

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF ET DE LA MODIFICATION DE  
L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE, PRESENTES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES  
MEDICAMENTS**

## Conclusions scientifiques

### ***Résumé général de l'évaluation scientifique de Priligy et noms associés (voir annexe I)***

Priligy est un traitement pharmacologique approuvé pour les hommes souffrant d'éjaculation prématurée (EP). Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans 25 pays du monde, dont sept pays de l'Union européenne qui ont participé à une procédure décentralisée au cours de laquelle la Suède est intervenue en tant qu'État membre de référence. Les pays impliqués dans la première vague étaient l'Autriche, l'Allemagne, l'Espagne, la Finlande, l'Italie et le Portugal. L'indication approuvée dans l'UE est le traitement de l'éjaculation prématurée chez l'homme âgé de 18 à 64 ans.

Par la suite, Janssen Cilag a introduit une demande de reconnaissance mutuelle pour Priligy 30 mg et 60 mg en comprimés pelliculés dans les États membres suivants: Belgique, Bulgarie, Chypre, République tchèque, Danemark, Estonie, Grèce, France, Hongrie, Irlande, Islande, Lituanie, Luxembourg, Lettonie, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Roumanie, Slovaquie et Royaume-Uni.

Le principe actif de Priligy est le chlorhydrate de dapoxétine, qui fait partie de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et a été mis au point initialement en tant que traitement potentiel de la douleur, de l'obésité et de la dépression. Des retards éjaculatoires chez des patients recevant de la dapoxétine dans le cadre du traitement de troubles dépressifs majeurs ayant été notifiés et compte tenu du profil de début d'action et d'élimination rapides de la substance, celle-ci a été développée par la suite en tant que traitement de l'EP sur une base d'administration au besoin (p.r.n. - *pro re nata*).

Au cours des études de phase III qui ont été menées, une relation avec la dose a été observée en ce qui concerne l'efficacité ( $\geq 12$  % de répondeurs en plus à la dose de 30 mg par comparaison avec le placebo et 5 à 10 % de répondeurs supplémentaires à la dose de 60 mg par comparaison avec 30 mg) et la sécurité (0,05, 0,06 et 0,23 % de cas de syncope avec perte de conscience sous placebo et aux doses de 30 mg et 60 mg respectivement).

Lors de la procédure de reconnaissance mutuelle, certains États membres ont estimé que le rapport bénéfice/risque à la dose de 60 mg n'était pas positif. Considérant que l'EP n'est pas une maladie mortelle, l'avantage ajouté de la dose de 60 mg par comparaison avec celle de 30 mg (5-10 % de répondeurs en plus) a été jugé trop modeste pour compenser le risque potentiellement accru de cas sévères de syncope. Aucun accord n'ayant pu être atteint, la procédure a ensuite été transmise au comité des médicaments à usage humain (CHMP).

- **Questions d'efficacité**

L'efficacité et la sécurité ont été documentées dans quatre études de phase III d'une durée de 12 à 24 semaines comparant la dapoxétine 30 mg p.r.n. et 60 mg p.r.n. au placebo. Une étude de 9 semaines, suivie d'une étude d'extension ouverte de 9 mois (voir tableau de synthèse ci-dessous), a également été menée pour évaluer les effets de sevrage de la dapoxétine 60 mg p.r.n. et 60 mg q.d. (une fois par jour). Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le temps de latence d'éjaculation intravaginale (IELT - Intravaginal Ejaculation Latency Time) et le pourcentage de répondeurs sur la base de la perception de contrôle de l'éjaculation et de la souffrance psychologique personnelle (augmentation d'au moins deux catégories pour le contrôle

de l'éjaculation et diminution d'au moins une catégorie pour la souffrance psychologique personnelle).

