

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U R-RAĠUNIJIET GHALL-OPINJONI POŻITTIVA U L-EMENDA
TAT-TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF IPPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA TAL-
MEDIĊINI**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Priligy u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Priligy huwa trattament farmakoloġiku approvat għall-irġiel bl-Eġakulazzjoni Prematura (PE). Ingħata awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq f'25 pajjiż madwar id-dinja, inkluż 7 pajjiżi fl-Unjoni Ewropea li kienu parti minn proċedura deċentralizzata bl-Isvezja taġixxi bħala l-Istat Membru ta' referenza. Il-pajjiżi nvoluti fl-ewwel mewġa kienu l-Awstrija, il-Ġermanja, Spanja, il-Finlandja, l-Italja, il-Portugall. L-indikazzjoni approvata fl-UE hija għall-kura ta' PE fl-irġiel ta' bejn it-18 u l-64 sena.

Sussegwentement, Janssen Cilag issottomettiet applikazzjoni għal rikonoxximent reċiproku ta' Priligy, pilloli miksija b'rita ta' 30 mg u 60 mg fl-Istati Membri li ġejjin: il-Belġju, il-Bulgarija, Ċipru, ir-Repubblika Ċeka, id-Danimarka, l-Estonja, il-Greċja, Franza, l-Ungerija, l-Irlanda, l-Islanda, il-Litwanja, il-Lussemburgu, il-Latvja, Malta, l-Pajjiżi l-Baxxi, in-Norveġja, il-Polonja, ir-Rumanija, is-Slovenja, is-Slovakkja u r-Renju Unit.

Is-sustanza attiva ta' Priligy hija dapoxetine hydrochloride li tagħmel parti mill-klassi ta' inibituri selettivi ta' għbir mill-ġdid ta' serotonin (SSRIs), oriġinarjament żviluppata bħala kura potenzjali ta' uġiġh, obezità u dipressjoni. Wara rapporti ta' dewmien fl-ejakulazzjoni f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu dapoxetine għal disturb dipressiv maġġuri u abbażi tal-bidu rapidu u l-profil ta' eliminazzjoni tas-sustanza aktar tard ġie żviluppat bħala kura għall-PE fuq bażi ta' hteġa (p.r.n).

Fl-istudji tal-Fażi III li saru, ġie osservat rispons għad-doża fir-rigward tal-effikaċja ($\geq 12\%$ aktar ta' dawk li rrispondew għal 30 mg meta mqabbla ma' placebo u 5-10% addizzjonali ta' dawk li rrispondew għal 60 mg meta mqabbla ma' 30 mg) kif ukoll tas-sigurtà (0.05, 0.06 u 0.23% ta' każijiet ta' sinkope b'telf ta' konossenza għal placebo, 30 mg u 60 mg, rispettivament).

Matul il-proċedura ta' rikonoxximent reċiproku xi Stati Membri kkunsidraw li l-bilanċ tal-benefiċċju u tar-riskju għad-doża ta' 60 mg ma kienx pożittiv. Meta wieħed jikkunsidra li l-PE mhijiex marda ta' periklu għall-ħajja, il-benefiċċju miżjud ta' 60 mg meta mqabbel ma' 30 mg (5-10% aktar ta' dawk li rrispondew) kien ikkunsidrat bħala modest wisq biex jegħleb iż-żieda potenzjali fir-riskju għal każijiet severi ta' sinkope. Peress li ma setax jintlaħaq ftehim il-proċedura ġiet sussegwentement riferita lis-CHMP.

- **Kwistjonijiet ta' effikaċja**

L-effikaċja u s-sigurtà ġew dokumentati f'erba' studji tal-Fażi III li damu għaddejjin bejn 12-24 ġimgħa li qabblu dapoxetine 30 mg p.r.n u 60 mg p.r.n ma' placebo. Sar ukoll studju wieħed li dam għaddej 9 ġimgħat biex jevalwa l-effetti tal-irtirar ta' dapoxetine 60 mg p.r.n. u ta' 60 mg q.d (darba kuljum) kif ukoll studju ieħor ta' estensjoni b'ticketta miftuħa li dam għaddej 9-xhur (ara t-tabella ta' sommarju hawn taħt). Il-punti ta' tmiem ewlenin tal-effikaċja kienu ż-Żmien ta' Dewmien għal Eġakulazzjoni Intravaġinali (IELT) u l-percentwal ta' dawk li rrispondew abbażi ta' Kontroll Fuq l-Eġakulazzjoni u Dwejjaq Personali (mill-inqas żieda ta' żewġ kategoriji fuq il-Kontroll Fuq l-Eġakulazzjoni u mill-inqas tnaqqis ta' kategorija waħda fi Dwejjaq Personali).

