

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR TEIGIAMOS NUOMONĖS
BEI ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PAKEITIMO PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Priligy ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio įvertinimo bendroji santrauka

Priligy – tai farmakologinė gydymo priemonė vyrams, kuriems nustatyta priešlaikinė ejakuliacija (PE). Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta 25 pasaulio šalyse, įskaitant 7 Europos Sąjungos šalis, susijusias su decentralizuota procedūra, kurioje Švedija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė. Pirmajame etape dalyvavo Austrija, Vokietija, Ispanija, Suomija, Italija ir Portugalija. ES patvirtinta 18–64 metų vyrų, kuriems nustatyta PE, gydymo indikacija.

Vėliau „Janssen Cilag“ pateikė paraišką dėl Priligy 30 ir 60 mg plėvele dengtų tablečių rinkodaros teisės suteikimo savitarpio pripažinimo procedūros būdu šiose valstybėse narėse: Belgijoje, Bulgarijoje, Kipre, Čekijoje, Danijoje, Estijoje, Graikijoje, Prancūzijoje, Vengrijoje, Airijoje, Islandijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Latvijoje, Maltoje, Nyderlanduose, Norvegijoje, Lenkijoje, Rumunijoje, Slovėnijoje, Slovakijoje ir Jungtinėje Karalystėje.

Veiklioji Priligy medžiaga yra dapoksetino hidrochloridas, priskiriamas prie selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių (SSRI), kuris iš pradžių buvo sukurtas kaip galima gydymo priemonė nuo skausmo, nutukimo ir depresijos. Vėliau, gavus pranešimų apie uždelstą pacientų, kurie vartojo dapoksetiną kaip vaistą nuo didžiosios depresijos sutrikimo, ejakuliaciją ir atsižvelgus į trumpą laiką iki šios medžiagos veikimo pradžios ir greitą jos pašalinimą iš organizmo, ji buvo tobulinama kaip pagal poreikį (lot. *pro re nata*, PRN) vartojama gydymo priemonė nuo PE.

Atliekant III fazės tyrimus, dozės ir atsako ryšys nustatytas tiriant ir vaistinio preparato veiksmingumą (30 mg dozės grupėje tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas (angl. *responder*) buvo ≥12 proc. daugiau nei tarp vartojusių placebo, o 60 mg dozės grupėje – 5–10 proc. daugiau nei tarp vartojusių 30 mg dozę), ir jo saugumą (0,05, 0,06 ir 0,23 proc. sinkopės su sąmonės netekimu atvejų nustatyta atitinkamai placebo, 30 mg ir 60 mg dozių grupėse).

Savitarpio pripažinimo procedūros metu kai kurios valstybės narės laikėsi nuomonės, kad 60 mg dozės naudos ir rizikos santykis nėra teigiamas. Atsižvelgiant į tai, kad PE nėra grėsmę gyvybei kelianti liga, laikytasi nuomonės, kad 60 mg dozės teikiamos didesnės naudos ir 30 mg dozės naudos skirtumas (gydymas 60 mg doze buvo veiksmingas 5–10 proc. daugiau pacientų) pernelyg mažas, kad jį būtų galima laikyti svarbesniu už galimą padidėjusią sunkių sinkopės atvejų riziką. Nepavykus pasiekti susitarimo, procedūra perduota svarstyti CHMP.

• **Veiksmingumo klausimai**

Preparato veiksmingumas ir saugumas patvirtinti keturiais III fazės 12–24 savaičių trukmės tyrimais, kurių metu buvo lyginamas dapoksetino 30 mg PRN ir 60 mg PRN ir placebo poveikis. Taip pat atliktas vienas 9 savaičių trukmės tyrimas, kuriuo siekta įvertinti gydymo dapoksetino 60 mg PRN ir 60 mg kartą per parą (lot. *quaque die*, QD) doze nutraukimo poveikį, ir dar vienas atviras 9 mėnesių papildomas tyrimas (žr. suvestinę lentelę toliau). Svarbiausi veiksmingumo kritiniai atskaitos taškai (angl. *endpoint*) buvo ejakuliacijos makštyje latencijos laikas (EMLL, angl. *Intravaginal Ejaculation Latency Time*, IELT) ir procentinė tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas – pagal gebėjimą kontroliuoti ejakuliaciją (turėjo pagerėti bent per 2 kategorijas) ir vidinio nerimo lygį (turėjo sumažėti bent per 1 kategoriją) – dalis.

