

II. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS
KÖVETKEZTETÉSEK, A POZITÍV VÉLEMÉNY, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A
BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKOLÁSA**

Tudományos következtetések

A Priligy és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Priligy egy farmakológiai kezelés, amelyet korai magömlésben (PE) szenvedő férfiak számára hagytak jóvá. Forgalomba hozatalát a világ 25 országában engedélyezték, többek között hét európai uniós tagállamban. Ezek az tagállamok decentralizált eljárásban vettek részt, amelyben Svédország szerepelt referencia-tagállamként. Az első hullámban Ausztria, Németország, Spanyolország, Finnország, Olaszország és Portugália vett részt. A jóváhagyott javallat az Európai Unióban a 18–64 éves férfiak körében előforduló korai magömlés (PE) kezelése.

Következésképpen a Janssen Cilag kérelmezte a 30 mg-os és a 60 mg-os Priligy filmtabletta kölcsönös elismerését a következő tagállamokban: Belgium, Bulgária, Ciprus, Csehország, Dánia, Egyesült Királyság, Észtország, Franciaország, Görögország, Hollandia, Izland, Írország, Lengyelország, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Magyarország, Málta, Norvégia, Románia, Szlovákia és Szlovénia.

A Priligy hatóanyaga a dapoxetin-hidroklorid, amely a szelektív szerotonin visszavétel-gátlók (SSRI) osztályába tartozik, és amelyet eredetileg a fájdalom, az elhízottság és a depresszió potenciális kezelésére fejlesztettek ki. A dapoxetint súlyos depresszív rendellenességre szedő betegek körében jelentett késői magömlés és az anyag gyors kezdeti és eliminációs profilja alapján később a korai magömlés kezelésére fejlesztették ki szükség szerinti (sz.sz.) alapon.

A lefolytatott III. fázisú vizsgálatokban dózisreakciót figyeltek meg a hatásosság vonatkozásában ($\geq 12\%$ -kal több reagáló a 30 mg-ra a placebohoz képest, és a 60 mg esetében további 5–10%-kal több reagáló a 30 mg-hoz képest), illetve a biztonságosság vonatkozásában (placebo esetén 0,05%, 30 mg esetén 0,06%, 60 mg esetén 0,23% eszméletvesztéssel járó szinkópás (eszméletvesztéses) eset).

A kölcsönös elismerési eljárás során néhány tagállam úgy vélte, hogy a 60 mg-os dózis előny-kockázat egyensúlya nem pozitív. Tekintve, hogy a korai magömlés nem életveszélyes betegség, a 60 mg-os dózis hozzáadott előnye a 30 mg-os dózishoz képest (5–10%-kal több reagáló) túl szerénynek tűnt a súlyos szinkópás esetek lehetséges megnövekedett kockázatához képest. Mivel nem tudtak egyezsége jutni, az eljárást a CHMP-hez utalták.

- **Hatásossági kérdések**

A hatásosságot és biztonságosságot négy III. fázisú, 12–24 hetes vizsgálatban dokumentálták, amelyekben a sz.sz. alkalmazott 30 mg-os és 60 mg-os dapoxetint a placebohoz hasonlították. Egy 9 hetes vizsgálatot is lefolytattak a 60 mg-os sz.sz. és a 60 mg-os q.d. (naponta egyszer) alkalmazott dapoxetin elvonási hatásainak értékelésére, illetve egy másik nyílt, 9 hónapos kiterjesztett vizsgálatot is elvégeztek (lásd az alábbi összefoglaló táblázatot). A legfontosabb hatásossági végpontok az intravaginális magömléskésési idő (IELT) és a reagálóknak a magömlés feletti kontroll és a személyes szorongás szerinti százalékos aránya volt (legalább 2 kategóriás javulás a magömlés kontrollálásában, és legalább 1 kategóriás javulás a személyes szorongás vonatkozásában).