Studju	Disinn u dożaġġ	Numru ta' suġġetti
R096769- PRE-3001	Studju bi blindaġġ doppju, randomizzat, ikkontrollat bi placebo fuq 24-ġimgħa li evalwa dapoxetine 30 mg u 60 mg p.r.n.	Placebo: 385 Dapoxetine 30 mg: 388 Dapoxetine 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Studju bi blindaġġ doppju, randomizzat, ikkontrollat bi placebo fuq 12-il ġimgħa li evalwa dapoxetine 30 mg u 60 mg p.r.n.	Placebo: 357 Dapoxetine 30 mg: 354 Dapoxetine 60 mg: 356
C-2002-012	Studju bi blindaġġ doppju, randomizzat, ikkontrollat bi placebo fuq 12-il ġimgħa li evalwa dapoxetine 30 mg u 60 mg p.r.n.	Placebo: 440 Dapoxetine 30 mg: 429 Dapoxetine 60 mg: 425
C-2002-013	Studju bi blindaġġ doppju, randomizzat, ikkontrollat bi placebo fuq 12-il ġimgħa li evalwa dapoxetine 30 mg u 60 mg p.r.n.	Placebo: 430 Dapoxetine 30 mg: 445 Dapoxetine 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Studju bi blindaġġ doppju, randomizzat, ikkontrollat bi placebo fuq 9-ġimgħat li evalwa dapoxetine 60 mg p.r.n. u 60 mg q.d.	Placebo: 245 Dapoxetine 60 mg p.r.n.: 491 Dapoxetine 60 mg q.d.: 502
C-2002-014	Studju ta' estensjoni, multi-ċentriku, b'tikketta miftuħa, fuq 9-xhur (li fih ħadu sehem suġġetti mill-istudji C-2002-012 u C-2002-013)	Dapoxetine 60 mg: 1774 Tnaqqis fid-doża għal 30mg: 194

L-Istati Membri li kienu qegħdin joġġezzjonaw innotaw li d-doża ta' 60 mg tipproduci biss benefiċċju kliniku ħafif fuq id-doża ta' 30 mg u talbu lill-MAH sabiex jiġġustifika li ż-żieda fir-rispons għas-60 mg hija statistikament sinifikanti u klinikament rilevanti. Id-dejta sottomessa mill-kumpanija hija pprezentata hawn taħt.

Fl-istudji tal-Fażi III, il-benefiċċju tal-kura tqabbel f'suġġetti li ssodisfaw il-punt ta' tmiem kompost speċifikat minn qabel li kien jeħtieġ benefiċċju funzjonali (jiġifieri, titjib fil-kontroll fuq l-eġakulazzjoni) kif ukoll benefiċċju emozzjonali (jiġifieri, tnaqqis fil-livelli ta' dwejjaq) marbut mad-dewmien tal-eġakulazzjoni tagħhom. L-IELT medju fit-tmiem tal-istudju għal dawk li rrispondew fl-istudji R096769-PRE-3001 u R096769-PRE-3003 qarreb is-6 minuti meta mqabbel ma' madwar minuta 1 fil-linja bażi irrispettivament mill-grupp ta' kura (is-suġġetti kienu assenjati b'mod aleatorju għal kura b'doża fissa b'jew dapoxetine 30 mg jew 60 mg).

Għal dan il-punt ta' tmiem kompost, l-analiżi tas-sett ta' dejta miġbura wriet li l-perċentwal ta' suġġetti li kienu dawk li rrispondew fil-grupp ta' dapoxetine 60 mg kien ta' 40.2% kontra 30.8% fil-grupp ta' 30 mg u 18.1% f'dawk li kienu qegħdin jircievu placebo bejn Ġimgħa 9-12. Id-differenza fil-perċentwal bil-placebo mnaqqas kienet ta' 22.1% b'dapoxetine 60 mg u ta' 12.8% b'dapoxetine 30 mg.

Fl-analiżi tad-dejta miġbura għas-CGIC (Impressjoni Klinika Globali tal-Bidla) il-PRO (Riżultat Irrapportat mill-Pazjent) li jkejjel il-perċentwal ta' suġġetti li rrapportaw l-ogħla żewġ klassifikazzjonijiet ta' CGIC ta' "aħjar" jew "ħafna aħjar" kien ta' 39.0% fil-grupp ta'

dapoxetine 60 mg, 30.7% fil-grupp ta' dapoxetine 30 mg u ta' 14.8% fil-grupp tal-placebo fit-12-il Ġimgħa. Għas-sugġetti kollha li kellhom titjib fil-kundizzjoni tal-PE tagħhom (jiġifieri klassifikazzjoni ta' CGIC ta' mill-anqas "ftit aħjar"), il-percentwal ta' sugġetti li rrapportaw titjib fil-Ġimgħa 9-12 kien ta' 71.7% għal dapoxetine 60 mg, 62.1% għal dapoxetine 30 mg u 36.0% għall-grupp tal-placebo. Id-differenza korrispondenti bil-placebo mnaqqas kienet ta' 35.6% b'dapoxetine 60 mg u ta' 26.0% b'dapoxetine 30 mg.

L-4 miżuri tal-PRO kienu jirriflettu l-inabilità li tiġi kkontrollata l-eġakulazzjoni, dwejjaq relatat mal-ħin tal-eġakulazzjoni, sodisfazzjoni bl-att sesswali, u diffikultà fir-relazzjoni. Id-distribuzzjoni tar-risposti għal dawn il-miżuri tal-PRO fl-irġiel li ssodisfaw il-punt ta' tmiem kompost tqabblat ma' dik tal-irġiel mingħajr PE li pparteċipaw fl-istudju ta' Osservazzjoni tal-UE (R096769-PRE-3004).

