

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO E DELLA MODIFICA
DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Priligy e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Priligy è un trattamento farmacologico approvato per gli uomini affetti da eiaculazione precoce (EP). Questo farmaco ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in 25 paesi nel mondo, compresi 7 paesi dell'Unione europea che hanno partecipato a una procedura decentrata in cui la Svezia ricopriva il ruolo di Stato membro di riferimento. I paesi coinvolti nel primo gruppo erano Austria, Germania, Spagna, Finlandia, Italia, Portogallo. Nell'UE l'indicazione approvata è il trattamento di EP in uomini di età compresa tra 18 e 64 anni.

In seguito, Janssen Cilag ha presentato una richiesta di mutuo riconoscimento di Priligy 30 mg e 60 mg in compresse rivestite nei seguenti Stati membri: Belgio, Bulgaria, Cipro, Repubblica ceca, Danimarca, Estonia, Grecia, Francia, Ungheria, Irlanda, Islanda, Lituania, Lussemburgo, Lettonia, Malta, Paesi Bassi, Norvegia, Polonia, Romania, Slovenia, Slovacchia e Gran Bretagna.

Il principio attivo di Priligy è dapoxetina cloridrato, sostanza che appartiene alla classe degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), sviluppata originariamente come trattamento potenziale per il dolore, l'obesità e la depressione. A seguito di segnalazioni relative a un ritardo nell'eiaculazione di pazienti che assumevano dapoxetina per gravi disturbi depressivi e a motivo del rapido profilo di azione e di eliminazione della sostanza, essa è stata sviluppata successivamente come trattamento dell'eiaculazione precoce con somministrazione in base alla necessità (p.r.n.).

Negli studi di fase III che sono stati condotti, è stata osservata una risposta alla dose in relazione all'efficacia ($\geq 12\%$ in più di pazienti rispondenti alla dose da 30 mg rispetto al placebo e un ulteriore 5-10% di pazienti rispondenti alla dose da 60 mg rispetto alla dose da 30 mg) nonché alla sicurezza (lo 0,05, 0,06 e 0,23% di casi di sincope con perdita di conoscenza con il placebo, con dose da 30 mg e 60 mg, rispettivamente).

Durante la procedura di mutuo riconoscimento alcuni Stati membri hanno ritenuto che il rapporto rischi-benefici per la dose da 60 mg non fosse positivo. Considerando che l'EP non rappresenta una malattia pericolosa per la vita, i maggiori benefici della dose da 60 mg a confronto con la dose da 30 mg (dal 5 al 10% in più di pazienti rispondenti) sono stati ritenuti troppo modesti per giustificare il maggiore rischio potenziale di gravi casi di sincope. Poiché non è stato possibile raggiungere un accordo, la procedura è stata successivamente deferita al CHMP.

- **Questioni di efficacia**

L'efficacia e la sicurezza sono state documentate in quattro studi di fase III della durata di 12-24 settimane che mettevano a confronto dapoxetina 30 mg p.r.n. e 60 mg p.r.n. con il placebo. Inoltre, è stato condotto uno studio di 9 settimane per valutare gli effetti dell'interruzione del trattamento con dapoxetina 60 mg p.r.n. e 60 mg q.d. (una volta al giorno) nonché un altro studio in aperto esteso su 9 mesi (v. la tabella riassuntiva che segue). Gli endpoint chiave di efficacia erano il tempo di latenza eiaculatoria intravaginale (IELT) e la percentuale di pazienti rispondenti in base al controllo dell'eiaculazione e al disagio personale (almeno un aumento di 2 categorie nel controllo dell'eiaculazione e almeno una riduzione di 1 categoria nel disagio personale).