Vizsgálat	Vizsgálat jellemzői és adagolás	Alanyok száma
R096769- PRE-3001	Kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált 24 hetes vizsgálat a 30 mg-os és 60 mg-os sz.sz. alkalmazott dapoxetin értékelésére	Placebo: 385 Dapoxetin 30 mg: 388 Dapoxetin 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált 12 hetes vizsgálat a 30 mg-os és 60 mg-os sz.sz. alkalmazott dapoxetin értékelésére	Placebo: 357 Dapoxetin 30 mg: 354 Dapoxetin 60 mg: 356
C-2002-012	Kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált 12 hetes vizsgálat a 30 mg-os és 60 mg-os sz.sz. alkalmazott dapoxetin értékelésére	Placebo: 440 Dapoxetin 30 mg: 429 Dapoxetin 60 mg: 425
C-2002-013	Kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált 12 hetes vizsgálat a 30 mg-os és 60 mg-os sz.sz. alkalmazott dapoxetin értékelésére	Placebo: 430 Dapoxetin 30 mg: 445 Dapoxetin 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált 9 hetes vizsgálat a 60 mg-os sz.sz. és q.d. alkalmazott dapoxetin értékelésére	Placebo: 245 Dapoxetin 60 mg sz.sz.: 491 Dapoxetin 60 mg q.d.: 502
C-2002-014	Multicentrikus, nyílt, 9 hónapos kiterjesztett vizsgálat (a C-2002-012 és C-2002-013 vizsgálatokban részt vett alanyok bevonásával)	Dapoxetin 60 mg: 1774 Dóziscsökkentés 30 mg-ra: 194

A kifogásoló tagállamok megjegyzték, hogy a 60 mg-os dózis csak mérsékelt klinikai előnyt biztosít a 30 mg-os dózishoz képest, és felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját annak igazolására, hogy a 60 mg-os dózusra adott reakcióban bekövetkező növekedés statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős. A vállalat által rendelkezésre bocsátott adatokat lásd alább.

A III. fázisú vizsgálatokban a kezelési előnyt mérték azon alanyokban, akik megfeleltek az előre meghatározott összetett végpontnak, amely funkcionális előnyt (azaz a magömlés kontrollálásának javulását), illetve érzelmi előnyt (azaz alacsonyabb szorongási szintet) írt elő a magömlés késése vonatkozásában. Az R096769-PRE-3001 és R096769-PRE-3003 vizsgálatokban a reagálók esetében a vizsgálat végén az átlagos IELT megközelítette a 6 percet, összehasonlítva a körülbelül 1 perces kiindulási értékkel, a kezelési csoporttól függetlenül (az alanyokat véletlenszerűen jelölték ki fix dózisu, 30 mg-os vagy 60 mg-os dapoxetinnel való kezeléshez).

Ezen összetett végpont esetében az összegyűjtött adatkészlet elemzése azt mutatta, hogy a 9-12. héten a 60 mg-os dapoxetin csoportban az alanyok 40,2%-a reagált a kezelésre; ugyanez az érték a 30 mg-os csoportban 30,8%, a placebo-csoportban 18,1% volt. A placebo százalékát kivonva a 60 mg-os dapoxetin esetében 22,1%, míg a 30 mg-os dapoxetin esetében 12,8% volt a különbség.

A CGIC (a változás globális klinikai megítélése) számára a PRO (beteg által jelentett eredmény) szempontrendszer szerint összegyűjtött adatok elemzésekor a 12. héten a két legmagasabb – „jobb” vagy „sokkal jobb” – CGIC-értékelést jelentő alanyok aránya 39,0% volt a 60 mg-os dapoxetint kapó csoportban, míg 30,7% a 30 mg-os dapoxetint kapó csoportban, illetve 14,8% a placebót kapó csoportban. Az összes, PE-állapotában javulást mutató alany (azaz akiknél a CGIC-

értékelés legalább „kicsit jobb”) esetében a 9–12. héten javulást jelentő alanyok aránya a 60 mg-os dapoxetin kapó csoportban 71,7%, a 30 mg-os dapoxetin kapó csoportban 62,1%, míg a placebo kapó csoportban 36,0% volt. A placebo megfelelő százalékát kivonva a különbség a 60 mg-os dapoxetin esetén 35,6%, míg a 30 mg-os dapoxetin esetén 26,0% volt.

A PRO (beteg által jelentett eredmény) keretében vizsgált négy szempont a magömlés kontrollálásának képtelenségét, a magömlés időzítésével kapcsolatos szorongást, a nemi érintkezéssel való megelégedettséget és a kapcsolati nehézségeket tükrözte. A PRO szempontokra adott válaszok összetett végpontnak megfelelő férfiak közötti eloszlását összehasonlították az EU megfigyeléses vizsgálatban (R096769-PRE-3004) részt vevő, korai magömlésben nem szenvedő férfiakéval.