B'mod aktar speċifiku, fost dawk li rrispondew għall-kura (jiġifieri, dawk is-sugġetti li rrapportaw mill-inqas zieda ta' żewġ kategoriji fuq Kontroll Fuq l-Eġakulazzjoni u mill-inqas tnaqqis ta' kategorija 1 fi Dwejjaq Personali) fl-Istudju R096769-PRE-3001, dwar:

- Kontroll Fuq l-Eġakulazzjoni, 98.9% ta' dawk li rrispondew irrapportaw kontroll "baxx ħafna" jew "baxx" fil-linja bażi iżda 67.4% irrapportaw kontroll "tajjeb" jew "tajjeb ħafna" fit-tmiem tal-istudju, meta mqabbla ma' 78.4% tal-irġiel mingħajr PE li rrapportaw kontroll "tajjeb" jew "tajjeb ħafna" fl-istudju ta' osservazzjoni tal-UE (R096769-PRE-3004);
- Dwejjaq Personali, 77.9% ta' dawk li rrispondew irrapportaw dwejjaq "estrem" jew "pjuttost gravi" fil-linja bażi iżda 80.1% irrapportaw "lanqas xejn" jew "ftit biss" ta' dwejjaq fit-tmiem tal-istudju, meta mqabbla ma' 91.9% tal-irġiel mingħajr PE li rrapportaw "lanqas xejn" jew "ftit biss" ta' dwejjaq fl-istudju ta' osservazzjoni tal-UE (R096769-PRE-3004);
- Sodisfazzjon bl-Att Sesswali, 64.4 % ta' dawk li rrispondew irrapportaw sodisfazzjoni "baxx ħafna" jew "baxx" fil-linja bażi iżda 71.9% irrapportaw sodisfazzjon "tajjeb" jew "tajjeb ħafna" fit-tmiem tal-istudju, meta mqabbla ma' 91.6% tal-irġiel mingħajr PE li rrapportaw sodisfazzjoni "tajjeb" jew "tajjeb ħafna" fl-istudju ta' osservazzjoni tal-UE (R096769-PRE-3004);
- Diffikultà Interpersonali, 33.7% ta' dawk li rrispondew irrapportaw diffikultà interpersonali "estrema" jew "pjuttost gravi" fil-linja bażi iżda 79.1% irrapportaw "lanqas xejn" jew "ftit biss" ta' diffikultà interpersonali fit-tmiem tal-istudju, meta mqabbla ma' 98.4% tal-irġiel mingħajr PE li rrapportaw "lanqas xejn" jew "ftit biss" ta' diffikultà interpersonali fl-istudju ta' osservazzjoni tal-UE (R096769-PRE-3004).

L-istudji tal-Fażi III kienu oriġinarjament iddisinjati biex iqabblu l-effett ta' dapoxetine 30 u 60 mg ma' dawk tal-placebo, u mhux ma' xulxin (jiġifieri, 30 mg kontra 60 mg). Minħabba dak, il-MAH wettaq analiżi esploratorja biex iqabbel l-effett ta' dapoxetine 60 mg ma' dak ta' dapoxetine 30 mg.

Fl-24-il Ġimgħa fl-istudju tal-U.E. dwar l-effikaċja u s-sigurtà (R096769-PRE-3001), is-sinifikat statistiku tal-effett għal dapoxetine 60 mg meta mqabbel ma' dapoxetine 30 mg għall-parametri ewlenin ta' effikaċja tal-medja medjana tal-IELT, il-punt ta' tmiem kompost, u l-CGIC ikklassifikat mis-sugġett ikejlu limiti ta' mill-inqas "aħjar" u mill-inqas "ftit aħjar" jistgħu jiġu osservati fit-Tabella 1.

Tabella 1: Paragun ta' Kura bi Dapoxetine 30 mg kontra 60 mg: R096769-PRE-3001 Sommarju fil-Punt ta' Tmiem (TRT WK 24)
(Dapoxetine – SCE: Sett ta' analiżi ta' ITT)

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

Fl-analiżi tad-dejta miġbura tal-istudju tal-Fażi III, is-sinifikat statistiku tal-effett għal dapoxetine 60 mg meta mqabbel ma' dapoxetine 30 mg għall-parametri ewlenin ta' effikaċja tal-IELT medju, l-IELT medju medjan, u ż-żewġ CGIC ikklassifikati mis-suġġetti jkejlu limiti ta' mill-inqas "aħjar" u mill-inqas "ftit aħjar" jistgħu jiġu osservati fit-Tabella 2.

Tabella 2: Paragun ta' Kura bi Dapoxetine 30 mg kontra 60 mg: Studji Miġbura tal-Fażi 3 fil-Punt ta' Tmiem (TRT WK 12)
(Dapoxetine – SCE: Sett ta' analiżi ta' ITT)

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

Minkejja li l-istudji tal-Fażi III ma kienux maħsuba biex isibu differenza statistikament sinifikanti bejn id-doża ta' 30 mg u ta' 60 mg, kien osservat rispons għad-doża fl-istudji kollha għall-punti ta' tmiem kollha.