R096769- PRE-3001	Dvigubai koduotas, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas 24 savaitių trukmės tyrimas, kuriuo siekta įvertinti dapoksetino 30 mg ir 60 mg PRN dozių poveikį	placebas: 385 30 mg dapoksetino: 388 60 mg dapoksetino: 389
R096769- PRE-3003	Dvigubai koduotas, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas 12 savaitių trukmės tyrimas, kuriuo siekta įvertinti dapoksetino 30 mg ir 60 mg PRN dozių poveikį	placebas: 357 30 mg dapoksetino: 354 60 mg dapoksetino: 356
C-2002-012	Dvigubai koduotas, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas 12 savaitių trukmės tyrimas, kuriuo siekta įvertinti dapoksetino 30 mg ir 60 mg PRN dozių poveikį	placebas: 440 30 mg dapoksetino: 429 60 mg dapoksetino: 425
C-2002-013	Dvigubai koduotas, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas 12 savaitių trukmės tyrimas, kuriuo siekta įvertinti dapoksetino 30 mg ir 60 mg PRN dozių poveikį	placebas: 430 30 mg dapoksetino: 445 60 mg dapoksetino: 445
R096769- PRE-3002	Dvigubai koduotas, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas 9 savaitių trukmės tyrimas, kuriuos siekta įvertinti dapoksetino 60 mg PRN ir 60 mg QD dozių poveikį	placebas: 245 60 mg dapoksetino PRN: 491 60 mg dapoksetino QD: 502
C-2002-014	Daugiacentris, atviras, 9 mėn. trukmės papildomas tyrimas (kuriame dalyvavo tyrimų C-2002-012 ir C-2002-013 tiriamieji)	60 mg dapoksetino: 1774 dozė sumažinta iki 30 mg: 194

Prieštaraujančios valstybės narės atkreipė dėmesį į tai, kad 60 mg dozės klinikinė nauda tik šiek tiek didesnė, nei 30 mg doze ir paprasė rinkodaros teisės turėtojo pagrįsti, kad atsako sustiprėjimas vartojant 60 mg dozę yra statistiškai reikšmingas ir kliniškai svarbus. Bendrovės pateikti duomenys pateikiami toliau.

Atliekant III fazės tyrimus, gydymo nauda buvo vertinama pagal tuos tiriamuosius, kurie atitiko iš anksto nustatytus sudėtinis kritinius atskaitos taškus, pagal kuriuos jiems turėjo pasireikšti gydymo nauda lytinės funkcijos (t. y. geresnio gebėjimo kontroliuoti ejakuliaciją) ir emocinės būsenos (t. y. mažesnio nerimo lygio), susijusios su ejakuliacijos latencija, požiūriu. Vidutinio tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas, EMLL vidurkis tyrimų R096769-PRE-3001 ir R096769-PRE-3003 pabaigoje buvo beveik 6 minutės, o gydymo pradžioje (angl. *baseline*) – maždaug 1 minutė, nepaisant to, kokiai gydymo grupei pacientai buvo priskirti (tiriamiesiems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas fiksuota 30 arba 60 mg dapoksetino doze).

Atlikus bendrą visų šio sudėtinio kritinio atskaitos taško duomenų aibės duomenų analizę nustatyta, kad 9–12-ą savaitę procentinė tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas, dalis dapoksetino 60 mg grupėje buvo 40,2 proc., 30 mg grupėje – 30,8 proc., o placebo grupėje – 18,1 proc.. Atėmus pacientų, kuriems pasireiškė placebo efektas, procentinę dalį, vartojant 60 mg gydymas buvo veiksmingas 22,1 proc., o vartojant 30 mg – 12,8 proc. tiriamųjų.

Atlikus bendrą visų duomenų analizę pagal klinikinio bendro įspūdžio apie pokytį (angl. *Clinical Global Impression of Change*, CGIC) skalės priemonę „Paciento apibūdinti rezultatai“ (PAR, angl. *Patient Reported Outcome*), tiriamųjų, kurie 12-ą savaitę nurodė du aukščiausius vertinimus pagal CGIC skalę („geriau“ arba „daug geriau“), procentinė dalis dapoksetino 60 mg grupėje buvo 39 proc., dapoksetino 30 mg – 30,7 proc., o placebo grupėje – 14,8 proc.. Iš visų tiriamųjų, kurie pajuto PE simptomų pagerėjimą (t. y. pagerėjimą įvertino ne prasčiau kaip „šiek tiek geriau“), pagerėjimą 9–12-ą savaitę pajuto 71,7 proc. dapoksetino 60 mg grupės, 62,1 proc. – dapoksetino 30 mg ir 36 proc. placebo grupės tiriamųjų. Atėmus pacientų, kuriems pasireiškė placebo efektas, procentinę dalį, vartojant 60 mg tokį gydymo poveikį PE pajuto 35,6 proc., o vartojant 30 mg – 26 proc. tiriamųjų.

Keturiomis CGIC skalės PAR priemonėmis vertintas negebėjimas kontroliuoti ejakuliacijos, su ejakuliacijos laiku susijęs nerimas, pasitenkinimas lytine sueitimi ir su santykiškai susiję sunkumai. Vyrų, kurie atitiko sudėtinio kritinio atskaitos taško duomenis, atsakymai į šių PAR priemonių klausimus, buvo lyginami su ES stebimajame tyrime (R096769-PRE-3004) dalyvavusių vyrų, kuriems nenustatyta PE, atsakymais.