Konkrétabban, az R096769-PRE-3001 vizsgálatban alkalmazott kezelésre reagálók körében (azaz azon alanyok között, akik legalább 2 kategóriás javulást jelentettek a magömlés kontrollálásában és legalább 1 kategória csökkenést a személyes szorongásban) a következőket állapították meg:

- Magömlés kontrollálása: a reagálók 98,9%-a számolt be „nagyon gyenge” vagy „gyenge” kontrollról a kiinduláskor, ezzel szemben 67,4%-uk számolt be „jó” vagy „nagyon jó” kontrollról a vizsgálat végén; összehasonlításképpen a korai magömlésben nem szenvedő férfiak 78,4%-a számolt be „jó” vagy „nagyon jó” kontrollról az EU megfigyeléses vizsgálatban (R096769-PRE-3004).
- Személyes szorongás: a reagálók 77,9%-a számolt be „nagyon erős” vagy „elég erős” szorongásról a kiinduláskor, ezzel szemben 80,1%-uk számolt be „semekkora” vagy „csekély” szorongásról a vizsgálat végén; összehasonlításképpen a korai magömlésben nem szenvedő férfiak 91,9%-a számolt be „semekkora” vagy „csekély” szorongásról az EU megfigyeléses vizsgálatban (R096769-PRE-3004).
- A nemi érintkezéssel való megelégedettség: a reagálók 64,4%-a számolt be „nagyon gyenge” vagy „gyenge” megelégedettségről a kiinduláskor, ezzel szemben 71,9%-uk számolt be „jó” vagy „nagyon jó” megelégedettségről a vizsgálat végén; összehasonlításképpen a korai magömlésben nem szenvedő férfiak 91,6%-a számolt be „jó” vagy „nagyon jó” megelégedettségről az EU megfigyeléses vizsgálatban (R096769-PRE-3004).
- Interperszonális nehézségek: a reagálók 33,7%-a számolt be „nagyon súlyos” vagy „elég súlyos” interperszonális nehézségekről a kiinduláskor, ezzel szemben 79,1%-uk számolt be „semekkora” vagy „csekély” nehézségről a vizsgálat végén; összehasonlításképpen a korai magömlésben nem szenvedő férfiak 98,4%-a számolt be „semekkora” vagy „csekély” nehézségről az EU megfigyeléses vizsgálatban (R096769-PRE-3004).

A III. fázisú vizsgálatokat eredetileg úgy tervezték, hogy a 30 mg-os és 60 mg-os dapoxetin hatását a placeboéval hasonlítják össze, nem egymással (azaz a 30 mg-osat a 60 mg-ossal). Emiatt a forgalomba hozatali engedély jogosultja kutató elemzéseket folytatott a 60 mg-os dapoxetin hatásának a 30 mg-os dapoxetin hatásával való összehasonlítására.

A 24. héten az EU hatásossági és biztonságossági vizsgálatban (R096769-PRE-3001) a 60 mg-os dapoxetin 30 mg-os dapoxetinhez viszonyított hatásának statisztikai szignifikanciája az 1. táblázatban látható, az IELT mediánjához, az összetett végponthoz és az alany által értékelt CGIC mércék legalább „jobb” és legalább „kicsit jobb” küszöbértékeihez tartozó legfontosabb hatásossági paraméterek vonatkozásában.

1. táblázat: A 30 mg-os és a 60 mg-os dapoxetinnel végzett kezelés összehasonlításai: R096769-PRE-3001 összefoglalása a végpontnál (TRT WK 24) - (Dapoxetine - SCE: ITT elemzési készlet)

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

Az összegyűjtött III. fázisú vizsgálati adatok elemzése során a 60 mg-os dapoxetin 30 mg-os dapoxetinhez viszonyított hatásának statisztikai szignifikanciája a 2. táblázatban látható, az IELT számtani középértékéhez, az IELT mediánjához és az alany által értékelt CGIC mércék legalább „jobb” és legalább „kicsit jobb” küszöbértékeihez tartozó legfontosabb hatásossági paraméterek vonatkozásában.

2. táblázat: A 30 mg-os és a 60 mg-os dapoxetinnel végzett kezelés összehasonlításai: Összegyűjtött 3. fázisú vizsgálatok a végpontnál (TRT WK 12) - (Dapoxetine - SCE: ITT elemzési készlet)

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

Habár a III. fázisú vizsgálatok célja nem a 30 mg-os és a 60 mg-os dózis közötti statisztikailag szignifikáns különbség kimutatása volt, minden vizsgálatban, minden végpont esetében dóziszválaszt figyeltek meg.

Tekintve, hogy az IELT-adatok eloszlása várhatóan nem normális, az IELT geometriai átlagát az IELT számtani középértékénél megfelelőbb összefoglaló statisztikának ítélték meg. A log-transzformált adatok elemzése során a 24. héten az R096769-PRE-3001 vizsgálatban a geometriai átlagos IELT 2,3 perc volt a 60 mg-os dapoxetin esetében, és 1,8 perc a 30 mg-os dapoxetin esetében ($p < 0,001$) (3. táblázat). Az összes olyan III. fázisú vizsgálatban, amelyben mérték az IELT-t, hasonló eredményeket kaptak a geometriai átlagos IELT-re a 12. héten.