Minhabba li d-dejta dwar l-IELT mhijiex mistennija li tkun distribwita b'mod normali, il-medja ġeometrika tal-IELT giet proposta bħala sommarju aktar adegwat tal-istatistika milli l-medja tal-IELT. Fl-analiżi tad-dejta trasformati f'logaritmi, il-medja ġeometrika tal-IELT fil-Ġimgħa 24 fl-Istudju R096769-PRE-3001 kienet ta' 2.3 minuti għal dapoxetine 60 mg u ta' 1.8 minuti għal dapoxetine 30 mg (p<0.001) (Tabella 3). Riżultati simili għall-medja ġeometrika ta' IELT fit-12-il Ġimgħa dehru f'kull studju tal-Fażi III li fih tkejjel l-IELT.

Tabella 3: Paragun ta' Kura bi Dapoxetine 30 mg kontra 60 mg fl-Estimi Ġeometriċi Medji fil-Punt ta' Tmiem (LPOCF)

(Dapoxetine – SCE: Sett ta' analiżi ta' Intenzjoni ta' Kura)

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

Analiżi ta' sensitività: Twettqu analiżi ta' sensitività għall-varjabbli ewlenin ta' effikaċja, li kull wieħed kien jirrappreżenta suppożizzjonijiet aktar konservattivi minn analiżi oriġinarjament ippjanati, li kienu jinkludu l-popolazzjoni b'intenzjoni-ta'-kura (ITT) bl-aħħar osservazzjoni riportata wara l-linja bażi (LPOCF). L-analiżi kollha għall-punti ta' tmiem kollha kkonfermat li l-benefiċċju ta' kura ta' dapoxetine meta suġġetti li waqfu kmieni, ma kellhom l-ebda dejta wara l-linja bażi, jew ma kellhom l-ebda data wara l-linja bażi fil-Ġimgħa 9-12 kienu kkunsidrati bħala dawk li ma rrispondewx. Dawk l-analiżi jassumu li s-suġġetti kollha b'dejta nieqsa, irrispettivament mir-raġuni għall-waqfien, ma esperjenzaw l-ebda benefiċċju mill-kura bi dapoxetine.

Abbażi tad-dejta disponibbli, is-CHMP ikkonkluda li l-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Priligy 30 mg u 60 mg urew rispons statistikament sinifikanti fuq il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu placebo.

Tqajjem tħassib dwar il-benefiċċju miżjud tal-qawwa ta' 60 mg meta mqabbel mal-qawwa ta' 30 mg.

L-aktar studju importanti għall-popolazzjoni Ewropea fil-mira (R096769-PRE-3001) naqas milli juri sinifikat statistiku għall-punt ta' tmiem primarju (IELT medju) fil-paragun tad-dożi ta' 30 u ta' 60 mg. Madankollu, il-medjan u l-medja ġeometrika huma miżuri aktar xierqa ta' tendenza ċentrali għall-IELT, u għal dawn il-punti ta' tmiem inkisbu differenzi sinifikanti ħafna bejn id-doża ta' 30 u 60 mg. Aktar importanti, fl-analiżi differenti ta' dawk li rrispondew, inkluż fl-analiżi primarji ta' dawk li rrispondew hemm aktar rispons statistikament sinifikanti għal 60 mg.

Fl-analizi miġbura tal-istudji kollha tal-Fażi III kienu osservati differenzi sinifikanti favur id-doża ta' 60 mg meta mqabbla ma' 30 mg għall-IELT medju medjan, u tnejn minn tliet miżuri tal-PRO jiġifieri l-punt ta' tmiem kompost (C2D1) u CGIC mill-inqas "ftit aħjar". Din id-differenza ma kinitx innotata għall-IELT medju.

Għalhekk, minkejja li ma kienx osservat riżultat statistikament sinifikanti f'kull analiżi, mill-mudell ġenerali għandu jiġi konkluż li giet stabbilita differenza statistikament sinifikanti fl-effikaċja bejn id-doża ta' 30 u 60 mg.

Jista' jiġi konkluż ukoll li sa 10% aktar ta' pazjenti jirrispondu għal 60 mg meta mqabbla ma' 30 mg.

Ġie konkluż li Priligy 30 mg juri effikaċja akbar kontra placebo. Fir-rigward tal-qawwa ta' 60 mg fl-analiżi kollha, ġie osservat rispons pjuttost ovvju. Ġiet stabbilita differenza statistikament sinifikanti fl-effikaċja favur id-doża ta' 60 mg meta mqabbla mad-doża ta' 30 mg. Fil-medja, l-effett jidher modest. Madankollu, fl-analiżi differenti ta' dawk li rrispondew hemm mudell konsistenti ta' $\geq 12\%$ aktar ta' rispons fuq id-doża ta' 30 mg meta mqabbla ma' placebo u żieda ta' 5-10% aktar ta' rispons għal 60 mg. Huwa rikonoxxut li dawn ir-riżultati huma estimi konservattivi li nkisbu permezz tal-approċċ tal-Osservazzjoni fil-Linja bażi Riportata (BOCF) għall-imputazzjoni tal-valuri nieqsa, jiġifieri s-sugġetti li waqfu qabel it-tmiem tal-istudju ġew magħduda bħala dawk li ma rrispondewx.

