρίς παρέμβαση.

Συμπερασματικά, σε ορισμένους ασθενείς με ανεπαρκή απόκριση στη δόση των 30 mg μπορεί να επιτευχθεί σημαντική βελτίωση με τη δόση των 60 mg. Ο δυνητικά αυξημένος κίνδυνος συγκοπής έχει αποδειχθεί διαχειρίσιμος με τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που θεσπίστηκαν. Ως εκ τούτου, η CHMP απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Priligy 30 mg και 60 mg είναι θετική.

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης και την τροποποίηση της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που εκκινήθηκε από τη Σουηδία, δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK του Συμβουλίου.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, ειδικότερα για τη στήριξη της αποτελεσματικότητας του Priligy 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία έναντι του Priligy 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την ασφάλεια του Priligy, ειδικότερα για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 60 mg και τα αναφερθέντα περιστατικά συγκοπής.
- Η επιτροπή έκρινε ότι σε ορισμένους ασθενείς με ανεπαρκή απόκριση στη δόση των 30 mg μπορεί να επιτευχθεί σημαντική βελτίωση με τη δόση των 60 mg και ότι ο δυνητικά αυξημένος κίνδυνος συγκοπής έχει αποδειχθεί διαχειρίσιμος με τα κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Priligy 30 mg και 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι θετική.

Η CHMP εξέδωσε θετική γνώμη σχετικά με τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Priligy 30 mg και 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, για τα οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος παραμένει ίδια με την τελική έκδοση που διαμορφώθηκε κατά τη διάρκεια των εργασιών της ομάδας συντονισμού. Η τροποποιημένη επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης των κρατών μελών αναφοράς παρατίθενται στο Παράρτημα III.