Étude	Modèle et dosage	Nombre de patients
<b>R096769- PRE-3001</b>	Étude randomisée en double aveugle contre placebo de 24 semaines évaluant la dapoxétine 30 mg et 60 mg p.r.n.	Placebo: 385 Dapoxétine 30 mg: 388 Dapoxétine 60 mg: 389
<b>R096769- PRE-3003</b>	Étude randomisée en double aveugle contre placebo de 12 semaines évaluant la dapoxétine 30 mg et 60 mg p.r.n.	Placebo: 357 Dapoxétine 30 mg: 354 Dapoxétine 60 mg: 356
<b>C-2002-012</b>	Étude randomisée en double aveugle contre placebo de 12 semaines évaluant la dapoxétine 30 mg et 60 mg p.r.n.	Placebo: 440 Dapoxétine 30 mg: 429 Dapoxétine 60 mg: 425
<b>C-2002-013</b>	Étude randomisée en double aveugle contre placebo de 12 semaines évaluant la dapoxétine 30 mg et 60 mg p.r.n.	Placebo: 430 Dapoxétine 30 mg: 445 Dapoxétine 60 mg: 445
<b>R096769- PRE-3002</b>	Étude randomisée en double aveugle contre placebo de 9 semaines évaluant la dapoxétine 60 mg p.r.n. et la dapoxétine 60 mg q.d.	Placebo: 245 Dapoxétine 60 mg p.r.n.: 491 Dapoxétine 60 mg q.d.: 502
<b>C-2002-014</b>	Étude d'extension multicentrique ouverte de 9 mois (recrutant des patients ayant participé aux études C-2002-012 et C-2002-013)	Dapoxétine 60 mg: 1774 Réduction de dose jusqu'à 30 mg: 194

Les États membres qui ont formulé une objection ont fait remarquer que la dose de 60 mg n'apporte qu'un léger bénéfice clinique par rapport à la dose de 30 mg et ont demandé au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de justifier que l'augmentation de la réponse sous 60 mg est statistiquement significative et cliniquement importante. Les données soumises par la firme sont présentées ci-dessous.

Dans les études de phase III, le bénéfice du traitement a été mesuré sur des sujets qui satisfaisaient aux critères d'évaluation combinés préalablement spécifiés exigeant un bénéfice fonctionnel (à savoir un contrôle amélioré de l'éjaculation) et un bénéfice émotionnel (à savoir des niveaux de souffrance psychologique diminués) en rapport avec la latence de leur éjaculation. L'IELT moyen à la fin de l'étude dans le cas des réponders participant aux études R096769-PRE-3001 et R096769-PRE-3003 approchait les six minutes contre une minute environ à la base, indépendamment du groupe de traitement (les sujets ont été assignés de manière aléatoire à un groupe de traitement à dose fixe, recevant soit de la dapoxétine 30 mg, soit de la dapoxétine 60 mg).

Pour ce critère combiné d'évaluation, l'analyse des données agrégées a prouvé que le pourcentage de réponders dans le groupe de la dapoxétine 60 mg était de 40,2 % contre 30,8 % dans le groupe de la dapoxétine 30 mg et 18,1 % dans le groupe du placebo à la semaine 9 ou 12. La

différence en pourcentage, hors placebo, était de 22,1 % sous dapoxétine 60 mg et de 12,8 % sous dapoxétine 30 mg.

Dans l'analyse des données agrégées pour la mesure du résultat déclaré par le sujet (PRO - Subject Reported Outcome) concernant l'impression clinique globale de changement (CGIC - Clinical Global Impression of Change), le pourcentage de sujets notifiant les deux évaluations CGIC les plus élevées, à savoir une «amélioration» ou «nette amélioration», était de 39,0 % dans le groupe de la dapoxétine 60 mg, 30,7 % dans le groupe de la dapoxétine 30 mg et 14,8 % dans le groupe du placebo à la semaine 12. Pour tous les sujets ayant observé une amélioration de leur état d'EP (à savoir une évaluation de la CGIC d'au moins une «légère amélioration»), le pourcentage de sujets qui a notifié une amélioration à la semaine 9 ou 12 était de 71,7 % pour la dapoxétine 60 mg, de 62,1 % pour la dapoxétine 30 mg et de 36,0 % dans le groupe du placebo. La différence hors placebo correspondante était de 35,6 % pour la dapoxétine 60 mg et 26,0 % pour la dapoxétine 30 mg.

Les quatre mesures PRO reflétaient l'incapacité à contrôler l'éjaculation, la souffrance psychologique personnelle associée au moment de l'éjaculation, la satisfaction tirée du rapport sexuel et les difficultés interpersonnelles. La ventilation des réponses à ces mesures PRO chez les hommes qui ont répondu au critère combiné a été comparée aux réponses données par les hommes ne souffrant pas d'EP qui ont participé à l'étude européenne d'observation (R096769-PRE-3004).