- **Kwistjonijiet ta' sigurtà**

L-Istati Membri li oġġezzjonaw enfasizzaw li ż-żieda fir-rispons innotata għall-qawwa tas-60mg meta mqabbla mal-qawwa tat-30 mg fl-istudji kliniċi giet newtralizzata miż-żieda fl-avvenimenti avversi relatata mad-doża, speċjalment l-okkorrenza ta' sinkope assoċjat ma' telf ta' konossenza, bradikardija u asystole.

Il-maġġoranza tal-avvenimenti avversi rrapportati fl-istudji kliniċi tal-Fażi III, (inkluż nawseja, dijarea, sturdament, uġiġħ ta' ras, insomnija, u għejja, li huma tipiċi tal-klassi ta' mediċini SSRI), kienu ġeneralment avvenimenti akuti sintomatiċi li tipikament kienu awto-limitanti, ħfief jew moderati fis-severità, ta' dewmien qasir, u temporanjament relatati mad-dożaġġ.

Fost l-aktar avvenimenti avversi dipendenti fuq id-doża rrapportati b'mod komuni, aktar minn nofs ġew rrapportati matul l-ewwel 4 ġimgħat tal-perjodu ta' kura bi blindaġġ doppju tal-istudji tal-Fażi III, u sa minn kmieni mill-ewwel doża, u ħarġu u ġew riżolti f'perjodu ta' żmien prevedibbli madwar iż-żmien tas- C_{max} antiċipat ta' dapoxetine (Tabella 4).

Tabella 4: Avvenimenti Avversi li Ħarġu mill-Kura (≥2%) Bi Ġranet Ta' Bidu Fi Żmien 4 Ġimgħat fl-Istudju tal-Istudji Ikkontrollati bi Placebo tal-Fażi III (Dapoxetine SCS: Sett ta' Analizi ta' Intenzjoni ta' Kura)

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.

Mis-6,081 sugġett assenjati b'mod aleatorju għall-kura fl-istudju tal-Fażi III, 41 sugġett irrapportaw avvenimenti avversi serji (25 sugġett kienu rċevew kura bi dapoxetine, 16-il sugġett kienu rċevew placebo). Għal dawk l-avvenimenti avversi serji ma kienx osservat żbilanċ bejn id-dożi ta' dapoxetine ta' 30 mg u ta' 60 mg fir-rigward tal-placebo: placebo, 0.9%; dapoxetine 30 mg p.r.n., 0.6%; u dapoxetine 60 mg p.r.n., 0.5%).

Ma kinux evidenti effetti avversi relatati mal-klassi tal-SSRI permezz tal-kura bi dapoxetine meta evalwati permezz ta' strumenti speċifiċi fi studji li evalwaw kura bi dapoxetine 60 mg p.r.n. u 60 mg q.d. sa 24 u 9 ġimgħat, rispettivament. Dawn jinkludu ħafna mit-tħassib dwar is-sigurtà assoċjati mal-antidipressivi SSRIs fis-suq, bħal suwiċidali ta' emerġenti mill-kura, avvenimenti avversi klinikament importati relatati mal-burdata (inkluż dipressjoni u anzjetà), akatizja, sindromu tat-twaqqif tal-SSRI, u avvenimenti avversi tal-funzjoni sesswali, li tkejlju permezz ta' skali ta' klassifikazzjoni vvalidati u aċċettati b'mod wiesa, inkluż l-Iskala ta' Klassifikazzjoni tad-Dipressjoni Montgomery-Asberg (MADRS) u l-Inventarju tad-Dipressjoni Beck-II (BDI-II) (burdata), l-Iskala tal-Ansjetà Hamilton (HAM-A) (ansjetà), l-Iskala tal-Akatizja Barnes (BARS) (akatizja), sinjali u sintomi emerġenti mit-twaqqif (DESS) (sindromu tal-irtirar), u l-Indiċi Internazzjonali tal-Funzjoni Erettili (IIEF) (effetti tal-funzjoni sesswali) u metodi (Algoritmu ta' Klassifikazzjoni ta' Valutazzjoni ta' Suwiċidju Kolumbja [C-CASA] għas-suwiċidalità).

Sinkope

Matul l-istudji tal-Fażi III ta' dapoxetine, il-monitoraġġ Holter innota bradikardija u asystole (inkluż każ wieħed ta' asystole ta' 28-sekonda) assoċjati mal-okkorrenza ta' sinkope. Dawn is-sejbiet jissuġġerixxu li sinkope assoċjati mal-għoti ta' dapoxetine huwa vasovagali fl-etjoloġija. Is-sinkope vasovagali jirrappreżenta telfien temporanju fl-għarfien, awto-limitanti, li minnu l-irkupru sussegwenti huwa spontanju, komplet, u normalment fil-pront, mingħajr rapporti ta' dannu serju assoċjati. Episodji tipiċi ta' sinkope huma qosra u normalment ma jdumux aktar minn 20 sekonda. Fost l-avvenimenti avversi kodifikati skont it-termini preferuti tal-MedDRA ta' "sinkope" jew

"sinkope vasovagali" (jiġifieri, każijiet ta' interess) rapportati matul il-programm ta' żvilupp kliniku ta' dapoxetine, 7 suġġetti kienu liebsin monitor Holter fil-ħin tal-avveniment sincopali. Matul l-avvenimenti fl-ebda wieħed minn dawn is-7 suġġetti ma kienu osservati takikardija ventrikulari (VT) jew disritmiji serji oħra.