Konkrečiau, iš tyrime R096769-PRE-3001 dalyvavusių tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas (t. y. tiriamųjų, kurių gebėjimas kontroliuoti ejakuliaciją pagerėjo bent per 2 kategorijas, o vidinis nerimas sumažėjo bent per 1 kategoriją), į klausimą dėl:

- gebėjimo kontroliuoti ejakuliaciją - „labai prastas“ arba „prastas“ gydymo pradžioje atsakė 98,9 proc., o „geras“ arba „labai geras“ tyrimo pabaigoje nurodė 67,4 proc. tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas (plg. su stebimuoju tyrimu (R096769-PRE-3004): „geras“ arba „labai geras“ nurodė 78,4 proc. vyrų, kuriems PE nebuvo nustatyta);
- vidinio nerimo - „labai didelis“ arba „gana didelis“ gydymo pradžioje atsakė 77,9 proc., o „nėra“ arba „nedidelis“ tyrimo pabaigoje nurodė 80,1 proc. tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas (plg. su stebimuoju tyrimu (R096769-PRE-3004): „nėra“ arba „nedidelis“ nurodė 91,9 proc. vyrų, kuriems PE nebuvo nustatyta);
- pasitenkinimo lytine sueitimi - „labai nepatenkintas“ arba „nepatenkintas“ gydymo pradžioje atsakė 64,4 proc., o „patenkintas“ arba „labai patenkintas“ tyrimo pabaigoje nurodė 71,9 proc. tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas (plg. su stebimuoju tyrimu (R096769-PRE-3004): „patenkintas“ arba „labai patenkintas“ nurodė 91,6 proc. vyrų, kuriems PE nebuvo nustatyta);
- tarpasmeninių santykių sunkumai (angl. *interpersonal difficulty*) - „labai dideli“ arba „dideli“ gydymo pradžioje atsakė 33,7 proc., o „nėra“ arba „nedideli“ tyrimo pabaigoje nurodė 79,1 proc. tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas (plg. su stebimuoju tyrimu (R096769-PRE-3004): „nėra“ arba „nedideli“ nurodė 98,4 proc. vyrų, kuriems PE nebuvo nustatyta).

Iš pradžių III fazės tyrimais buvo numatyta palyginti dapoksetino 30 ir 60 mg dapoksetino dozių ir placebo poveikį, o ne skirtingų dapoksetino dozių (t. y. 30 ir 60 mg) poveikį. Dėl šios priežasties rinkodaros teisės turėtojas atliko bandomąsias analizes, siekdamas palyginti dapoksetino 60 mg ir dapoksetino 30 mg dozių poveikį.

ES atlikto veiksmingumo ir saugumo tyrimo (R096769-PRE-3001) 24-os savaitės duomenys – dapoksetino 60 mg ir 30 mg dozių poveikio skirtumo statistinis reikšmingumas pagal svarbiausius veiksmingumo parametrus: vidutinio EMLL vidurkį, sudėtinį kritinį atskaitos tašką ir tiriamojo nurodyto vertinimo pagal CGIC skalės priemonę (įvertinta ne prasčiau kaip „geriau“ ir ne prasčiau kaip „šiek tiek geriau“) ribas – pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Gydomo dapoksetino 30 ir 60 mg dozėmis poveikio palyginimas. Suvestiniai tyrimo R096769-PRE-3001 kritinių atskaitos taškų duomenys (24-a gydymo savaitė)

(Dapoksetino klinikinio veiksmingumo duomenų suvestinė (KVDS): numatytos gydyti (angl. *Intent-to-Treat*, ITT) populiacijos analizės duomenų aibė)

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

Atlikus bendras visų III fazės tyrimų duomenų analizės gauti duomenys – dapoksetino 60 mg ir 30 mg dozių poveikio skirtumo statistinis reikšmingumas pagal svarbiausius veiksmingumo parametrus: vidutinio EMLL vidurkį, vidutinio EMLL medianą ir abi tiriamojo nurodyto vertinimo pagal CGIC skalės priemonę (įvertinta ne prasčiau kaip „geriau“ ir ne prasčiau kaip „šiek tiek geriau“) ribas – pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Gydomo dapoksetino 30 ir 60 mg dozėmis poveikio palyginimas. Sujungti visų III fazės tyrimų kritinio atskaitos taško duomenys (12-a gydymo savaitė)

(Dapoksetino KVDS: ITT populiacijos analizės duomenų aibė)

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

Nors III fazės tyrimais nebuvo siekiama nustatyti statistiškai reikšmingo 30 mg ir 60 mg dozių poveikio skirtumo, atliekant visus tyrimus dozės ir atsako ryšys nustatytas pagal visus kritinius atskaitos taškus.

Atsižvelgiant į tai, kad EMLL duomenys neturėtų būti normaliai pasiskirstę, kaip tinkamesnis (nei EMLL vidurkis) suvestinis statistinis duomuo pasiūlytas geometrinis EMLL vidurkis. Atlikus logaritmiškai transformuotų duomenų analizę, nustatyta, kad vartojant 60 mg dapoksetino vidutinio EMLL 24-ą tyrimo R096769-PRE-3001 savaitę geometrinis vidurkis buvo 2,3 min., o vartojant 30 mg – 1,8 min. ($p < 0,001$) (3 lentelė). Panašūs vidutinio EMLL 12-ą savaitę geometrinio vidurkio rezultatai gauti atliekant visus III fazės tyrimus, kurių metu buvo matuojamas EMLL.