Plus spécifiquement, parmi les répondants au traitement (c'est-à-dire les sujets qui ont notifié une amélioration d'au moins deux catégories de la perception du contrôle sur l'éjaculation et une diminution d'au moins une catégorie de la souffrance psychologique personnelle) dans l'étude R096769-PRE-3001 concernant:

- le contrôle sur l'éjaculation, 98,9 % des répondants ont indiqué avoir à la base un contrôle «très médiocre» ou «médiocre». À la fin de l'étude, 67,4 % ont toutefois signalé avoir un «bon» ou «très bon» contrôle sur l'éjaculation par comparaison avec 78,4 % des hommes sans problème d'EP déclarant ce même degré de contrôle dans l'étude européenne d'observation (R096769-PRE-3004);
- la souffrance psychologique personnelle, 77,9 % des répondants se sont déclarés à la base «extrêmement» ou «très» ennuyés. À la fin de l'étude, 80,1 % ont toutefois déclaré n'être «pas du tout» ou «légèrement» ennuyés par comparaison avec 91,9 % des hommes sans problème d'EP déclarant ce même degré de souffrance psychologique dans l'étude européenne d'observation (R096769-PRE-3004);
- la satisfaction tirée du rapport sexuel, 64,4 % des répondants ont notifié à la base un degré de satisfaction «très médiocre» ou «médiocre». À la fin de l'étude, 71,9 % ont toutefois déclaré un «bon» ou «très bon» degré de satisfaction par comparaison avec 91,6 % des hommes sans problème d'EP déclarant ce même degré de satisfaction dans l'étude européenne d'observation (R096769-PRE-3004);
- les difficultés interpersonnelles, 33,7 % des répondants ont déclaré éprouver à la base «énormément» ou «beaucoup» de difficultés interpersonnelles. À la fin de l'étude, 79,1 % ont toutefois déclaré n'éprouver «pas du tout» ou «peu» de difficultés interpersonnelles par comparaison avec 98,4 % des hommes sans problème d'EP déclarant ce même degré de difficultés interpersonnelles dans l'étude européenne d'observation (R096769-PRE-3004).

Les études de phase III ont été conçues initialement pour comparer l'effet de la dapoxétine 30 mg et de la dapoxétine 60 mg à celui du placebo, mais pas pour comparer l'effet d'un dosage par rapport à l'autre (à savoir 30 mg versus 60 mg). Compte tenu de ce fait, le titulaire de l'AMM a

effectué des analyses exploratoires visant à comparer l'effet de la dapoxétine 60 mg à celui de la dapoxétine 30 mg.

La signification statistique de l'effet de la dapoxétine 60 mg par comparaison avec celui de la dapoxétine 30 mg pour les principaux paramètres d'efficacité que sont l'IELT médian, le critère combiné et les seuils d'au moins «mieux» et au moins «légèrement mieux» de la mesure de la CGIC évalués par le sujet à la semaine 24, dans l'étude européenne visant à déterminer l'efficacité et la sécurité (R096769-PRE-3001), est présentée dans le tableau 1.

**Tableau 1: comparaisons du traitement à la dapoxétine 30 mg versus 60 mg: résumé de l'étude R096769-PRE-3001 au terme (semaine de traitement 24)**

(Résumé de l'efficacité clinique de la dapoxétine: données de l'analyse établie sur la base de l'intention de traiter)

**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

Dans les analyses des données agrégées de l'étude de phase III, la signification statistique de l'effet de la dapoxétine 60 mg par comparaison avec la dapoxétine 30 mg pour les principaux paramètres d'efficacité que sont l'IELT moyen, l'IELT médian et les deux seuils d'au moins «mieux» et au moins «légèrement mieux» de la mesure de la CGIC évalués par le sujet peut être lue dans le tableau 2.

**Tableau 2: comparaisons du traitement à la dapoxétine 30 mg versus 60 mg: études de phase III agrégées au terme (semaine de traitement 12)**  
(Résumé de l'efficacité clinique de la dapoxétine: données de l'analyse établie sur la base de l'intention de traiter)

**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

Bien que les études de phase III n'eussent pas pour objet de détecter une différence statistiquement significative entre les doses de 30 mg et de 60 mg, une réponse variant en fonction de la dose a été observée dans toutes les études pour tous les critères d'évaluation.

Vu que les données concernant l'IELT ne devaient normalement pas être ventilées, il a été suggéré de remplacer la moyenne arithmétique de l'IELT par la moyenne géométrique de l'IELT en tant que valeur statistique de synthèse plus appropriée. Dans l'analyse des données transformées logarithmiquement, la moyenne géométrique de l'IELT à la semaine 24 dans l'étude R096769-PRE-3001 était de 2,3 minutes pour la dapoxétine 60 mg et de 1,8 minute pour la dapoxétine 30 mg ( $p < 0,001$ ) (tableau 3). Des résultats similaires pour la moyenne géométrique de l'IELT à la semaine 12 ont été observés dans chaque étude de phase III où l'IELT a été mesuré.