Studio	Metodologia e dosaggio	Numero di soggetti
R096769- PRE-3001	Studio di 24 settimane in doppio cieco, randomizzato, controllato mediante placebo per la valutazione di dapoxetina 30 mg e 60 mg p.r.n.	Placebo: 385 Dapoxetina 30 mg: 388 Dapoxetina 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Studio di 12 settimane in doppio cieco, randomizzato, controllato mediante placebo per la valutazione di dapoxetina 30 mg e 60 mg p.r.n.	Placebo: 357 Dapoxetina 30 mg: 354 Dapoxetina 60 mg: 356
C-2002-012	Studio di 12 settimane in doppio cieco, randomizzato, controllato mediante placebo per la valutazione di dapoxetina 30 mg e 60 mg p.r.n.	Placebo: 440 Dapoxetina 30 mg: 429 Dapoxetina 60 mg: 425
C-2002-013	Studio di 12 settimane in doppio cieco, randomizzato, controllato mediante placebo per la valutazione di dapoxetina 30 mg e 60 mg p.r.n.	Placebo: 430 Dapoxetina 30 mg: 445 Dapoxetina 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Studio di 9 settimane in doppio cieco, randomizzato, controllato mediante placebo per la valutazione di dapoxetina 60 mg p.r.n. e 60 mg q.d.	Placebo: 245 Dapoxetina 60 mg p.r.n.: 491 Dapoxetina 60 mg q.d.: 502
C-2002-014	Studio esteso su 9 mesi, multicentro, in aperto (arruolamento di pazienti dagli studi C-2002-012 e C-2002-013)	Dapoxetina 60 mg: 1774 Riduzione della dose a 30 mg: 194

Gli Stati membri che avanzavano obiezioni hanno osservato che la dose da 60 mg fornisce solo lievi benefici clinici rispetto alla dose da 30 mg e hanno richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) di giustificare la significatività statistica e clinica dell'aumento della risposta alla dose da 60 mg. I dati presentati dalla società sono forniti sotto.

Negli studi di fase III, i benefici del trattamento sono stati misurati in soggetti che soddisfacevano l'endpoint combinato precedentemente specificato che richiedeva benefici funzionali (vale a dire migliore controllo dell'eiaculazione) nonché benefici emotivi (vale a dire riduzione dei livelli di disagio) in relazione alla latenza eiaculatoria. Lo IELT medio alla fine degli studi per i pazienti rispondenti negli studi R096769-PRE-3001 e R096769-PRE-3003 si avvicinava a 6 minuti a confronto con il valore basale di circa 1 minuto indipendentemente dal gruppo di trattamento (i soggetti sono stati assegnati in modo casuale al trattamento a dose fissa con dapoxetina 30 mg o 60 mg).

Per questo endpoint combinato, l'analisi dell'insieme di dati raccolti dimostrava che la percentuale di soggetti rispondenti nel gruppo trattato con dapoxetina 60 mg era pari al 40,2% contro il 30,8% nel gruppo trattato con 30 mg e il 18,1% dei pazienti che ricevevano placebo alla settimana 9-12. La differenza di percentuale sottraendo il placebo era del 22,1% con dapoxetina 60 mg e del 12,8% con dapoxetina 30 mg.

Nell'analisi dei dati raccolti per la misura del PRO (*Patient Reported Outcome*, esito riportato dai pazienti) sulla scala CGIC (*Clinical Global Impression of Change*, impressione di cambiamento clinico globale), la percentuale dei soggetti che riportavano le due valutazioni CGIC più elevate, "meglio" o "molto meglio", era del 39,0% nel gruppo trattato con dapoxetina 60 mg, del 30,7% nel gruppo trattato con dapoxetina 30 mg e del 14,8% nel gruppo trattato con placebo alla settimana 12. In tutti i soggetti che presentavano un miglioramento della condizione di EP (vale a dire valutazione CGIC almeno "leggermente migliore"), la percentuale di soggetti che riportavano un miglioramento alla settimana 9-12 era del 71,7% per dapoxetina 60 mg, del 62,1% per dapoxetina 30 mg e del 36,0% nel gruppo che riceveva placebo. La differenza sottraendo il placebo era del 35,6% con dapoxetina 60 mg e del 26,0% con dapoxetina 30 mg.

Le 4 misure del PRO riflettevano l'incapacità di controllare l'eiaculazione, il disagio relativo ai tempi di eiaculazione, la soddisfazione del rapporto sessuale e la difficoltà relazionale. La distribuzione delle risposte in queste misure del PRO negli uomini che soddisfacevano l'endpoint combinato è stata paragonata con quella di uomini non affetti da EP che hanno partecipato allo studio di osservazione UE (R096769-PRE-3004).