3 lentelė. Gydomo dapoksetino 30 ir 60 mg dozėmis poveikio palyginimas pagal kritinių atskaitos taškų vidutinių įverčių geometrinius vidurkius (paskutinio po gydymo pradžios dienos stebėto atvejo duomenys perkelti į priekį, angl. *last postbaseline observation carried forward, LPOCF*)
(Dapoksetino KVDS: ITT populiacijos analizės duomenų aibė)

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

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

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

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

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

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

Jautrumo analizės. Atliktos pagrindinių veiksmingumo kintamųjų jautrumo analizės, kurias atliekant buvo vertinamos konservatyvesnės prielaidos, nei buvo numatyta vertinti iš pradžių; į jas įtraukti ITT populiacijos duomenys su paskutinio po gydymo pradžios dienos stebėto atvejo duomenimis perkeltais į priekį (LPOCF). Visos visų kritinių atskaitos taškų analizės patvirtino gydymo dapoksetinu naudą, jei tiriamieji, kurių gydymas nutrauktas pirmiau laiko, kurių duomenų po gydymo pradžios dienos nebuvo surinkta arba kurių duomenys nesurinkti 9–12-ą savaitę, buvo laikomi tiriamaisiais, kurių gydymas buvo neveiksmingas (angl. *non-responder*). Atliekant šias analizes laikytasi prielaidos, kad nė vienam tiriamajam, kurių duomenų trūksta, nepaisant to, kokia jų gydymo nutraukimo priežastis, gydymas dapoksetinu nebuvo naudingas.

Atsižvelgdamas į turimus duomenis, CHMP padarė išvadą, kad pacientams, vartojusiems 30 ir 60 mg Priligy pasireiškė statistiškai reikšmingas atsakas (palyginti su pacientais, kurie vartojo placebo).

Abejonių kilo dėl didesnės 60 mg stiprumo tablečių naudos (palyginti su 30 mg stiprumo tabletėmis).

Atliekant svarbiausią Europos tikslinės populiacijos tyrimą (R096769-PRE-3001), nepavyko nustatyti statistiškai reikšmingo 30 ir 60 mg dozių poveikio skirtumo pagal pirminį kritinį atskaitos tašką (vidutinio EMLL vidurkį). Tačiau mediana ir geometrinis vidurkis yra tinkamesni EMLL centrinės tendencijos rodikliai, o pagal šiuos kritinius atskaitos taškus buvo nustatyta labai reikšmingų 30 ir 60 mg dozių poveikio skirtumų. Dar svarbiau yra tai, kad atliekant įvairias

tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas, duomenų analizes (įskaitant pirmines tokių tiriamųjų analizes), statistškai daugiau tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas, nustatyta tarp vartojusių 60 mg.

Atlikus bendras visų III fazės tyrimų duomenų analizes, nustatyta 60 mg dozei (palyginti su 30 mg doze) palankių reikšmingų – vidutinio EMLL medianos ir vertinimų pagal dvi iš trijų CGIC skalės PAR priemonių, t. y. sudėtinio kritinio atskaitos taško (K2N1) ir ne prastesnio kaip „šiek tiek geriau“ vertinimo pagal CGIC – skirtumų. Tokių skirtumų pagal vidutinio EMLL vidurkį nenustatyta.

Taigi, nors statistiškai reikšmingų rezultatų gauta atliekant ne visas analizes, atsižvelgiant į bendrą tendenciją reikia daryti išvadą, kad statistiškai reikšmingas 30 ir 60 mg dozių veiksmingumo skirtumas patvirtintas.

Taip pat galima padaryti išvadą, kad 60 mg dozė yra veiksminga iki maždaug 10 proc. daugiau pacientų, nei 30 mg dozė.

Prieita prie išvados, kad 30 mg Priligy dozė veiksmingesnė už placebą. Dėl 60 mg stiprumo tablečių – atliekant visas analizes nustatytas labiau ar mažiau išreikštas dozės ir atsako ryšys. Nustatytas 60 mg dozei (palyginti su 30 mg doze) palankus statistiškai reikšmingas veiksmingumo skirtumas. Apskritai, poveikis atrodo nedidelis. Tačiau atlikus skirtingas tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas, duomenų analizes, nustatyta nuosekli tendencija – tarp vartojusių 30 mg tiriamųjų, kurių gydymas buvo veiksmingas, ≥ 12 proc. daugiau nei tarp vartojusių placebą, o tarp vartojusių 60 mg jų dar 5–10 proc. daugiau. Pripažįstama, kad šie rezultatai yra įverčiai, gauti taikant konservatyvų paskutinio gydymo pradžios dieną stebėto atvejo duomenų perkėlimo į priekį (angl. *Baseline Observation Carried Forward*, BOCF) metodą trūkstamoms vertėms atstatyti, t. y. tiriamieji, kurių gydymas nutrauktas tyrimui dar nepasibaigus, skaičiuojami kaip tiriamieji, kurių gydymas buvo neveiksmingas.