**Tableau 3: comparaisons du traitement à la dapoxétine 30 mg versus 60 mg dans les estimations en moyenne géométrique au terme (projection de la dernière observation après l'évaluation de base)**

(Résumé de l'efficacité clinique de la dapoxétine: données de l'analyse établie sur la base de l'intention de traiter)

**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	
<b>Week 12 LPOCF</b>											
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)								
<b>Week 24 LPOCF</b>											
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

Analyses de sensibilité: des analyses de sensibilité ont été réalisées pour les principaux critères d'efficacité, chacune d'elles poursuivant des hypothèses plus conservatrices que les analyses initialement prévues, qui incluaient la population en intention de traiter (ITT) avec projection de la dernière observation après l'évaluation de base (LPOCF). Toutes les analyses de l'ensemble des critères d'évaluation ont confirmé le bénéfice du traitement à la dapoxétine lorsque les patients qui avaient quitté l'étude prématurément ou pour lesquels il n'existait aucune donnée après l'évaluation de base ou aucune donnée après l'évaluation de base à la semaine 9 ou 12 étaient considérés comme des non-répondeurs. Ces analyses partent de l'hypothèse que tous les patients pour lesquels des données étaient manquantes, quelle que soit la raison de la sortie de l'étude, n'ont tiré aucun bénéfice du traitement à la dapoxétine.

Sur la base des données disponibles, le CHMP a conclu que les patients recevant Priligy 30 mg et 60 mg ont montré une réponse statistiquement significative par rapport aux patients traités par placebo.

Des inquiétudes ont été exprimées concernant le bénéfice ajouté du dosage de 60 mg par comparaison avec celui de 30 mg.

L'étude la plus importante pour la population cible européenne (R096769-PRE-3001) n'a pas démontré de pertinence statistique pour le critère d'évaluation primaire (IELT moyen) dans la comparaison des doses de 30 mg et 60 mg. La médiane et la moyenne géométrique sont par

contre plus appropriées pour mesurer la tendance centrale de l'IELT et des différences très significatives entre les dosages de 30 mg et 60 mg ont été constatées pour ces critères d'évaluation. Plus important encore, le nombre de réponders à la dose de 60 mg est, d'un point de vue statistique, significativement plus important dans les différentes analyses de réponders, y compris celles des réponders au critère primaire.

Dans les analyses agrégées de toutes les études de phase III, des différences importantes en faveur de la dose de 60 mg par comparaison avec la dose de 30 mg ont été observées pour l'IELT médian et deux des trois mesures PRO, à savoir le critère combiné (C2D1) et la CGIC au minimum «légèrement meilleure». Cette différence n'a pas été observée pour l'IELT moyen.

Dès lors, bien qu'un résultat statistiquement significatif n'ait pas été observé dans toutes les analyses, il convient de conclure du modèle général qu'une différence d'efficacité statistiquement significative a été établie entre la dose de 30 mg et celle de 60 mg.

On peut également conclure que 10 % de patients en plus environ répondent à la dose de 60 mg par comparaison avec la dose de 30 mg.

Il a été conclu que Priligy 30 mg montre une plus grande efficacité par rapport au placebo. Concernant le dosage de 60 mg, une réponse en fonction de la dose plus ou moins prononcée est observée dans toutes les analyses. Une différence d'efficacité statistiquement significative en faveur de la dose de 60 mg par comparaison avec celle de 30 mg a été établie. En moyenne, les effets apparaissent modestes. Il se dégage toutefois des différentes analyses de réponders un modèle cohérent de  $\geq 12$  % de réponders en plus à la dose 30 mg par comparaison avec le placebo et de 5 à 10 % supplémentaires de réponders en plus par rapport à la dose de 60 mg. Il est un fait établi que ces résultats sont des estimations prudentes obtenues en suivant l'approche de la projection de l'observation de l'état de base (BOCF) pour l'imputation des valeurs manquantes, autrement dit que les patients quittant l'étude avant la fin sont comptés comme des non-réponders.

- **Questions de sécurité**

Les États membres qui ont soulevé une objection ont indiqué que l'augmentation de la réponse constatée au dosage de 60 mg par comparaison avec celui de 30 mg dans les études cliniques est neutralisée par l'augmentation corrélée à la dose des effets indésirables, en particulier de la survenue de syncope associée à une perte de conscience, une bradycardie et une asystolie.

La majorité des effets indésirables déclarés dans les études cliniques de phase III (notamment nausées, diarrhée, vertiges, maux de tête, insomnie et fatigue, qui sont typiques de la classe médicamenteuse des ISRS) étaient des événements symptomatiques généralement aigus qui étaient, de manière générale, autolimités, de sévérité légère ou modérée, de courte durée et temporellement liés au dosage.

Parmi les effets indésirables corrélés à la dose les plus fréquemment déclarés, plus de la moitié l'ont été au cours des quatre premières semaines de la période de traitement en double aveugle des études de phase III et dès la première dose et sont survenus et ont disparu au cours d'une période prévisible autour de la  $C_{max}$  anticipée de la dapoxétine (tableau 4).



**Tableau 4: effets indésirables émergeant en cours de traitement (> 2 %) dont les jours d'apparition se situent dans les quatre semaines de l'étude dans des études de phase III contre placebo (résumé de l'efficacité clinique de la dapoxétine: données de l'analyse établie sur la base de l'intention de traiter)**

System Organ Class Preferred Term	PLACEBO (N=1857) n (%) <sup>a</sup>	DPX 30 MG PRN (N=1616) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG PRN (N=2106) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG QD (N=502) n (%) <sup>a</sup>	Total DPX (N=4224) n (%) <sup>a</sup>
<b>Total number of subjects with adverse events</b>	<b>342 (18.4)</b>	<b>487 (30.1)</b>	<b>987 (46.9)</b>	<b>276 (55.0)</b>	<b>1750 (41.4)</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>70 (3.8)</b>	<b>205 (12.7)</b>	<b>541 (25.7)</b>	<b>124 (24.7)</b>	<b>870 (20.6)</b>
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)
<b>Nervous system disorders</b>	<b>95 (5.1)</b>	<b>178 (11.0)</b>	<b>391 (18.6)</b>	<b>99 (19.7)</b>	<b>668 (15.8)</b>
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)
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>31 (1.7)</b>	<b>54 (3.3)</b>	<b>144 (6.8)</b>	<b>56 (11.2)</b>	<b>254 (6.0)</b>
Insomnia	11 (0.6)	20 (1.2)	55 (2.6)	25 (5.0)	100 (2.4)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>26 (1.4)</b>	<b>51 (3.2)</b>	<b>102 (4.8)</b>	<b>48 (9.6)</b>	<b>201 (4.8)</b>
Fatigue	13 (0.7)	21 (1.3)	56 (2.7)	29 (5.8)	106 (2.5)
<b>Vascular disorders</b>	<b>21 (1.1)</b>	<b>21 (1.3)</b>	<b>58 (2.8)</b>	<b>36 (7.2)</b>	<b>115 (2.7)</b>
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  
<sup>a</sup> 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\_r1.rtf generated by t\_dae49.sas.  
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Sur les 6 081 sujets assignés au traitement de façon aléatoire dans les études de phase III, 41 ont déclaré des effets indésirables sévères (25 sujets ont été traités à la dapoxétine et 16 ont reçu un placebo). Pour ces événements indésirables sévères, aucun déséquilibre entre la dapoxétine dosée à 30 mg et la dapoxétine dosée à 60 mg n'a été observé par rapport au placebo (placebo: 0,9 %; dapoxétine 30 mg p.r.n.: 0,6 % et dapoxétine 60 mg p.r.n.: 0,5 %).

Les effets indésirables associés à la classe des ISRS n'ont pas été constatés sous le traitement à la dapoxétine lorsque l'évaluation a été réalisée avec des instruments spécifiques dans les études évaluant le traitement à la dapoxétine 60 mg p.r.n. et la dapoxétine 60 mg q.d. au cours d'une période allant jusqu'à 24 et 9 semaines respectivement. Ces effets comprennent entre autres plusieurs des préoccupations de sécurité associées aux ISRS antidépresseurs commercialisés tels que le risque suicidaire lié au traitement, des troubles de l'humeur cliniquement importants (dont la dépression et l'anxiété), l'akathisie, le syndrome de sevrage aux ISRS et des troubles de la fonction sexuelle qui ont été mesurés en utilisant des échelles d'évaluation, notamment l'échelle d'évaluation de la dépression de Montgomery-Asberg (MADRS) et l'inventaire de dépression de Beck II (BDI-II) (humeur), l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) (anxiété), l'échelle d'akathisie de Barnes (BARS) (akathisie), les signes et symptômes émergents de sevrage (DESS) (syndrome de sevrage) et l'index international de la fonction érectile (IIEF) (effets sur la fonction érectile), et des stratégies (Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment [C-CASA] pour le risque suicidaire) largement acceptées et validées.

#### Syncope

Lors des études de phase III de la dapoxétine, une surveillance par Holter a détecté une bradycardie et une asystolie (y compris un cas d'asystolie durant 28 secondes) associées à la

survenue de la syncope. Ces constatations suggèrent que la syncope associée à l'administration de dapoxétine est d'étiologie vasovagale. La syncope vasovagale est une perte de conscience temporaire autolimitée, spontanément résolutive avec un retour complet et généralement rapide à un état normal, sans notification de blessure grave associée. Les épisodes de syncope typiques sont brefs et durent généralement moins de 20 secondes. Parmi les effets indésirables correspondant aux termes préférés de «syncope» ou «syncope vasovagale» selon la MedDRA (c'est-à-dire les cas d'intérêt) qui ont été déclarés durant le programme de développement clinique de la dapoxétine, sept patients portaient un moniteur Holter au moment de l'événement syncopal. Une tachycardie ventriculaire (TV) ou d'autres dysrythmies sévères n'ont été observées chez aucun des sept patients durant les événements.

Au total, trente cas de syncope (cas d'intérêt) ont été observés durant les études cliniques. La moitié d'entre eux ont été considérés comme médicalement confirmés (syncope reconnue).

Tous les événements de syncope observés dans le programme de développement clinique de phase III, qui sont résumés dans la demande d'autorisation de mise sur le marché, ont eu lieu avant la mise en œuvre des activités visant à réduire la survenue de la syncope, dont la distribution d'instructions au patient et l'exclusion des manœuvres orthostatiques dans les modèles d'étude, ce qui donne à penser que la syncope pourrait être gérée par l'instruction/l'éducation du patient et du clinicien. Après l'application des mesures de minimisation du risque par le promoteur lors des deux études de phase III qui étaient en cours à l'époque (R096769-PRE-3001 et R096769-PRE-3003), aucun autre épisode de syncope n'a été notifié dans ces études. Certaines des procédures imposées dans le programme de développement clinique de la dapoxétine (par exemple, le prélèvement sanguin ou la provocation orthostatique) qui peuvent avoir contribué à la survenue de la syncope ne devraient pas se présenter dans la pratique clinique de routine. Il a également été souligné que les études de phase III appliquaient un modèle à dose fixe dans lequel des sujets qui ont été assignés au traitement à la dapoxétine 60 mg de façon aléatoire ont commencé à une dose de 60 mg au lieu de commencer à la dose de 30 mg qui est recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Par conséquent, à la différence du contexte post-autorisation où tous les patients démarrent le traitement à la dapoxétine à la dose de 30 mg, les patients enrôlés dans les études de phase III n'ont pas expérimenté l'effet de la dose moins forte dans un premier temps avec possibilité de passer à la dose plus forte uniquement si la dose moins forte était bien tolérée. La recommandation posologique du RCP vise à atténuer le risque pour les patients qui sont exposés à la dose de dapoxétine de 60 mg et par conséquent à réduire la possibilité qu'un patient puisse souffrir d'effets indésirables plus sévères, dont la syncope, dans la pratique clinique de routine.

#### Survenue de la syncope en période de post-autorisation

Des preuves concernant le profil de sécurité de Priligy dans la pratique clinique peuvent être obtenues dans deux sources de données complémentaires, notamment:

- les effets indésirables signalés spontanément, qui sont résumés dans cinq rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) qui ont été publiés entre le 17 décembre 2008 et le 17 juin 2011, et
- les données d'une grande étude de surveillance de la sécurité post-autorisation de mise sur le marché (R096769-PRE-4001).

Neuf épisodes de syncope ont été déclarés dans le contexte du suivi post-autorisation. Quatre d'entre eux étaient associés à la dose de 30 mg et les cinq autres à celle de 60 mg. Ils sont tous repris dans les 5 PSUR susmentionnés. Cinq de ces épisodes ont été confirmés médicalement et quatre ne l'ont pas été. Ces épisodes étaient temporaires par nature et se sont résolus spontanément sans blessure accidentelle ou séquelle à long terme notifiée. Les neuf épisodes se sont produits dans le contexte d'une exposition estimée entre 1 967 483 et 3 934 965 prises, représentant un nombre estimé de 850 000 patients exposés à partir de la date de disponibilité

commerciale de Priligy jusqu'au 17 juin 2011. Aucune syncope n'a été déclarée spontanément en association avec l'administration de Priligy depuis février 2011.