Più specificamente, tra i pazienti rispondenti al trattamento (vale a dire i soggetti che riportavano almeno un aumento di 2 categorie nel controllo dell'eiaculazione e almeno una riduzione di 1 categoria per quanto riguarda il disagio personale) nello studio R096769-PRE-3001 riguardante:

- il controllo dell'eiaculazione, il 98,9% dei pazienti rispondenti riportava un controllo "molto scarso" o "scarso" come valore basale ma il 67,4% riportava un controllo "buono" o "molto buono" alla fine dello studio, a confronto con il 78,4% di uomini non affetti da EP che riportavano un controllo "buono" o "molto buono" nello studio di osservazione UE (R096769-PRE-3004);
- il disagio personale, il 77,9% dei pazienti rispondenti riportava un disagio "estremo" o "alquanto forte" come valore basale ma l'80,1% riportava un disagio "assente" o "scarso" alla fine dello studio, a confronto con il 91,9% di uomini non affetti da EP che riportavano un disagio "assente" o "scarso" nello studio di osservazione UE (R096769-PRE-3004);
- la soddisfazione del rapporto sessuale, il 64,4 % dei pazienti rispondenti riportava una soddisfazione "molto scarsa" o "scarsa" come valore basale ma il 71,9% riportava una soddisfazione "buona" o "molto buona" alla fine dello studio, a confronto con il 91,6% di uomini non affetti da EP che riportavano una soddisfazione "buona" o "molto buona" nello studio di osservazione UE (R096769-PRE-3004);
- la difficoltà nei rapporti interpersonali, il 33,7% dei pazienti rispondenti riportava una difficoltà interpersonale "estrema" o "alquanto forte" come valore basale ma il 79,1% riportava una difficoltà interpersonale "assente" o "scarsa" alla fine dello studio, a confronto con il 98,4% di uomini non affetti da EP che riportavano una difficoltà interpersonale "assente" o "scarsa" nello studio di osservazione UE (R096769-PRE-3004).

Gli studi di fase III sono stati originariamente progettati per mettere a confronto l'effetto di dapoxetina 30 e 60 mg con quello del placebo e non tra loro (vale a dire 30 mg con 60 mg). A motivo di ciò, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha condotto analisi esplorative per mettere a confronto l'effetto di dapoxetina 60 mg con quello di dapoxetina 30 mg.

La tabella 1 illustra i dati relativi alla settimana 24 nello studio UE sull'efficacia e sulla sicurezza (R096769-PRE-3001), la significatività statistica dell'effetto di dapoxetina 60 mg a confronto con

dapoxetina 30 mg per i parametri chiave di efficacia relativi a IELT mediano, endpoint combinato e soglie delle misure CGIC valutate dal soggetto almeno come "meglio" e "leggermente meglio".

Tabella 1: confronti del trattamento con dapoxetina 30 mg e con dapoxetina 60 mg: sintesi all'endpoint dello studio R096769-PRE-3001 (TRT WK 24)

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

Nell'ambito delle analisi dei dati raccolti dello studio di fase III, nella tabella 2 è possibile osservare la significatività statistica dell'effetto di dapoxetina 60 mg a confronto con dapoxetina 30 mg per i parametri chiave di efficacia relativi a IELT medio, IELT mediano, e di entrambe le soglie delle misure CGIC valutate dal soggetto almeno come "meglio" e "leggermente meglio".

Tabella 2: confronti del trattamento con dapoxetina 30 mg e con dapoxetina 60 mg: studi di fase 3 raggruppati all'endpoint (TRT WK12)

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

Anche se gli studi di fase III non intendevano rilevare una differenza statisticamente significativa tra la dose da 30 mg e la dose da 60 mg, in tutti gli studi è stata osservata una risposta alla dose per tutti gli endpoint.

Dato che si prevede che i dati IELT non siano distribuiti in modo normale, lo IELT in media geometrica è stato proposto come statistica riassuntiva più appropriata rispetto allo IELT medio. Nell'analisi di dati di trasformazione logaritmica, lo IELT in media geometrica alla settimana 24 nello studio R096769-PRE-3001 era pari a 2,3 minuti per dapoxetina 60 mg e a 1,8 minuti per dapoxetina 30 mg ($p < 0,001$) (tabella 3). Risultati simili per lo IELT in media geometrica alla settimana 12 sono stati osservati in ciascuno studio di fase III in cui è stato misurato lo IELT.

Tabella 3: confronti del trattamento con dapoxetina 30 mg e con dapoxetina 60 mg nelle stime della media geometrica all'endpoint (LPOCF)

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

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

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

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

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

t_chmp_table231_tl.rtf generated by t_chmp_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Analisi della sensibilità: sono state condotte analisi della sensibilità per le variabili chiave di efficacia, ciascuna delle quali rappresenta ipotesi più conservative rispetto alle analisi originariamente pianificate, che includevano pazienti appartenenti alla popolazione ITT (*intent-to-treat*, che si intende trattare) con l'ultima osservazione effettuata dopo il valore basale (LPOCF). Tutte le analisi per tutti gli endpoint confermavano i benefici del trattamento con dapoxetina se i soggetti che avevano interrotto prematuramente il trattamento, che non avevano dati successivi al valore basale o che non avevano dati successivi al valore basale alla settimana 9-12, erano considerati pazienti non rispondenti. Queste analisi presuppongono che tutti i soggetti con dati mancanti, indipendentemente dal motivo dell'interruzione, non abbiano tratto vantaggio dal trattamento con dapoxetina.

Sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha concluso che i pazienti che ricevevano Priligy 30 mg e 60 mg mostravano una risposta statisticamente significativa rispetto a pazienti che ricevevano placebo.

Sono state sollevate preoccupazioni riguardo al beneficio aggiuntivo della dose da 60 mg rispetto alla dose da 30 mg.

Lo studio più importante per la popolazione bersaglio europea (R096769-PRE-3001) non è riuscito a dimostrare la significatività statistica per l'endpoint primario (IELT medio) nel confronto delle dosi da 30 e 60 mg. Tuttavia, il valore mediano e di media geometrica costituiscono misurazioni più appropriate della tendenza centrale dello IELT, e per questi endpoint sono state ottenute differenze molto significative tra la dose da 30 e la dose da 60 mg. Un aspetto maggiormente importante è che, dal punto di vista statistico, il numero di pazienti rispondenti alla dose da 60 mg è

significativamente maggiore in diverse analisi sui soggetti rispondenti, comprese le analisi primarie sui soggetti rispondenti.

Nelle analisi raggruppate di tutti gli studi di fase III, sono state osservate differenze significative a favore delle dosi da 60 mg rispetto alle dosi da 30 mg per quanto riguarda lo IELT mediano, e in due misurazioni PRO su tre, vale a dire l'endpoint combinato (C2D1) e CGIC, la valutazione dei pazienti era almeno "leggermente migliore". Questa differenza non è stata notata per lo IELT medio.

Di conseguenza, anche se non è stato osservato un risultato statisticamente significativo in ogni analisi, si deve concludere dallo schema complessivo che è stata determinata una differenza di efficacia significativa dal punto di vista statistico tra la dose da 30 e quella da 60 mg.

È possibile inoltre concludere che fino a circa il 10% in più dei pazienti risponde alla dose da 60 mg a confronto con la dose da 30 mg.

È stato concluso che Priligy 30 mg mostra un'efficacia maggiore a confronto con placebo. Per quanto riguarda la dose da 60 mg, in tutte le analisi si osserva una risposta alla dose più o meno pronunciata. È stata determinata una differenza di efficacia statisticamente significativa a favore della dose da 60 mg a confronto con la dose da 30 mg. In media gli effetti sembrano essere modesti. Tuttavia, in differenti analisi sui soggetti rispondenti vi è un pattern costante $\geq 12\%$ di soggetti in più che rispondono alla dose da 30 mg a confronto con il placebo e dal 5 al 10% di soggetti rispondenti aggiuntivi alla dose da 60 mg. Si riconosce che questi risultati sono stime conservative ottenute con l'approccio di osservazione basale portata a termine (BOCF) per l'attribuzione di valori mancanti, vale a dire che soggetti che interrompono il trattamento prima della fine dello studio sono considerati soggetti non rispondenti.

- **Questioni di sicurezza**

Gli Stati membri che avanzavano obiezioni hanno sottolineato che all'aumento della risposta osservato con la dose da 60 mg a confronto con la dose da 30 mg negli studi clinici corrispondeva un aumento degli eventi avversi dipendenti dalla dose, specialmente l'insorgenza di sincope associata a perdita di coscienza, bradicardia e asistolia.

La maggior parte degli eventi avversi riportati in studi clinici di fase III (comprendenti nausea, diarrea, capogiri, cefalea, insonnia e affaticamento, che sono tipici della classe di farmaci SSRI) erano generalmente eventi sintomatici acuti tipicamente a risoluzione spontanea, di entità lieve o moderata, di breve durata e temporaneamente correlati al dosaggio.

Tra gli eventi avversi dipendenti dalla dose riportati più frequentemente, più della metà sono stati riportati entro le prime quattro settimane del trattamento in doppio cieco degli studi di fase III, e a partire dalla prima dose, e comparivano e si risolvevano in un periodo di tempo prevedibile che corrispondeva approssimativamente al tempo di C_{max} anticipata della dapoxetina (tabella 4).

Tabella 4: eventi avversi correlati al trattamento ($\geq 2\%$) con insorgenza entro 4 settimane dall'inizio dello studio, in studi di fase III controllati mediante placebo (Dapoxetina SCS: insieme di analisi ITT)

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_rtf generated by t_dae49.sas.
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Dei 6.081 soggetti assegnati in modo casuale al trattamento degli studi di fase III, 41 soggetti riportavano eventi avversi gravi (25 soggetti sono stati trattati con dapoxetina, 16 soggetti ricevevano il placebo). Per questi eventi avversi gravi non sono stati osservati squilibri tra la dose da 30 mg e la dose tra 60 mg di dapoxetina rispetto al placebo: placebo, 0,9%; dapoxetina 30 mg p.r.n., 0,6%; e dapoxetina 60 mg p.r.n., 0,5%.

Non sono stati riscontrati effetti avversi evidenti relativi alla classe di farmaci SSRI nel trattamento con dapoxetina, quando sono stati valutati con strumenti specifici in studi che prendevano in esame il trattamento con dapoxetina 60 mg p.r.n. e 60 mg q.d. per un periodo fino a 24 e 9 settimane, rispettivamente. Questi comprendevano molte delle preoccupazioni riguardanti la sicurezza associate ai farmaci SSRI antidepressivi in commercio, come la tendenza al suicidio che si manifesta in corso di trattamento, eventi avversi relativi all'umore clinicamente rilevanti (compresa depressione e ansia), acatisia, sindrome da interruzione del trattamento con farmaci SSRI, ed eventi avversi sulla funzione sessuale, che sono stati misurati usando scale di valutazione ampiamente accettate e convalidate, tra cui la scala di valutazione della depressione di Montgomery-Asberg (MADRS), l'inventario II della depressione di Beck (BDI-II) (umore), la scala di ansietà di Hamilton (HAM-A) (ansia), la scala di acatisia di Barnes (BARS) (acatisia), la lista di segni e sintomi che si manifestano all'interruzione del trattamento (DESS) (sindrome da sospensione) e l'indice internazionale della funzione erettile (IIEF) (effetti sulla funzione sessuale), e metodi quali l'algoritmo C-CASA (*Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment*) per valutare la tendenza al suicidio).

Sincope

Durante gli studi di fase III sulla dapoxetina, con il monitoraggio Holter si rilevava bradicardia e asistolia (compreso un caso con un'asistolia di 28 secondi) associate alla comparsa di sincope. Queste scoperte indicano che la sincope associata alla somministrazione di dapoxetina ha un'eziologia vasovagale. La sincope vasovagale rappresenta una perdita di coscienza transitoria e circostanziata, con successivo recupero spontaneo, completo e di solito rapido, senza gravi lesioni

associate riportate. Gli episodi tipici di sincope sono brevi e di solito non durano più di 20 secondi. Tra gli eventi avversi definiti con i termini preferiti secondo la classificazione MedDRA di "sincope" o "sincope vasovagale" (ossia i casi di interesse) riportati nel corso del programma di sviluppo clinico di dapoxetina, 7 soggetti indossavano un dispositivo di monitoraggio Holter al momento dell'evento di sincope. Tachicardia ventricolare (VT) o altre disritmie gravi non sono state osservate in nessuno di questi 7 soggetti durante tali eventi.

È stato osservato un totale di 30 casi di sincope (casi di interesse) durante gli studi clinici. La metà di questi è stato considerato confermato dal punto di vista medico (sincope conclamata).

Tutti gli eventi di sincope osservati nel programma di sviluppo clinico di fase III riassunti nella domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (MAA) si sono verificati prima di realizzare attività volte a ridurre al minimo l'insorgenza di sincope, compresa la distribuzione di istruzioni ai pazienti e l'esclusione di manovre ortostatiche dai progetti di studio; questo indica che le istruzioni e la formazione fornite al paziente e al medico possono permettere di gestire la sincope. Dopo che lo sponsor ha attuato le misure per ridurre al minimo i rischi nel corso dei due studi di fase III in corso in quel momento (R096769-PRE-3001 e R096769-PRE-3003), non sono stati riportati ulteriori episodi di sincope in tali studi. Alcune delle procedure richieste nel programma di sviluppo clinico di dapoxetina (per esempio venipuntura e stimolazione ortostatica) che possono aver contribuito all'insorgenza di sincope non sono previste nella pratica clinica standard. È stato inoltre osservato che gli studi di fase III utilizzavano un metodo a dose fissa, in cui soggetti assegnati casualmente al trattamento con dapoxetina 60 mg iniziavano il trattamento con una dose da 60 mg piuttosto che con una dose da 30 mg, raccomandata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Di conseguenza, a differenza del quadro post-approvazione in cui tutti i pazienti iniziano il trattamento con la dose di dapoxetina da 30 mg, i soggetti arruolati negli studi di fase III non sono stati sottoposti prima all'effetto della dose inferiore, con l'opzione di aumentare la dose solo se la dose inferiore era ben tollerata. La raccomandazione di titolazione della dose nel riassunto delle caratteristiche del prodotto intende attenuare il rischio per i pazienti esposti alla dose da 60 mg di dapoxetina e in questo modo ridurre la possibilità che un paziente possa accusare eventi avversi più gravi, compresa la sincope, nella pratica clinica standard.

Insorgenza di sincope post-autorizzazione

La prova del profilo di sicurezza di Priligy nella pratica clinica è disponibile da due fonti di dati complementari, comprendenti

- eventi avversi riportati spontaneamente riassunti in 5 relazioni di aggiornamento della sicurezza periodiche (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) dal 17 dicembre 2008 al 17 giugno 2011, e
- dati derivanti da uno studio esteso di sorveglianza della sicurezza a seguito dell'immissione sul mercato (R096769-PRE-4001).

Nove eventi di sincope sono stati riportati nel quadro post-approvazione. Quattro di questi eventi avversi erano associati alla dose da 30 mg e gli altri cinque erano associati alla dose da 60 mg. Tutti gli eventi erano tutti inclusi nelle 5 PSUR di cui sopra. Cinque di questi eventi erano confermati dal punto di vista medico, mentre quattro eventi non erano confermati. Questi eventi avevano natura transitoria e si risolvevano spontaneamente, senza alcuna indicazione di lesione accidentale o conseguenza a lungo termine. I 9 eventi si sono verificati nel contesto di un'esposizione stimata tra 1 967 483 e 3 934 965 cicli di trattamento, che rappresentano una stima di 850 000 pazienti esposti dal momento in cui Priligy è stato messo in commercio fino al 17 giugno 2011. Nessun evento di sincope è stato riportato spontaneamente in associazione alla somministrazione di Priligy dal febbraio 2011.