Ġie osservat total ta' 30 każ ta' sinkope (każijiet ta' interess) matul l-istudji kliniċi. Nofshom kienu kkunsidrati bħala medikament ikkonfermati (sinkope aġġudikata).

L-avvenimenti kollha ta' sinkope osservati fil-programm ta' żvilupp kliniku tal-Fażi III li tagħhom hemm sommarju fl-MAA seħħew qabel l-implimentazzjoni ta' attivitajiet maħsuba biex jimminimizzaw l-okkorrenza ta' sinkope, inkluż l-għoti ta' istruzzjonijiet għall-pazjenti u l-eskluzjoni ta' manuvri ortostatichi mill-disinji tal-istudju, li jissuġġerixxu li s-sinkope jista' jiġi mmanigġjat permezz ta' edukazzjoni/struzzjoni tal-pazjent u tal-kliniku. Wara li l-isponsor implimenta miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju matul il-kors taż-żewġ studji tal-Fażi III (R096769-PRE-3001 u R096769-PRE-3003) li kienu għaddejjin dak iż-żmien, ma kienx hemm rapporti ulterjuri ta' episodji ta' sinkope f'dawk l-istudji. Xi ftit mill-proċeduri meħtieġa fil-programm ta' żvilupp kliniku ta' dapoxetine (eż., venipuncture u sfida ortostatika) li setgħu ikkontribwew għall-okkorrenza ta' sinkope mhumiex mistennija fil-prattika klinika ta' rutina. Ġie nnotat ukoll li l-istudji tal-Fażi III użaw disinn ta' doża fissa, li fiha s-suġġetti li kienu assenjati b'mod aleatorju għal kura bi dapoxetine 60 mg ġew mibdija fuq doża ta' 60 mg aktar milli fuq id-doża ta' 30 mg, li hija rakkomandata fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC). Għalhekk, kuntrarjament għall-isfond ta' wara l-approvazzjoni fejn il-pazjenti kollha jibdew il-kura bid-doża ta' dapoxetine ta' 30 mg, is-suġġetti li ħadu sehem fl-istudji tal-Fażi III ma esperjenzawx l-effett tad-doża l-aktar baxxa l-ewwel, bl-għażla li jiżdienu għall-ogħla doża biss jekk id-doża l-baxxa kienet ittollerata sew. It-tirazzjoni tad-doża rakkomandata fl-SmPC hija maħsuba biex tnaqqas ir-riskju għal dawk il-pazjenti li huma esposti għad-doża ta' dapoxetine ta' 60 mg u b'hekk tnaqqas il-possibbiltà li pazjent jista' jesperjenza aktar avvenimenti avversi severi, inkluż sinkope, fil-prattika klinika ta' rutina.

L-okkorrenza ta' Sinkope matul il-perjodu ta' wara l-awtorizzazzjoni

Evidenza dwar il-profil ta' sigurtà ta' Priligy fil-prattika klinika hija disponibbli minn 2 sorsi kumplimentari ta' data, inkluż

- avvenimenti avversi irrapportati b'mod spontanju miġbura fil-qosor f'5 Rapport Perjodiċi ta' Aġġornament dwar is-Sigurtà (PSURs) mis-17 ta' Diċembru 2008 sas-17 ta' Ġunju 2011, u
- dejta minn studju kbir ta' sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq (R096769-PRE-4001).

Ġew irrapportati disa' avvenimenti ta' sinkope wara l-approvazzjoni. Erba' minn dawn l-avvenimenti kienu assoċjati mad-doża ta' 30 mg u l-ħamsa l-oħra kienu assoċjati mad-doża ta' 60 mg. Kollha ġew inklużi fil-5 PSURs imsemmija hawn fuq. Ħamsa minn dawn l-avvenimenti kienu medikament ikkonfermati u erba' avvenimenti ma kinux ikkonfermati. Dawn l-avvenimenti kienu ta' natura temporanja u rriżolvew b'mod spontanju, mingħajr ebda rapporti ta' dannu aċċidentali jew konsegwenzi fit-tul. Id-9 avvenimenti seħħew fil-kuntest ta' espożizzjoni stmata bejn il-korsijiet ta' kura 1,967,483 u 3,934,965, li jirrappreżentaw madwar 850,000 pazjent esposti minn meta Priligy kien sar kummerċjalment disponibbli sas-17 ta' Ġunju 2011. Sa minn Frar 2011 ma ġie rrapportat l-ebda avveniment ta' sinkope b'mod spontanju f'rabta mal-għoti ta' Priligy.