- **Saugumo klausimai**

Prieštaraujančios valstybės narės atkreipė dėmesį į tai, kad klinikinių tyrimų metu vartojant 60 mg stiprumo tabletes pasireiškusi stipresnė nei vartojant 30 mg stiprumo tabletes atsaką neutralizuoja su doze susijęs nepageidaujimų reiškinių, ypač su sąmonės netekimu susijusios sinkopės epizodų, bradikardijos ir asistolijos atvejų skaičiaus padidėjimas.

Dauguma nepageidaujimų reiškinių, apie kuriuos pranešta atliekant III fazės klinikinius tyrimus (įskaitant pykinimą, viduriavimą, galvos svaigimą, galvos skausmą, nemigą ir nuovargį, kurie yra tipiniai prie selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių priskiriamų vaistų sukeliama nepageidaujama reiškiniai), paprastai buvo laikini simptominiai reiškiniai, kurie tęsėsi tik tam tikrą laiką, buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, trumpalaikiai ir laiko požiūriu susiję su doze.

Apie daugiau kaip pusę iš dažniausių nuo dozės priklausomų nepageidaujimų reiškinių pranešta per pirmas 4 III fazės tyrimų dvigubai koduoto gydymo laikotarpio savaites ir suvartojus pirmą dozę; šie reiškiniai prasidėjo ir išnyko per iš anksto žinotą laiką – maždaug tuo metu, kai kraujyje susidaro didžiausia dapoksetino koncentracija (4 lentelė).

4 lentelė. Gydomo metu pasireiškę nepageidaujami reiškiniai ($\geq 2\%$), prasidėję per pirmas 4 dalyvavimo III fazės placebo saugumo kontroliuojamuose tyrimuose savaites (Dapoksetino klinikinio saugumo duomenų suvestinė: ITT populiacijos analizės duomenų aibė)

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.

Iš 6 081 tiriamojo, kuriems III fazės tyrimų metu atsitiktinės atrankos būdu paskirta gydymo priemonė, apie rimtus nepageidaujamus reiškinius pranešė 41 tiriamasis (25 tiriamieji buvo gydomi dapoksetinu, 16 tiriamųjų buvo paskirtas placebo). Jokių šių rimtų nepageidaujamų reiškinų neatitikimo lyginant 30 ir 60 mg dapoksetino dozes ir placebo nenustatyta (placebas, 0,9 proc.; dapoksetino 30 mg PRN dozė, 0,6 proc.; ir dapoksetino 60 mg PRN dozė, 0,5 proc.).

Atliekant tyrimus, kurių metu buvo vertinamas iki 24 savaičių trukmės gydymo dapoksetino 60 mg PRN doze ir iki 9 savaičių trukmės gydymo dapoksetino 60 mg QD doze poveikis, specialiomis priemonėmis dapoksetinu gydomiems tiriamiesiems nenustatyta jokių su selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių klase susijusių nepageidaujamų reiškinų. Prie tokių reiškinų priskiriami daugelis su rinkoje esančiais antidepresantais su selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais susijusių rūpestį keliančių saugumo klausimų, kaip antai gydymo metu pasireiškiančios mintys apie savižudybę, kliniškai svarbūs su nuotaika susiję nepageidaujami reiškiniai (įskaitant depresiją ir nerimą), akatizija, gydymo selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais nutraukimo sindromas ir nepageidaujami lytinės funkcijos reiškiniai, kurie buvo vertinami naudojant plačiai pripažįstamas ir patvirtintas vertinimo skales, įskaitant Montgomerio-Asbjergo depresijos vertinimo skalę (angl. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, MADRS) ir Beko depresijos aprašą (angl. *Beck Depression Inventory-II*, BDI-II) (vertinta nuotaika), Hamiltono nerimo skalę (angl. *Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) (vertintas nerimas), Barnso akatizijos skalę (angl. *Barnes Akathisia Scale*, BARS) (vertinta akatizija), nutraukus gydymą pasireiškusių požymių ir simptomų skalę (angl. *discontinuation-emergent signs and symptoms*, DESS) (vertintas gydymo nutraukimo sindromas) ir Tarptautinį erekcijos funkcijos indeksą (angl. *International Index of Erectile Function* (IIEF) (vertintas poveikis lytinei funkcijai), ir metodus (Kolumbijos polinkio į savižudybę vertinimo klasifikacijos algoritmą, angl. *Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment* [C-CASA] for suicidality).

Sinkopė

Atliekant III fazės dapoksetino tyrimus, naudojant Holterio aparatą nustatyta su sinkope susijusių bradikardijos ir asistolijos atvejų (įskaitant vieną atvejį, kaip nustatyta 28 sekundžių asistolija). Iš šių rezultatų matyti, kad su dapoksetino vartojimu susijusi sinkopė yra vazovagalinės etiologijos. Vazovagalinė sinkopė – tai laikinas, tam tikrą laiką trunkantis sąmonės netekimas, po kurio savaime visiškai ir paprastai greitai atsigaunama be jokių rimtų susijusių sužeidimų. Tipiniai sinkopės epizodai trunka trumpai ir paprastai ne ilgiau kaip 20 sekundžių. Iš visų tiriamųjų, kuriems dapoksetino klinikinių tyrimų programos metu pasireiškė prie „sinkopės“ ar „vazovagalinės sinkopės“ pagal MedDRA priskiriami nepageidaujami reiškiniai (t. y. svarbūs atvejai, angl. *cases of interest*), 7 tiriamieji sinkopės epizodo metu buvo prisitvirtinę Holterio aparatą. Šių reiškinų metu skilvelių tachikardijos ar kitų rimtų širdies ritmo sutrikimų nenustatyta nė vienam iš šių 7 tiriamųjų.