Nello studio di supervisione della sicurezza dopo l'immissione in commercio (R096769-PRE-4001), 4 002 pazienti sono stati trattati con Priligy e 1 696 pazienti sono stati trattati con una forma di trattamento alternativa (tra questi 669 sono stati trattati con un medicinale orale) per EP secondo i dati raccolti fino al 30 giugno 2011, che rappresentano i dati raccolti in un periodo di circa 24 mesi dall'approvazione normativa attraverso la procedura decentrata. I dati ricavati da questo studio provano che la maggior parte dei pazienti iniziavano il trattamento con dapoxetina a una dose di 30 mg, come raccomandato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto. La gravità degli eventi avversi è stata generalmente riportata come lieve o moderata, con un abbandono ridotto dello studio da parte dei pazienti.

Diciassette pazienti nello studio hanno riportato un evento avverso grave (11 pazienti che assumevano Priligy, 6 pazienti che seguivano un trattamento alternativo/diverso da Priligy) e tutti questi eventi avversi sono stati considerati "non correlati al trattamento" dal personale sanitario.

In questo studio, non sono stati riportati eventi di "sincope" o di "sincope vasovagale" in alcun paziente al quale era stato prescritto Priligy. La sincope è stata riportata in 1 paziente sottoposto a un trattamento alternativo/diverso da Priligy.

In occasione dell'ultima visita di osservazione ai pazienti ai quali era stato prescritto Priligy nello studio R096769-PRE-4001 è stato consegnato un modulo per fornire un riscontro sulla comprensibilità e sull'utilità della brochure per il paziente e/o del foglietto illustrativo di Priligy. Sulla base dei dati raccolti fino ad oggi, le risposte alle domande dell'indagine indicano che la maggior parte (>98%) dei pazienti che aveva ricevuto la brochure per il paziente e il foglietto illustrativo ne aveva compreso il contenuto e giudicava adeguate le informazioni riguardanti il dosaggio e la sicurezza di Priligy e l'eiaculazione precoce.

Il CHMP, dopo aver esaminato i dati disponibili di cui sopra sulla sicurezza, ha osservato quanto segue.

Sulla base della scarsa frequenza di casi di sincope nelle fasi iniziali del programma di sviluppo clinico, il monitoraggio Holter è stato introdotto nel programma di fase III. Un totale di 30 casi di sincope (casi di interesse) è stato osservato durante gli studi clinici. La metà di questi è stato considerato confermato dal punto di vista medico (sincope conclamata). Tra questi, la rigorosa definizione medica che prevede la perdita di conoscenza era soddisfatta da 8 casi, incluso un caso con arresto del seno (con un periodo di asistolia associato di 28 secondi). Si noti che nello studio R096769-PRE-3002 si sono verificati 3 dei 6 casi di sincope con perdita di coscienza con la dose da 60 mg e tutti questi soggetti sono stati sottoposti a manovre ortostatiche, e confrontando solo la dose da 60 mg e il placebo randomizzati in un rapporto 4:1, il che introduceva una potenziale valutazione negativa nei confronti della dose da 60 mg.

Nove eventi di sincope riportati spontaneamente nel quadro post-approvazione sono inclusi nelle PSUR che riassumono la sicurezza a partire dal 17 dicembre 2008 al 17 giugno 2011, 5 di questi eventi sono confermati dal punto di vista medico, mentre 4 eventi non sono confermati. Ciascuno di questi eventi aveva natura transitoria e si risolveva spontaneamente, senza alcuna indicazione di lesione accidentale o conseguenza a lungo termine. I 9 eventi si verificavano nel contesto di un'esposizione stimata tra 1 967 483 e 3 934 965 cicli di trattamento, che rappresentano una

stima di 850 000 pazienti esposti dal momento in cui Priligy è stato messo in commercio fino al 17 giugno 2011.

La prova disponibile mostra che le misure messe in atto per ridurre al minimo i rischi sono state efficaci nella gestione degli eventi di sincope:

- alcune delle misure di riduzione dei rischi (per esempio istruzioni per il paziente, esclusione di manovre ortostatiche) sono state introdotte già durante il programma di fase III senza ulteriori episodi di sincope riportati nel programma clinico che seguiva;
- nel contesto di un'esposizione a seguito dell'immissione sul mercato stimata su 850 000 pazienti, sono stati riportati spontaneamente solo 9 eventi di sincope, 5 dei quali sono confermati dal punto di vista medico e 4 dei quali non sono confermati. Tutti questi eventi hanno avuto breve durata e si sono risolti spontaneamente;
- i dati provvisori (4 002 pazienti trattati con Priligy) ricavati dallo studio di osservazione sulla sicurezza a seguito dell'immissione sul mercato (R096769-PRE-4001) indicano che:
 - non sono stati riportati eventi di sincope;
 - al 92% dei pazienti è stato prescritto il trattamento secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto, vale a dire inizio del trattamento con la dose da 30 mg;
 - più del 98% dei pazienti a cui è stato prescritto Priligy ha considerato comprensibili la brochure per il paziente e il foglietto illustrativo e ha giudicato utili le informazioni riguardanti il dosaggio e la sicurezza di Priligy.

Discussione complessiva e valutazione rischi/benefici

Per quanto riguarda l'efficacia sulla base dei dati disponibili, il CHMP ha concluso che i pazienti trattati con Priligy 30 mg e 60 mg hanno mostrato una risposta statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con placebo. Per quanto riguarda i benefici aggiuntivi della dose da 60 mg, la differenza media (o mediana) dello IELT tra la dose da 30 e 60 mg sembra essere marginale. Tuttavia, in analisi conservative su soggetti rispondenti basate sui dati IELT nonché sugli esiti riportati dai pazienti e dai partner, si misura una percentuale aggiuntiva di soggetti rispondenti dal 5 al 10% relativa alla dose da 60 mg a confronto con la dose da 30 mg.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi principali riportati durante le prove cliniche erano nausea, diarrea, capogiri, cefalea, insonnia e affaticamento, che sono tipici della classe di farmaci SSRI. La principale preoccupazione sulla sicurezza era relativa alla comparsa di sincope, in particolare per la dose da 60 mg. Tuttavia, si è scoperto che l'eccesso di rischio di sincope osservato inizialmente con la dose da 60 mg era gestibile attraverso le misure di riduzione dei rischi introdotte durante il programma di fase III. Con la dicitura aggiuntiva nelle informazioni sul prodotto si è concluso e si è concordato nella procedura decentrata iniziale che il rapporto rischi-benefici era positivo per la dose da 60 mg. La conclusione è stata ulteriormente rafforzata dall'assenza di casi di sincope nello studio sulla sicurezza dopo l'immissione sul mercato e da una stima dell'esposizione a seguito dell'immissione in commercio condotta su 850 000 pazienti con soli 5 casi di sincope riportati in modo spontaneo confermati dal punto di vista medico, tutti di breve durata e risolti spontaneamente.

In conclusione, con la dose da 60 mg può essere ottenuto un miglioramento non trascurabile per alcuni pazienti con risposta insufficiente alla dose da 30 mg. Si è dimostrato di poter gestire il rischio potenzialmente maggiore di sincope con le misure di riduzione dei rischi adottate. Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi-benefici di Priligy 30 mg e 60 mg è positivo.

Motivi del parere positivo e della modifica dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

- Il comitato ha considerato la notifica del deferimento richiesta dalla Svezia ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva del Consiglio 2001/83/CE.
- Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare per supportare l'efficacia delle compresse di Priligy rivestite da 60 mg rispetto alle compresse di Priligy rivestite da 30 mg.
- Il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sulla sicurezza di Priligy, in particolare per le compresse rivestite da 60 mg, e i casi riportati di sincope.
- Il comitato ha giudicato che è possibile ottenere un miglioramento non trascurabile con la dose da 60 mg per alcuni pazienti con risposta insufficiente alla dose da 30 mg e che il rischio potenzialmente maggiore di sincope si è rivelato gestibile con l'adozione di misure adeguate di riduzione dei rischi.

Di conseguenza, il CHMP ha ritenuto favorevole il rapporto rischi/benefici delle compresse rivestite di Priligy 30 mg e 60 mg.

Il CHMP ha emesso un parere positivo che raccomanda la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Priligy in compresse rivestite da 30 mg e da 60 mg, pertanto il riassunto delle caratteristiche del prodotto rimane come nella versione finale redatta durante la procedura del gruppo di coordinamento. L'etichettatura e il foglietto illustrativo modificati dello Stato membro di riferimento sono presentati nell'allegato III.