3. táblázat: A 30 mg-os és a 60 mg-os dapoxetinnel végzett kezelés geometriai átlag becsléseinek alapuló összehasonlításai a végpontnál (LPOCF) – (Dapoxetin – SCE: Kezelési szándék szerinti (ITT) elemzési készlet)

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		LS Geometric Mean Ratio (95%CI)	P-value
				Geometric.	Mean (SE)			Geometric.	Mean (SE)		
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

Érzékenységi elemzések: Érzékenységi elemzéseket végeztek a fontosabb hatásossági változókra, amelyek mindegyike több konzervatív feltételezést képvisel, mint az eredetileg tervezett elemzések, amelyek az utolsó elvégzett, kiindulási helyzet utáni megfigyelésben (LPOCF) részt vevő, kezelési szándék szerinti (ITT) betegpopulációt tartalmazták. Az összes végpont összes elemzése megerősítette a dapoxetin kezelési előnyét, amennyiben nem tekintették reagálónak a vizsgálatból korábban kilépő alanyokat, valamint azon alanyokat, akiknek nem voltak kiindulási helyzet utáni adatai, vagy a 9–12. héten nem voltak ilyen adatai. Ezek az elemzések azt feltételezik, hogy – kilépésük okától függetlenül – a hiányos adatokkal rendelkező alanyok egyike sem tapasztalt előnyt a dapoxetin-kezeléssel összefüggésben.

A rendelkezésre álló adatok alapján a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a 30 mg-os vagy 60 mg-os Priligy-t kapó betegek statisztikailag szignifikáns reakciót mutattak a placebót kapó betegekhez képest.

Aggályok a 60 mg-os erősségnek a 30 mg-os erősséghez képest mutatott hozzáadott előnyével kapcsolatban merültek fel.

Az európai célpopuláció legfontosabb vizsgálata (R096769-PRE-3001) nem tudott statisztikai jelentőséget kimutatni az elsődleges végpont (IELT számtani középértéke) tekintetében a 30 mg-os és a 60 mg-os dózis összehasonlítása során. A medián és a geometriai átlag azonban megfelelőbb mértéke az IELT központi tendenciájának, és e végpontok esetében rendkívül szignifikáns különbségek mutatkoztak a 30 és a 60 mg-os dózis között. Még fontosabb azonban, hogy különböző válaszadói elemzésekben – ideértve az elsődleges válaszadói elemzéseket is – statisztikailag szignifikánsan többen reagáltak a 60 mg-os dózissal.

Az összes III. fázisú vizsgálat összevont elemzése során szignifikáns különbségeket figyeltek meg a 60 mg-os dózis javára a 30 mg-os dózishoz képest az IELT mediánjában, és a három PRO mércéből kettőben, nevezetesen az összetett végpont (C2D1) és a CGIC legalább „kicsit jobb” kategóriája esetében. Ezt a különbséget az IELT számtani középértékére nem állapították meg.

Tehát bár nem minden elemzésben figyeltek meg statisztikailag szignifikáns eredményt, a teljes mintázatból azt a következtetést kell levonni, hogy a 30 és 60 mg-os dózis között statisztikailag szignifikáns hatásossági különbség állapítható meg.

Azt a következtetést is levonhatjuk, hogy a 30 mg-os dózishoz képest a 60 mg-os dózisa akár kb. 10%-kal több beteg reagálhat.

Arra a következtetésre jutottak, hogy a 30 mg-os Priligy nagyobb hatásosságot mutat a placebónál. A 60 mg-os erősség vonatkozásában az összes elemzésben többé-kevésbé határozott dózisreakciót figyeltek meg. A 30 és 60 mg-os dózis között statisztikailag szignifikáns hatásossági különbség állapítható meg a 60 mg-os dózis javára. A hatások átlagosan szerénynek tekinthetők. Különböző válaszadói elemzésekben azonban következetes mintázat mutatkozott, azaz $\geq 12\%$ -kal többen reagálnak a 30 mg-os dózisa a placebohoz képest, és további 5–10%-kal többen reagálnak a 60 mg-os dózisa. Tudni való, hogy ezek az eredmények a hiányzó értékeknek a kiinduláskor elvégzett megfigyelés (BOCF) eljárás szerinti beszámításával kapott konzervatív becslések, azaz a vizsgálat vége előtt kilépő alanyokat nem reagálóknak tekintették.