Atliekant klinikinius tyrimus nustatyta 30 sinkopės atvejų (svarbių atvejų). Pusė iš jų buvo laikomi mediciniškai patvirtintais atvejais (pripažinta sinkopė).

Visi paraiškoje suteikti rinkodaros teisę apibendrinti III fazės klinikinių tyrimų programos metu nustatyti sinkopės epizodai pasireiškė prieš įgyvendinant priemones, kuriomis siekta sumažinti sinkopės atvejų skaičių (įskaitant nurodymus pacientams ir ortostatinių manevrų atsisakymą); atsižvelgiant į tai, galima teigti, kad sinkopę galima kontroliuoti pacientams ir gydytojams skirtais nurodymais ir jų švietimo priemonėmis. Užsakovui įgyvendinus rizikos mažinimo priemones tuo metu vykdytų III fazės tyrimų (R096769-PRE-3001 ir R096769-PRE-3003) metu, tolesnių sinkopės epizodų atliekant tuos tyrimus nenustatyta. Kai kurios iš būtinųjų procedūrų, kurios buvo atliekamos dapoksetino klinikinių tyrimų programos metu (pvz., dūris į veną ir ortostatinis provokacinis tyrimas) ir kurios galėjo turėti įtakos sinkopės pasireiškimui, neturėtų būti taikomos įprastinėje klinikinėje praktikoje. Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad III fazės tyrimai buvo atliekami taikant fiksuotos dozės tyrimo modelį, t. y. atliekant šiuos tyrimus tiriamųjų gydymas dapoksetinu buvo pradamas nuo 60, o ne nuo 30 mg dozės, kuri rekomenduota preparato charakteristikų santraukoje. Todėl priešingai nei laikotarpiu po vaistinio preparato patvirtinimo, kuriuo visi pacientai gydymą dapoksetinu pradėjo nuo 30 mg dozės, III fazės tyrimuose dalyvavę pacientai neturėjo galimybės pirma išbandyti mažesnės dozės poveikio ir tik nepasireiškus vaisto netoleravimo požymių pradėti vartoti didesnę dapoksetino dozę. Į preparato charakteristikų santrauką įtraukta rekomendacija dėl dozės titravimo siekiama sumažinti 60 mg dapoksetino dozę vartojantiems pacientams kylantį pavojų ir kartu užkirsti kelią, kad įprastoje klinikinėje praktikoje pacientai nepatirtų sunkesnių nepageidaujamų reiškinų, įskaitant sinkopę.

Sinkopės atvejai po rinkodaros teisės suteikimo

Įrodymai, susiję su klinikinėje praktikoje vartoto Priligy saugumo charakteristikomis, gauti iš dviejų papildomų duomenų šaltinių, įskaitant

- spontaninius pranešimus apie nepageidaujamus reiškinus, apibendrintus penkiuose nuo 2008 m. gruodžio 17 d. iki 2011 m. birželio 17 d. pateiktuose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose (PSUR); ir
- didelio saugumo stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo tyrimo duomenis (R096769-PRE-4001).

Po vaistinio preparato patvirtinimo pranešta apie devynis sinkopės epizodus. Keturi iš šių reiškinų buvo susiję su 30, o kiti penki – su 60 mg doze. Visi jie buvo įtraukti į pirmiau minėtus penkis periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus. Penki iš šių reiškinų buvo mediciniškai patvirtinti, o kiti keturi – nepatvirtinti. Šie reiškiniai buvo laikini ir praėjo savaime be atsitiktinių sužeidimų ar ilgalaikių pasekmių. Minėti devyni reiškiniai nustatyti laikotarpiu nuo Priligy pateikimo rinkai iki 2011 m. liepos 17 d., per kurį paskirti 1 967 483–3 934 965 gydymo šiuo vaistiniu preparatu kursai, t. y. vaistą vartojo maždaug 850 000 pacientų. Spontaninių pranešimų apie sinkopės epizodus vartojant Priligy negauta nuo 2011 m. vasario mėn.

Atliekant saugumo stebėjimo po rinkodaros teisės suteikimo tyrimą (R096769-PRE-4001), 4 002 pacientai nuo PE buvo gydomi Priligy, o 1 696 pacientai – kitų formų gydymo priemone (iš jų 669 geriamuoju vaistiniu preparatu) (kirpinio data – 2011 m. birželio 30 d.), t. y. duomenys surinkti per maždaug 24 mėn. nuo rinkodaros teisės suteikimo decentralizuotos procedūros būdu. Šio tyrimo duomenys patvirtina, kad dauguma pacientų gydymą dapoksetinu pradeda nuo 30 mg dozės, kaip rekomenduojama preparato charakteristikų santraukoje. Paprastai nepageidaujamas poveikis, apie kurį praneša pacientai, yra lengvas arba vidutinio sunkumo; dėl jo gydymą teko nutraukti labai nedaug pacientų.