Dans l'étude de surveillance de la sécurité post-autorisation (R096769-PRE-4001), 4 002 patients ont été traités par Priligy et 1 696 patients ont reçu une autre forme de traitement (dont une médication à administration orale pour 669 d'entre eux) contre l'EP à la date limite d'analyse des données du 30 juin 2011, ce qui représente environ 24 mois de collecte de données depuis l'autorisation réglementaire donnée par le biais de la procédure décentralisée (DCP). Les données tirées de cette étude confirment que la majorité des patients démarrent à la dose de dapoxétine de 30 mg comme cela est recommandé dans le RCP. Les effets indésirables ont généralement été déclarés de gravité légère, voire éventuellement modérée, s'accompagnant d'un taux limité d'abandon de l'étude par les patients.

Dix-sept patients participant à l'étude ont déclaré un effet indésirable sévère (dont 11 patients sous Priligy et 6 patients sous traitement alternatif/traitement autre que Priligy) que le médecin traitant a considéré, dans tous les cas, comme étant «non corrélé au traitement».

Dans cette étude, aucun effet de «syncope» ou de «syncope vasovagale» n'a été déclaré chez un quelconque patient auquel Priligy a été administré. La syncope a été déclarée pour un patient sous traitement alternatif/traitement autre que Priligy.

Les patients auxquels Priligy a été prescrit dans l'étude R096769-PRE-4001 ont reçu lors de la dernière visite d'observation un questionnaire les invitant à communiquer leurs impressions sur l'intelligibilité et l'utilité de la brochure à l'attention du patient de Priligy et/ou la notice de Priligy. Sur la base des données collectées ce jour, les réponses aux questions du questionnaire ont indiqué que la majorité (> 98 %) des patients qui ont reçu la brochure à l'attention du patient et la notice en ont compris le contenu et ont perçu les informations concernant le dosage de Priligy, la sécurité de Priligy et l'EP comme étant adéquates.

Le CHMP ayant examiné les données disponibles ci-dessus concernant la sécurité a indiqué ce qui suit:

Après la survenue de cas peu fréquents de syncope dans les premières phases du programme de développement clinique, un contrôle par Holter a été introduit dans le programme de phase III. Trente cas de syncope (cas d'intérêt) au total ont été observés durant les études cliniques. La moitié d'entre eux ont été considérés comme médicalement confirmés (syncope reconnue). Parmi ceux-ci, il a été satisfait au critère strict de perte de connaissance imposé dans la définition médicale dans huit cas, dont un cas avec arrêt sinusal (avec une période associée d'asystolie de 28 secondes). Il est à noter que trois des six cas de syncope avec perte de conscience associés à la prise du médicament dosé à 60 mg se sont produits dans l'étude R096769-PRE-3002 dans laquelle tous les patients ont subi des manœuvres orthostatiques et qui avait pour unique objet de comparer la dose de 60 mg à un placebo de façon aléatoire dans un ratio de 4:1, introduisant de ce fait potentiellement un biais par rapport à la dose de 60 mg.

Neuf épisodes de syncope déclarés spontanément dans le contexte post-autorisation, dont cinq médicalement confirmés et quatre non confirmés, sont inclus dans les PSUR résumant la sécurité

qui ont été publiés entre le 17 décembre 2008 et le 17 juin 2011. Chacun de ces épisodes a été de nature temporaire et s'est résolu spontanément, sans blessure accidentelle ou séquelle à long terme notifiée. Les neuf épisodes se sont produits dans le contexte d'une exposition estimée entre 1 967 483 et 3 934 965 prises, représentant quelque 850 000 patients exposés depuis le moment où Priligy est devenu disponible commercialement jusqu'au 17 juin 2011.

Les preuves disponibles montrent que les mesures de réduction du risque qui ont été instaurées se sont révélées efficaces dans la prise en charge des événements syncopaux:

- Quelques-unes des mesures de réduction du risque (par exemple, instructions à l'attention du patient et exclusion de manœuvres orthostatiques) ont déjà été introduites dans le cours du programme de phase III et aucun autre épisode de syncope n'a été signalé dans le programme clinique suivant.
- Dans un contexte d'exposition de post-autorisation estimé à 850 000 patients, seuls neuf épisodes de syncope ont été déclarés spontanément, dont cinq sont médicalement confirmés et quatre sont non confirmés. Tous ces épisodes ont été de courte durée et se sont résolus spontanément.
- Les données intermédiaires (4 002 patients traités par Priligy) de l'étude d'observation post-autorisation visant à examiner la sécurité (R096769-PRE-4001) montrent que:
  - aucun cas de syncope n'a été déclaré,
  - 92 % des patients ont reçu un traitement prescrit conformément au RCP, c'est-à-dire avec un démarrage du traitement à la dose de 30 mg,
  - plus de 98 % des patients auxquels Priligy a été prescrit ont estimé que la brochure à l'intention du patient et la notice étaient compréhensibles et avaient l'impression que les informations concernant le dosage et la sécurité de Priligy étaient utiles.

### ***Discussion générale et évaluation du rapport bénéfice/risque***

En ce qui concerne l'efficacité évaluée sur la base des données disponibles, le CHMP a conclu que les patients traités par Priligy 30 mg et Priligy 60 mg ont montré une réponse statistiquement significative par rapport aux patients sous placebo. S'agissant du bénéfice ajouté de la dose de 60 mg, la différence moyenne (ou médiane) dans l'IELT entre la dose de 30 mg et celle de 60 mg apparaît marginale. Cependant, des analyses prudentes des répondeurs, basées sur les données IELT ainsi que sur les mesures du résultat ressenti par le patient et le partenaire révèlent une autre augmentation de 5 à 10 % de répondeurs à la dose de 60 mg par rapport à celle de 30 mg.

Quant à la sécurité, les principaux effets rapportés lors des essais cliniques étaient typiques de la classe de médicaments des ISRS, à savoir nausées, diarrhée, vertiges, maux de tête, insomnie et fatigue, la principale préoccupation de sécurité étant associée à la survenue de la syncope, en particulier à la dose de 60 mg. Le risque supplémentaire de syncope initialement observé à la dose de 60 mg est toutefois apparu gérable avec les mesures de réduction du risque introduites durant le programme de phase III. Le texte additionnel inséré dans la notice a amené à conclure et à convenir, lors de la procédure décentralisée initiale, que l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour la dose de 60 mg était positive. Cette conclusion a été renforcée par l'absence de cas de syncope déclarés dans l'étude de sécurité réalisée après la mise sur le marché et par la déclaration spontanée de seulement cinq épisodes de syncope médicalement confirmés, tous de courte durée et spontanément résolutifs, pour une exposition post-autorisation estimée de 850 000 patients.

En conclusion, la dose de 60 mg permet d'obtenir une amélioration non négligeable chez certains patients qui ne répondent pas suffisamment à la dose de 30 mg. Le risque potentiellement accru de syncope est apparu gérable avec les mesures de réduction du risque instaurées. Le CHMP a donc conclu que l'analyse du rapport bénéfice/risque de Priligy 30 mg et Priligy 60 mg est positive.

### ***Motifs de l'avis positif et de la modification de l'étiquetage et de la notice***

- Le comité a tenu compte de la saisine déclenchée par la Suède au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE du Conseil.
- Le comité a examiné toutes les données disponibles qui ont été soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, en particulier les données visant à étayer l'efficacité des comprimés pelliculés de Priligy 60 mg par rapport aux comprimés pelliculés de Priligy 30 mg.
- Le comité a étudié toutes les données disponibles qui ont été soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant la sécurité de Priligy, en particulier celles qui concernent les comprimés pelliculés de Priligy 60 mg et les cas déclarés de syncope.
- Le comité a estimé que la dose de 60 mg permet une amélioration non négligeable chez certains patients qui ne réagissent pas suffisamment à la dose de 30 mg et a considéré que le risque potentiellement accru de syncope est apparu gérable avec les mesures adéquates de réduction du risque.

Le CHMP a donc estimé que le ratio bénéfice/risque des comprimés pelliculés de Priligy 30 mg et 60 mg apparaît favorable.

Le CHMP a émis un avis positif recommandant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour les comprimés pelliculés de Priligy 30 mg et Priligy 60 mg pour lesquels le résumé des caractéristiques du produit reste inchangé par rapport à la version finale établie lors de la procédure en groupe de coordination. L'étiquetage et la notice modifiés présentés par l'État membre de référence sont joints en annexe III.