- **Biztonsági kérdések**

A kifogásoló tagállamok rámutattak arra, hogy noha a klinikai vizsgálatok során a 60 mg-os erősség esetében a 30 mg-os erősséggel összehasonlítva a reakció növekedését figyelték meg, ezt ellensúlyozza a dózishoz kapcsolódó nemkívánatos események, különösen az eszméletvesztéssel, bradycardiával és aszisztolével társuló eszméletvesztés előfordulásának növekedése.

A III. fázisú klinikai vizsgálatokban jelentett nemkívánatos események többsége (beleértve a hányingert, hasmenést, szédülést, fejfájást, álmatlanságot és fáradtságot, amelyek az SSRI osztályba tartozó gyógyszerekre jellemzőek) általában szimptomatikus volt, amelyek szokásosan önkorlátozóak, enyhe vagy közepes súlyosságúak, rövid ideig tartanak és ideiglenesen az adagolással kapcsolatosak.

A leggyakrabban jelentett dóziszfüggő nemkívánatos események több mint felét a III. fázisú vizsgálat kettős vak kezelési időszakának első 4 hetén belül, már az első adag bevételekor jelentették, és ezek megjelenése és megoldódása a dapoxetin előre látható C_{max} ideje körül megjósolható időkereten belül zajlott le (4. táblázat).

4. táblázat: Kezelés alatt megjelent nemkívánatos események (≥2%) a III. fázisú placebo-kontrollált vizsgálatokban a vizsgálat 4 hetén belüli megjelenéssel (Dapoxetin SCS: Kezelési szándék szerinti (ITT) elemzési készlet)

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.

A III. fázisú vizsgálatokban a kezelésre véletlenszerűen kijelölt 6081 alanyból 41 alany jelentett súlyos nemkívánatos eseményt (25 alanyt kezeltek dapoxetinnel, 16 alany pedig placebót kapott). E súlyos nemkívánatos események esetében nem figyeltek meg kiegyensúlyozatlanságot a 30 mg-os és a 60 mg-os dapoxetin-dózisok között a placebohoz viszonyítva: placebo: 0,9%; dapoxetin 30 mg sz.sz.: 0,6%; és dapoxetin 60 mg sz.sz.: 0,5%).

A dapoxetinnel történő kezelés során nem voltak nyilvánvaló, az SSRI-osztályhoz kötődő nemkívánatos hatások, amikor azokat specifikus eszközökkel értékelték olyan vizsgálatokban, amelyek a legfeljebb 24 héten át sz.sz. adagolt 60 mg-os dapoxetinnel, valamint a legfeljebb 9 héten át q.d. adagolt 60 mg-os dapoxetinnel folytatott kezelést értékelték. Ezek közé tartozik számos, a forgalomba hozott antidepresszáns SSRI-ekkel kapcsolatos biztonságossági aggály, mint például a kezeléskor megjelenő öngyilkossági hajlam, a klinikailag jelentős, hangulattal kapcsolatos nemkívánatos hatások (beleértve a depressziót és a szorongást), az akathisia, az SSRI gyógyszer-megszakítási szindróma és a szexuális funkcióval kapcsolatos nemkívánatos hatások, amelyeket olyan széles körben elfogadott és validált osztályozó skálákkal és módszerekkel mértek, mint például a Montgomery-Asberg depresszió skála (MADRS) és a Beck-féle depresszióskála II (BDI-II) (hangulat), a Hamilton-féle szorongás skála (HAM-A) (szorongás), a Barnes-féle akathisia skála (BARS) (akathisia), a kezelés félbeszakítása után fellépő panaszok és tünetek (DESS) (elvonási szindróma), a nemzetközi erekciós funkciós index (IIEF) (szexuális funkció hatásai) és az öngyilkosság értékelésének a Columbia Egyetem által kidolgozott öngyilkosságihajlam-osztályozási algoritmus (C-CASA).

Eszméletvesztés

A dapoxetin III. fázisú vizsgálataiban a Holter-monitorozás bradycardiát és aszisztolét észlelt (beleértve egy 28 másodperces aszisztolés esetet), amely eszméletvesztéssel társult. Ezen eredmények szerint a dapoxetin adásához kapcsolódó eszméletvesztés etiológiájában vazovagális. A vazovagális eszméletvesztés olyan átmeneti, önkorlátozó eszméletvesztés, amelyből az ezt

követő magához térés spontán, teljes és általában hirtelen, és súlyos, ehhez kapcsolódó sérülést nem jelentettek. A szokásos eszméletvesztéses epizódok rövidek, általában nem tartanak tovább 20 másodpercnél. A dapoxetin klinikai fejlesztési programjában jelentett, a MedDRA szerint „eszméletvesztés” vagy „vazovagális eszméletvesztés” néven kódolt (azaz érdeklődésre számottevő) nemkívánatos események esetében 7 alany viselt Holter-monitort az eszméletvesztéses esemény bekövetkezésekor. Az események alatt e 7 alany egyikénél sem figyeltek meg kamrai tachycardiát (VT) vagy más súlyos dysrhythmiát.