Apie rimtą nepageidaujamą reiškinį pranešė 17 pacientų (11 pacientų vartojo Priligy, o 6 – kitą gydymo priemonę (ne Priligy); gydantis sveikatos priežiūros paslaugų teikėjas laikėsi nuomonės, kad nė vienas iš šių reiškinų „nesusijęs su gydymu“.

Atliekant šį tyrimą „sinkopės“ ar „vazovagalinės sinkopės“ epizodų nenustatyta nė vienam pacientui, kuriam buvo paskirtas Priligy. Sinkopė nustatyta vienam pacientui, kuris vartojo kitos formos gydymo priemonę (ne Priligy).

Per paskutinį stebimąjį vizitą pacientų, kuriems atliekant tyrimą R096769-PRE-4001 buvo paskirtas Priligy, paprašyta užpildyti klausimyną, kuriame jie turėjo pateikti savo nuomonę apie pacientui skirtų Priligy lankstinuko ir (arba) informacinio lapelio (PIL) suprantamumą ir naudą. Atsižvelgiant į ligi šiol surinktus duomenis, iš atsakymų į klausimyno klausimus matyti, kad dauguma (>98 proc.) pacientų, gavusių paciento lankstinuką ir PIL, suprato jų turinį ir laikėsi nuomonės, kad informacija, susijusi su Priligy dozavimu, Priligy saugumu ir PE, buvo tinkamai parengta.

Peržiūrėjęs pirmiau minėtus turimus saugumo duomenis, CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad:

Po to, kai ankstyvuosiuose klinikinių tyrimų programos etapuose buvo nustatyti keli nedažni sinkopės atvejai, III fazės klinikinių tyrimų programoje pradėta naudoti Holterio aparatai. Klinikinių tyrimų metu nustatyta 30 sinkopės atvejų (svarbių atvejų); pusė iš jų buvo laikomi mediciniškai patvirtintais (pripažinta sinkopė). Iš jų 8 atvejai atitiko griežtą medicininę sinkopės apibrėžtį, pagal kurią pacientas turėtų netekti sąmonės ir, be kita ko, turėtų įvykti sinusinis stabtelėjimas (angl. *sinus arrest*) (su susijusia 28 sekundžių asistolija). Reikėtų atkreipti dėmesį, kad 3 iš 6 sinkopės atvejų, kai pacientas neteko sąmonės, vartodamas 60 mg dozę, nustatyta atliekant tyrimą R096769-PRE-3002, kurio metu visiems tiriamiesiems buvo atliekami ortostatiniai manevrai ir buvo lyginamas tik 60 mg dozės ir placebo poveikis (atsitiktinės atrankos būdu pacientai 60 mg dozės ir placebo grupėms priskirti santykiu 4:1), o tai galėjo lemti paklaidą 60 mg dozės atžvilgiu.

Devyni sinkopės atvejai, apie kuriuos po vaistinio preparato patvirtinimo pranešta spontaniškai pranešimais, įtraukti į periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus, kuriuose apibendrinti 2008 m. gruodžio 17 d.–2011 m. birželio 17 d. laikotarpio saugumo duomenys; 5 iš šių reiškinų mediciniškai patvirtinti, o kiti 4 – nepatvirtinti. Visi šie reiškiniai buvo laikini ir praėjo savaime be atsitiktinių sužeidimų ar ilgalaikių pasekmių. Minėti devyni reiškiniai nustatyti laikotarpiu nuo Priligy pateikimo rinkai iki 2011 m. liepos 17 d., per kurį paskirti 1 967 483–3 934 965 gydymo šiuo vaistiniu preparatu kursai, t. y. vaistą vartojo maždaug 850 000 pacientų.

Iš turimų įrodymų matyti, kad įgyvendintomis rizikos priemonėmis sinkopės epizodai buvo veiksmingai kontroliuojami:

- Kai kurias rizikos mažinimo priemones (pvz., nurodymai pacientams, ortostatinių manevrų atsisakymas) pradėta taikyti jau įgyvendinant III fazės tyrimų programą ir po to klinikinių tyrimų programos laikotarpiu nebuvo pranešta apie nė vieną sinkopės epizodą.
- Iš maždaug 850 000 pacientų, kurie po rinkodaros teisės suteikimo vartojo šį vaistinį preparatą, sinkopės epizodai, apie kuriuos pateikti spontaniniai pranešimai, pasireiškė tik 9 pacientams, iš kurių penkiems nustatyti mediciniškai patvirtinti, o kitiems 4 – nepatvirtinti atvejai. Visi šie reiškiniai buvo laikini ir praėjo savaime.
- Iš preliminarių po rinkodaros teisės suteikimo atlikto stebimojo saugumo tyrimo (R096769-PRE-4001) duomenų (Priligy gydyti 4 002 pacientai) matyti, kad:
 - nebuvo pranešta apie nė vieną sinkopės epizodą;
 - 92 proc. pacientams gydymas paskirtas atsižvelgiant į nurodymus preparato charakteristikų santraukoje, t. y. gydymas pradėtas nuo 30 mg dozės;
 - daugiau kaip 98 proc. pacientų, kuriems buvo paskirtas Priligy, laikėsi nuomonės, kad paciento lankstinukas ir PIL yra suprantami, o informacija, susijusi su Priligy dozavimu ir saugumu, naudinga.