Fl-istudju ta' sorveljanza tas-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq (R096769-PRE-4001) 4,002 pazjenti rċevew kura bi Priligy u 1,696 pazjent irċevew kura b'forma alternattiva ta' kura (li minnhom 669 rċevew kura b'medicina orali) għall-PE mid-data tal-għeluq tat-30 ta' Ġunju 2011, li jirrappreżentaw dejta miġbura fuq madwar 24 xahar mill-approvazzjoni regolatorja permezz tal-Proċedura Deċentralizzata (DCP). Dejta minn dan l-istudju tissostanzja li l-maġġoranza ta' pazjenti

jindew fuq dapoxetine fid-doża ta' 30 mg, kif irrakkomandat fl-SmPC. Is-severità tal-avvenimenti avversi ġeneralment ġiet irrapportata bħala ħafifa jew forsi moderata, li twassal għal twaqqif limitat mill-istudju tal-pazjenti.

Sbatax-il pazjent fl-istudju irrapportaw avveniment avvers serju (11-il pazjent li kienu qegħdin jiehdu Priligy, 6 pazjenti li kienu qegħdin jiehdu kura alternattiva/mhux Priligy), li kollha kienu kkunsidrati "li ma kinux relatati mal-kura" minn min kien qiegħed jipprovdi l-kura tas-saħħa.

F'dan l-istudju, l-ebda avveniment ta' "sinkope" jew ta' "sinkope vasovagali" ma ġie rrapportat fuq ebda pazjent li ġie preskritt Priligy. Is-sinkope ġie rrapportat f'pazjent 1 li kien qiegħed jiehdu kura alternattiva/mhux bi Priligy.

Il-pazjenti li ġew preskritti Priligy fl-istudju R096769-PRE-4001 ingħataw sħarriġ matul l-aħħar żjara ta' osservazzjoni sabiex jipprovdu reazzjoni dwar kemm il-Ktejjeb dwar Priligy għall-Pazjent u/jew il-Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent (PIL) kinux jinftiehm u kinux ta' għajjnuna. Abbażi tad-dejta miġbura sal-llum, ir-rispons għall-mistoqsijiet tal-istħarriġ indika li l-maġġoranza (>98%) tal-pazjenti li rċevew il-Ktejjeb għall-Pazjent u l-PIL fehmu l-kontenut u ħassew li l-informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' Priligy, is-sigurtà ta' Priligy, u dwar il-PE kienet xierqa.

Wara li rreveda d-dejta disponibbli ta' hawn fuq dwar is-sigurtà s-CHMP innota s-segwenti:

Wara l-okkorrenza ta' każijiet infrekwenti ta' sinkope fil-fażijiet bikrin tal-programm ta' żvilupp kliniku ġie introdott il-monitoraġġ Holter fil-programm tal-Fażi III. Kienu osservati total ta' 30 każ ta' sinkope (każijiet ta' interess) matul l-istudji kliniċi. Nofshom kienu kkunsidrati bħala medikament ikkonfermati (sinkope aġġudikata). Fost dawn id-definizzjoni medika stretta li teħtieġ telf ta' konossenza kienet sodisfatta fi 8 każijiet, inkluż każ wieħed b'arrest tas-sinus (b'asystole assoċjat fuq perjodu ta' 28 sekonda). Għandu jiġi nnotat li 3 mis-6 każijiet ta' sinkope li kellhom telf ta' għarfien fuq id-doża ta' 60 mg seħħew fl-Istudju R096769-PRE-3002 li fih is-sugġetti kollha għaddew minn manuvri ortostatiċi, u li qabbel biss id-doża ta' 60 mg u placebo randomizzati fi proporzjon ta' 4:1, li potenzjalment introduċa preġudizzju kontra d-doża ta' 60 mg.

Disa' avvenimenti ta' sinkope rrapportati b'mod spontanju wara l-approvazzjoni ġew inklużi fil-PSURs li jagħtu sommarju tas-sigurtà mis-17 ta' Diċembru 2008 sas-17 ta' Ġunju 2011, li minnhom 5 avvenimenti ġew medikament ikkonfermati u 4 avvenimenti ma ġewx ikkonfermati. Kull wieħed minn dawn l-avvenimenti kienu ta' natura temporanja u rriżolvew b'mod spontanju, mingħajr rapporti ta' danni aċċidentali jew konsegwenzi fit-tul. Id-9 avvenimenti seħħew fil-kuntest ta' espożizzjoni stmata bejn il-korsijiet ta' kura 1,967,483 u 3,934,965, li jirrappreżentaw madwar 850,000 pazjent esposti minn meta Priligy kien sar kummerċjalment disponibbli sas-17 ta' Ġunju 2011.

L-evidenza disponibbli turi li l-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju stabbiliti kienu effettivi fl-immaniġġjar tal-avvenimenti ta' sinkope:

- Xi wħud mill-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju (eż. l-istruzzjonijiet għall-pazjent, l-eskluzjoni ta' manuvri ortostatiċi) kienu diġà ġew introdotti matul il-kors tal-programm tal-

Fażi III u ma kien hemm l-ebda episodju ieħor ta' sinkope rrapportat fil-programm kliniku wara dak.

- Fi sfond ta' espożizzjoni wara t-tqegħid fis-suq stmata għal 850,000 pazjent kien hemm biss 9 avvenimenti ta' sinkope rrapportati b'mod spontanju, li 5 minnhom huma medikament ikkonfermati u 4 li mhumiex ikkonfermati. Dawn l-avvenimenti kollha kienu ta' dewmien qasir u rrizolvew b'mod spontanju.
- Dejta interim (4,002 pazjenti li rċewew kura bi Priligy) mill-istudju ta' osservazzjoni dwar is-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq (R096769-PRE-4001) turi:
 - L-ebda avvenimenti ta' sinkope ma ġew irrapportati.
 - 92% tal-pazjenti ġew preskritti kura skont l-SmPC, jiġifieri l-bidu ta' kura bi 30 mg.
 - Aktar minn 98% tal-pazjenti li ġew preskritti Priligy sabu li l-Ktejjeb għall-Pazjent u l-PIL kienu jinftiehem, u ħassew li l-informazzjoni dwar id-dożaġġ ta' Priligy u dwar is-sigurtà ta' Priligy kienet ta' għajjnuna.

Diskussjoni ġenerali u l-evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju

Fir-rigward tal-effikaċja abbażi tad-dejta disponibbli, is-CHMP ikkonkluda li l-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu Priligy 30 mg u 60 mg urew rispons statistikament sinifikanti fuq pazjenti li kienu qegħdin jirċievu placebo. Fir-rigward tal-benefiċċji miżjuda tal-qawwa ta' 60 mg, id-differenza medja (jew medjana) fl-IELT bejn id-doża ta' 30 u ta' 60 mg tidher marginali. Madankollu, f'analizi konservattiva tar-rispons ibbażata fuq data tal-IELT kif ukoll fuq miżuri ta' riżultat irrapportati mill-pazjent u mis-sieħeb kien hemm żieda ta' 5-10% ta' dawk li rrispondew għad-doża ta' 60 mg meta mqabbla mad-doża ta' 30 mg.

Fir-rigward tas-sigurtà, l-avvenimenti ewlenin irrapportati matul il-provi kliniċi kienu nawseja, dijarea, sturdament, uġiġħ ta' ras, insomnija, u għejja, li huma tipiċi tal-klassi ta' mediċini SSRI. It-tħassib ewleni dwar is-sigurtà kien relatat mal-okkorrenza ta' sinkope b'mod partikolari għall-qawwa ta' 60mg. Madankollu, ir-riskju żejjed għal sinkope inizjalment osservat bid-doża ta' 60 mg instab li kien maniġġevoli permezz tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju introdotti matul il-programm tal-Fażi III. Permezz tat-test addizzjonali fl-Infurmazzjoni Dwar il-Prodott ġie konkluż u miftiehem fil-proċedura decentralizzata inizjali li l-benefiċċju-riskju kien pożittiv għad-doża ta' 60 mg. Din il-konklużjoni ġiet imsaħħa ulterjorment bin-nuqqas ta' każijiet ta' sinkope fl-istudju dwar is-sigurtà wara t-tqegħid fis-suq u l-espożizzjoni stmata ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' 850,000 pazjent b'biss 5 rapporti spontanji medikament ikkonfermati ta' sinkope, li kollha kienu ta' dewmien qasir u rrizolvew b'mod spontanju.

Bħala konklużjoni, għal ċerti pazjenti li ma jkollhomx rispons xieraq għad-doża ta' 30 mg jista' jinkiseb titjib mhux negligibbli bid-doża ta' 60 mg. Ġie ppruvat li l-potenzjal ta' żieda fir-riskju għal sinkope huwa maniġġevoli permezz tal-miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju stabbiliti. Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li l-benefiċċju-riskju ta' Priligy 30 mg u 60 mg huwa kkunsidrat pożittiv.

Raġunijiet għall-opinjoni pożittiva u l-emenda tat-tikketta u tal-fuljett ta' tagħrif

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-referenza attivata mill-Isvezja skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva tal-Kunsill 2001/83/KE.

- Il-Kumitat irreveđa d-dejta kollha disponibbli sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, b'mod partikolari biex jappoġġja l-effikaċja ta' Priligy 60 mg pilloli miksija b'rita kontra Priligy 30 mg pilloli miksija b'rita.
- Il-Kumitat irreveđa d-dejta kollha disponibbli sottomessa mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar is-sigurtà ta' Priligy b'mod partikolari għall-pilloli miksijin b'rita ta' 60 mg u l-każijiet ta' sinkope irrapportati.
- Il-Kumitat ikkunsidra li għal ċerti pazjenti b'rispons insuffiċjenti għall-qawwa ta' 30 mg jista' jinkiseb titjib mhux negligibbli bil-qawwa ta' 60 mg u li ġie ppruvat li l-potenzjal ta' zieda fir-riskju għal sinkope huwa maniġġabbli permezz tal-miżuri adegwati għall-minimizzazzjoni tar-riskju.

Għalhekk, is-CHMP kien tal-opinjoni li l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju tal-pilloli miksija b'rita ta' Priligy 30 mg u 60 mg huwa kkunsidrat bħala favorevoli.

Is-CHMP hareġ opinjoni pożittiva li tirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-pilloli miksija b'rita ta' Priligy 30mg u 60 mg li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott jibqa' skont il-verżjoni finali li nkisbet matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni. It-tikketta u l-fuljett ta' tagħrif emendati tal-Istat Membru ta' Referenza huma stabbiliti fl-Anness III.