Összesen 30 eszméletvesztéses esetet (érdeklődésre számottevő esetet) figyeltek meg a klinikai vizsgálatok alatt. Ezek felét tekintették orvosilag igazoltnak (kimondott eszméletvesztésnek).

A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemben összefoglalt III. fázisú klinikai fejlesztési programban megfigyelt összes eszméletvesztéses esemény azon tevékenységek végrehajtása előtt történt, amelyek célja az eszméletvesztés előfordulásának minimálisra csökkentése volt – beleértve a betegek utasításokkal való ellátását és az ortosztatikus manőverek kizárását a vizsgálati tervből –, ami valószínűsíti, hogy az eszméletvesztés a beteg és a klinikus utasítása/képzése segítségével megelőzhető. Miután a megbízó kockázatminimalizálási intézkedéseket hajtott végre, a két akkor folyamatban lévő III. fázisú vizsgálat során (R096769-PRE-3001 és R096769-PRE-3003) nem jelentettek további eszméletvesztéses epizódokat. A dapoxetin klinikai fejlesztési programjában szükséges néhány eljárás (pl.: venipunkció és ortosztatikus tesztelés), amely hozzájárulhatott az eszméletvesztés előfordulásához, a szokásos klinikai gyakorlatban várhatóan nem fordul elő. Azt is megállapították, hogy a III. fázisú vizsgálatok fix dózissal elrendezést alkalmaztak, amelyben a 60 mg-os dapoxetinnel való kezeléshez véletlenszerűen kijelölt alanyok 60 mg-os dózissal kezdtek az alkalmazási előírásban (SmPC) javasolt 30 mg-os dózis helyett. Ezért a hozzájárulás utáni elrendezéstől eltérően, ahol az összes beteg kezdeti kezelése 30 mg-os dapoxetin-dózissal történik, a III. fázisú vizsgálatokba bevont alanyok nem az alacsony adag hatását tapasztalták meg először, így nem volt meg az a lehetőségük, hogy csak akkor váltsanak a magasabb dózissra, ha az alacsonyabb dózist jól tolerálták. Az alkalmazási előírásban található dózistitrálási ajánlás célja a 60 mg-os dapoxetinnel kitett betegeket érintő kockázatok mérséklése, és ezáltal annak a lehetőségnek a csökkentése, hogy egy beteg súlyosabb nemkívánatos eseményeket – beleértve az eszméletvesztést is – tapasztaljon a szokásos klinikai gyakorlatban.

Eszméletvesztés előfordulása a forgalomba hozatal után

A Priligy klinikai gyakorlati biztonságossági profiljával kapcsolatos bizonyítékok a következő 2 kiegészítő adatforrásból származnak:

- spontán jelentett nemkívánatos események, amelyeket 5 időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben (PSUR) foglaltak összesen 2008. december 17. és 2011. június 17. között, és
- egy nagy, forgalomba hozatal utáni biztonsági felügyeleti vizsgálatból (R096769-PRE-4001) származó adatok.

A hozzájárulást követően kilenc eszméletvesztéses eseményt jelentettek. Ezek közül négy a 30 mg-os dózishoz társult, a többi öt pedig a 60 mg-os dózishoz. A fent említett 5 időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés ezek mindegyikét tartalmazza. Az események közül ötöt orvosilag megerősítettek, négyet nem. Az események átmeneti természetűek voltak és spontán megoldódtak, és nem jártak semmilyen baleseti sérüléssel vagy hosszú távú következménnyel. A 9 esemény 1 967 483 és 3 934 965 kezelési sor közötti becsült expozíció összefüggésében fordult elő, amely körülbelül 850 000 Priligy-vel kezelt beteget jelent a Priligy forgalomba hozatalától 2011. június 17-ig. 2011 februárja óta nem jelentettek spontán eszméletvesztéses eseményt a Priligy adásával összefüggésben.

A forgalomba hozatal utáni biztonságosság-ellenőrző vizsgálatban (R096769-PRE-4001) 4002 beteget kezeltek Priligy-vel, és 1696 beteg kapott alternatív kezelést (akik közül 669-et kezeltek orális készítménnyel) korai magömlésre a 2011. június 30-i adatszünnettől számítva, ami a decentralizált eljárással történt szabályozói hozzájárulástól számított körülbelül 24 hónap alatt összegyűjtött adatokat jelent. A vizsgálat adatai igazolják, hogy a betegek többsége az alkalmazási előírás ajánlása szerint, 30 mg-os dózisban kezdi szedni a dapoxetint. A jelentett nemkívánatos események súlyossága általában enyhe vagy esetleg közepes volt, ami miatt korlátozott számban hagyták abba a betegek a vizsgálatot.

A vizsgálatban részt vevők közül tizenhét beteg jelentett súlyos nemkívánatos eseményt (11 beteg Priligy-t, 6 beteg pedig alternatív készítményt/nem Priligy-t szedett), amelyek egyikét sem ítélte az egészségügyi szolgáltató a kezeléssel kapcsolatos eseménynek.

Ebben a vizsgálatban egyik Priligy-t szedő beteg esetében sem jelentettek „eszméletvesztés” vagy „vazovagális eszméletvesztés” eseményt. 1 alternatív ellátást/nem Priligy kezelést kapó beteg esetében jelentettek eszméletvesztést.

Az R096769-PRE-4001 vizsgálatban Priligy-t kapó betegekkel felmérést végeztek az utolsó megfigyelés viziten, hogy visszajelzést adjanak arról, mennyire közérthető és hasznos a Priligy-ről szóló tájékoztató brosúra és/vagy betegtájékoztató. A mai napig összegyűjtött adatok alapján, a felmérés kérdéseire kapott válaszok azt jelezték, hogy a brosúrát és a betegtájékoztatót megkapó betegek többsége (>98%) megértette azok tartalmát, és megfelelőnek találta a Priligy adagolására, biztonságosságára és a korai magömlésre vonatkozó információkat.

A CHMP a fenti, biztonságosságra vonatkozó adatok áttekintése után a következőket állapította meg:

Azután, hogy a klinikai fejlesztési program korai fázisaiban ritkán eszméletvesztéses események fordultak elő, a III. fázisú programban Holter-monitorozást vezettek be. A klinikai vizsgálatok alatt összesen 30 (érdeklődésre számot tevő) eszméletvesztéses esetet figyeltek meg. Ezek felét tekintették orvosilag igazoltnak (kimondott eszméletvesztésnek). 8 esetben teljesült az eszméletvesztés szigorú orvosi meghatározása, beleértve egy szinuszmegszakításos esetet (amelyben ehhez 28 másodperces aszisztolés időszak is társult). Meg kell jegyezni, hogy a 60 mg-os dózisonál a 6 tudatkieséssel járó eszméletvesztéses esetből 3 az R096769-PRE-3002 vizsgálatban történt, amelyben az összes alany ortosztatikus manővereken esett át, és csak a 60 mg-os dózist hasonlították össze a placebóval 4:1 arányban randomizálva az alanyokat, ami esetleg elfogultságot eredményezhet a 60 mg-os dózissal szemben.

A hozzájárulást követően kilenc eszméletvesztéses eseményt jelentettek spontán a 2008. december 17. és 2011. június 17. között készült időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekben. Ezek közül 5 eseményt igazoltak orvosilag, 4 eseményt nem. Az események mindegyike átmeneti természetű volt és spontán megoldódott, és nem jelentettek semmilyen baleseti sérülést vagy hosszú távú következményt. A 9 esemény 1 967 483 és 3 934 965 kezelési sor közötti becsült expozíció összefüggésében fordult elő, amely körülbelül 850 000 Priligy-vel kezelt beteget jelent a Priligy forgalomba hozatalától 2011. június 17-ig.

A rendelkezésre álló bizonyítékok azt mutatják, hogy a bevezetett kockázatminimalizálási intézkedések hatékonyak az eszméletvesztéses események kezelésében:

- Néhány kockázatminimalizálási intézkedést (pl.: betegnek szóló utasítások, ortosztikus manőverek kizárása) már a III. fázisú program alatt bevezettek, ami után a klinikai programban nem jelentettek további eszméletvesztéses epizódokat.
- Amellett, hogy feltételezetten 850 000 beteget kezeltek Priligy-vel a forgalomba hozatal követően, csak 9 spontán eszméletvesztéses eseményt jelentettek, amelyek közül 5 volt orvosilag megerősített, 4 pedig nem. Mindegyik ilyen esemény rövid ideig tartott és spontán megoldódott.
- A forgalomba hozatal utáni megfigyeléses biztonságossági vizsgálatból (R096769-PRE-4001) származó időközi adatok (4002 Priligy-vel kezelt beteg) szerint:
 - Nem jelentettek eszméletvesztéses eseményeket.
 - A betegek 92%-a az alkalmazási előírás szerinti kezelésben részesült, azaz 30 mg-os kezeléssel kezdett.
 - A Priligy-vel kezelt betegek több mint 98%-a úgy gondolta, hogy a betegeknek szóló brosúra és a betegtájékoztató érthető volt, és a Priligy adagolására és biztonságosságára vonatkozó információk hasznosak voltak.

Általános vita és az előny-kockázat értékelése

A rendelkezésre álló adatok alapján a hatásosság vonatkozásában a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a 30 mg-os és a 60 mg-os Priligy-t kapó betegek statisztikailag szignifikáns reakciót mutattak a placebót kapó betegekhez képest. A 60 mg-os erősség hozzáadott előnyei vonatkozásában az IELT számtani átlagos (vagy medián) különbsége a 30 és a 60 mg-os dózis között elhanyagolhatónak tűnik. Az IELT-adatokon, illetve a beteg és a partner által jelentett eredmények alapján azonban a reagálók konzervatív elemzése szerint a 60 mg-os dózis esetében a reagálók száma további 5–10%-os növekedést mutat a 30 mg-os dózishoz képest.

A biztonságosság vonatkozásában a klinikai vizsgálatok során jelentett fő események a hányinger, a hasmenés, a szédülés, a fejfájás, az álmatlanság és a fáradtság voltak, amelyek a gyógyszerek SSRI osztályára jellemzőek. A fő biztonságossági aggály az eszméletvesztés előfordulására vonatkozott, különösen a 60 mg-os erősség esetében. A 60 mg-os erősségnél először megfigyelt túlzott eszméletvesztéses kockázatot azonban a III. fázisú programban bevezetett kockázatminimalizálási intézkedésekkel kezelhetőnek találták. A terméktájékoztató szövegének kiegészítését követően az első decentralizált eljárásban azt a következtetést vonták le és abban állapodtak meg, hogy a 60 mg-os dózis előny-kockázat profilja pozitív. Ezt a következtetést megerősítette, hogy a forgalomba hozatal utáni biztonságossági vizsgálatban nem történt eszméletvesztéses eset, és a forgalomba hozatal utáni 850 000-re becsült betegexpozíció során csak 5 orvosilag megerősített spontán eszméletvesztést jelentettek, és ezek mindegyike rövid ideig tartott és spontán megoldódott.

Következésképpen a 60 mg-os dózissal nem elhanyagolható javulás érhető el néhány olyan betegnél, akik nem reagáltak eléggé a 30 mg-os erősségre. Az eszméletvesztés kockázatának esetleges megnövekedése kezelhetőnek bizonyult a bevezetett kockázatminimalizálási intézkedésekkel. Ezért a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a 30 mg-os és a 60 mg-os Priligy előny-kockázat profilja pozitívnak tekintendő.

A pozitív vélemény, a címkeszöveg, valamint a betegtájékoztató módosításának indokolása

- A bizottság megfontolta a Svédország által a 2001/83/EK tanácsi irányelv 29 cikkének (4) bekezdése szerint indított javaslati értesítést.
- A bizottság áttekintette az összes rendelkezésre álló, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által különösen azért benyújtott adatot, hogy alátámassza a 60 mg-os Priligy filmtabletta hatásosságát a 30 mg-os Priligy filmtablettához képest.
- A bizottság áttekintette az összes rendelkezésre álló, a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a Priligy biztonságosságára vonatkozó adatot, különösen a 60 mg-os filmtabletta, illetve a jelentett eszméletvesztéses esetek vonatkozásában.
- A bizottság arra a megállapításra jutott, hogy a 60 mg-os erősséggel nem elhanyagolható javulás érhető el néhány betegnél, akik nem reagáltak eléggé a 30 mg-os erősségre, és hogy az esetleg megnövekedett eszméletvesztéses kockázat a megfelelő kockázatminimalizálási intézkedésekkel kezelhetőnek bizonyult.

Ezért a CHMP véleménye szerint a Priligy 30 mg-os és 60 mg-os filmtabletta előny/kockázat aránya előnyösnek tekintendő.

A CHMP pozitív véleményt bocsátott ki, amelyben javasolta a 30 mg-os és a 60 mg-os Priligy filmtabletta forgalomba hozatali engedélyének megadását, azzal, hogy az alkalmazási előírás a koordinációs csoport eljárása alatt elért végleges verzióhoz képest nem változik. A referencia-tagállam módosított címkeszövege és betegtájékoztatója a III. mellékletben található.