Bendrasis aptarimas ir naudos ir rizikos vertinimas

Dėl veiksmingumo – remdamasis turimais duomenimis, CHMP padarė išvadą, kad pacientams, kurie vartojo 30 ir 60 mg Priligy, pasireiškė statistiškai reikšmingas atsakas, palyginti su placebo vartojusiais pacientais. Kalbant apie didesnę 60 mg stiprumo tablečių naudą, matyti, kad vidutinis EMLL skirtumas (arba jo skirtumo mediana) vartojant 30 ir 60 mg dozes yra labai nedidelis. Tačiau atlikus konservatyvias EMLL duomenų bei rezultatų, apie kuriuos pranešė pacientai ir jų partneriai, analizes, nustatyta, kad vartojant 60 mg dozę gydymas buvo veiksmingas 5–10 proc. daugiau tiriamųjų, nei vartojant 30 mg.

Dėl saugumo – pagrindiniai reiškiniai, apie kuriuos pranešta atliekant klinikinius tyrimus, buvo pykinimas, viduriavimas, galvos svaigimas, galvos skausmas, nemiga ir nuovargis, ir tai yra tipiniai prie selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių priskiriamų vaistų sukeliama nepageidaujama reiškiniai. Pagrindinis rūpestį dėl saugumo sukėlęs klausimas buvo sinkopės epizodai, ypač pasireiškę vartojant 60 mg stiprumo tabletes. Nepaisant to, nustatyta, kad iš pradžių nustatyta padidėjusį sinkopės pavojų vartojant 60 mg dozę galima kontroliuoti įgyvendinant III fazės tyrimų programą pradėtomis taikyti rizikos mažinimo priemonėmis. Preparato informacinius dokumentus papildžius atitinkama formuluote, pradinės decentralizuotos procedūros metu prieita prie išvados ir nutarta, kad 60 mg dozės naudos ir rizikos santykis yra teigiamas. Šią išvadą dar labiau sustiprino po rinkodaros teisės suteikimo atlikto tyrimo, kurio metu nenustatyta nė vieno sinkopės atvejo, duomenys ir tai, kad po rinkodaros teisės suteikimo Priligy vartojo maždaug 850 000 pacientų, o pateikti tik 5 medicininiais duomenimis patvirtinti spontaniniai pranešimai apie sinkopės epizodus, kurie visi buvo trumpi ir praėjo be gydymo.

Taigi, vartojant 60 mg dozę, kai kuriems pacientams, kuriems 30 mg dozė nepakankamai veiksminga, gali pasireikšti stipresnis poveikis ir šis poveikio skirtumas nėra nereikšmingas. Įrodyta, kad galimą padidėjusį sinkopės pavojų galima kontroliuoti rizikos mažinimo priemonėmis. Todėl CHMP padarė išvadą, kad Priligy 30 ir 60 mg plėvele dengtų tablečių naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

Teigiamos nuomonės bei ženklinimo ir pakuotės lapelio pakeitimo pagrindas

- Komitetas apsvarstė pranešimą apie vadovaujantis Tarybos direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalimi Švedijos pradėtą kreipimosi procedūrą.
- Komitetas peržiūrėjo visus turimus rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis, visų pirma duomenis Priligy 60 mg plėvele dengtų tablečių veiksmingumui patvirtinti, lyginant su Priligy 30 mg plėvele dengtomis tabletėmis.
- Komitetas peržiūrėjo visus turimus rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis apie Priligy saugumą, visų pirma duomenis apie 60 mg plėvele dengtų tablečių saugumą ir sinkopės atvejus, apie kuriuos buvo pranešta.
- Komitetas laikėsi nuomonės, kad vartojant 60 mg stiprumo tabletes, pacientams, kuriems 30 mg stiprumo tabletės buvo nepakankamai veiksmingos, pasireiškusio poveikio skirtumas nėra nereikšmingas ir kad buvo įrodyta, jog galima didesnę sinkopės pavojų galima kontroliuoti atitinkamomis rizikos mažinimo priemonėmis.

Todėl CHMP laikėsi nuomonės, kad Priligy 30 ir 60 mg plėvele dengtų tablečių naudos ir rizikos santykis yra teigiamas.

CHMP paskelbė teigiamą nuomonę, kurioje rekomendavo suteikti Priligy 30 ir 60 mg plėvele dengtų tablečių, kurių preparato charakteristikų santrauka lieka tokia pati, kaip Koordinavimo grupės procedūros metu patvirtinta galutinė jos versija, rinkodaros teisę. Iš dalies pakeisti referencinėje valstybėje narėje patvirtinti ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede.