

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN FAVORABLE Y LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DEL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Priligy y denominaciones asociadas (Ver Anexo I)

Priligy es un medicamento aprobado para el tratamiento de varones con eyaculación precoz (EP). Su comercialización ha sido autorizada en 25 países de todo el mundo, incluidos 7 países de la Unión Europea implicados en un procedimiento descentralizado, con Suecia como Estado miembro de referencia. Los países que participaron en este primer procedimiento fueron Austria, Alemania, España, Finlandia, Italia y Portugal. La indicación aprobada en la UE es el tratamiento de la eyaculación precoz en varones de 18 a 64 años de edad.

Posteriormente, Janssen Cilag presentó una solicitud de reconocimiento mutuo para Priligy 30 mg y 60 mg comprimidos recubiertos con película en los siguientes Estados miembros: Bélgica, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Francia, Grecia, Hungría, Irlanda, Islandia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Bajos, Polonia, Reino Unido, República Checa y Rumanía.

El principio activo de Priligy es el clorhidrato de dapoxetina, que pertenece al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). El desarrollo de este medicamento se orientó en un principio al tratamiento del dolor, la obesidad y la depresión. A raíz de los casos notificados de retraso de la eyaculación en pacientes que estaban tomando dapoxetina para el tratamiento de un trastorno depresivo mayor y a la vista del rápido inicio de acción y el perfil de eliminación de la sustancia, se propuso posteriormente su uso para el tratamiento de la EP en función de las necesidades.

En los estudios de fase III realizados se observó una relación dosis-respuesta con respecto a la eficacia (≥ 12 % más de pacientes respondieron a la dosis de 30 mg que a placebo y un 5-10 % adicional más de pacientes respondieron a la dosis de 60 mg que a la de 30 mg) y la seguridad (0,05, 0,06 y 0,23 % de casos de síncope con pérdida de conocimiento en los grupos de placebo, 30 mg y 60 mg, respectivamente).

Durante el procedimiento de reconocimiento mutuo, algunos Estados miembros consideraron que la relación entre beneficio y riesgo con la dosis de 60 mg no era favorable. Habida cuenta de que la EP no es una enfermedad que suponga una amenaza para la vida, se consideró que el beneficio adicional que se conseguía con la dosis de 60 mg respecto a la dosis de 30 mg (5-10 % más de pacientes con respuesta) era demasiado pequeño como para que compensara el riesgo potencialmente mayor de casos graves de síncope. Al no poderse llegar a un acuerdo, se remitió el procedimiento al CHMP.

- **Cuestiones relativas a la eficacia**

La eficacia y la seguridad se documentaron en cuatro estudios de fase III de 12-24 semanas de duración que compararon dapoxetina 30 mg tomada según las necesidades y dapoxetina 60 mg también tomada según las necesidades. Además, se realizó un estudio de 9 semanas de duración para evaluar los efectos de la retirada de dapoxetina 60 mg tomada según las necesidades y dapoxetina 60 mg tomada una vez al día, así como otro estudio de extensión abierta de 9 meses de duración (véase la siguiente tabla resumen). Los criterios principales de valoración de la eficacia fueron el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal (TLEI) y el porcentaje de pacientes con respuesta basada en el control de la eyaculación y la angustia personal (un aumento de al menos

2 categorías en el control de la eyaculación y un descenso de al menos 1 categoría en la angustia personal).

Estudio	Diseño y posología	Número de sujetos
R096769- PRE-3001	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, para evaluar dapoxetina 30 mg y 60 mg tomada según las necesidades	Placebo: 385 Dapoxetina 30 mg: 388 Dapoxetina 60 mg: 389
R096769- PRE-3003	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, para evaluar dapoxetina 30 mg y 60 mg tomada según las necesidades	Placebo: 357 Dapoxetina 30 mg: 354 Dapoxetina 60 mg: 356
C-2002-012	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, para evaluar dapoxetina 30 mg y 60 mg tomada según las necesidades	Placebo: 440 Dapoxetina 30 mg: 429 Dapoxetina 60 mg: 425
C-2002-013	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, para evaluar dapoxetina 30 mg y 60 mg tomada según las necesidades	Placebo: 430 Dapoxetina 30 mg: 445 Dapoxetina 60 mg: 445
R096769- PRE-3002	Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 9 semanas de duración, para evaluar dapoxetina 60 mg tomada según las necesidades y dapoxetina 60 mg tomada una vez al día.	Placebo: 245 Dapoxetina 60 mg administrada tomada según las necesidades: 491 Dapoxetina 60 mg una vez al día: 502
C-2002-014	Estudio multicéntrico de extensión abierta de 9 meses de duración (en sujetos de los estudios C-2002-012 y C-2002-013)	Dapoxetina 60 mg: 1774 Reducción de la dosis a 30 mg: 194

Los Estados miembros objetores señalaron que la dosis de 60 mg conseguía sólo un ligero beneficio clínico con respecto a la dosis de 30 mg y pidieron al TAC que justificara que la mayor respuesta obtenida con la dosis de 60 mg era estadísticamente significativa y clínicamente relevante. A continuación se presentan los datos facilitados por la empresa.

En los estudios de fase III se evaluó el beneficio del tratamiento en sujetos que cumplían el criterio de valoración compuesto especificado que requería un beneficio funcional (mayor control sobre la eyaculación) y un beneficio emocional (menor grado de angustia) relacionados con la latencia eyaculatoria. La media del TLEI promedio al final del estudio en los pacientes con respuesta en los estudios R096769-PRE-3001 y R096769-PRE-3003 se acercó a los 6 minutos, en comparación con aproximadamente 1 minuto en el momento basal con independencia del grupo de tratamiento (los sujetos fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con dosis fijas de dapoxetina 30 mg o 60 mg).

Con respecto a este criterio de valoración compuesto, el análisis de todos los datos agregados demostró que el porcentaje de pacientes con respuesta en el grupo de dapoxetina 60 mg era del 40,2 %, frente al 30,8 % en el grupo de 30 mg y el 18,1 % en el grupo de placebo en la semana 9-12. La diferencia de porcentaje una vez restado el placebo fue del 22,1 % con dapoxetina 60 mg y del 12,8 % con dapoxetina 30 mg.

En el análisis de los datos agregados para las medidas de la Impresión clínica global de cambio (CGIC) del paciente, el porcentaje de sujetos que comunicaron las dos puntuaciones más altas de CGIC («mejor» o «mucho mejor») fue del 39,0 % en el grupo de dapoxetina 60 mg, del 30,7 % en el grupo de dapoxetina 30 mg y del 14,8 % en el grupo placebo en la semana 12. Para todos los sujetos que registraron una mejoría en su trastorno de EP (es decir, con una puntuación de la CGIC de al menos «ligeramente mejor»), el porcentaje de sujetos que notificaron una mejoría en la semana 9-12 fue del 71,7 % con dapoxetina 60 mg, del 62,1 % con dapoxetina 30 mg y del 36,0 % con placebo. La correspondiente diferencia una vez restado el placebo fue del 35,6 % con dapoxetina 60 mg y del 26,0 % con dapoxetina 30 mg.

Las cuatro medidas de resultados comunicados por los pacientes reflejaron la incapacidad de controlar la eyaculación, la angustia relacionada con el momento de la eyaculación, la satisfacción sexual y la dificultad en la relación interpersonal. Se comparó la distribución de respuestas a estas medidas de resultados comunicados por los pacientes en varones que cumplían el criterio de valoración compuesto frente a varones sin EP que participaron en el estudio observacional de la UE (R096769-PRE-3004).

Más concretamente, entre los pacientes que respondieron al tratamiento (es decir, los sujetos que notificaron al menos un aumento de 2 categorías en el control de la eyaculación y una disminución de al menos 1 categoría en la angustia personal) en el estudio R096769-PRE-3001, en lo que respecta a:

- control de la eyaculación, el 98,9 % de los pacientes que respondieron notificaron un «muy escaso» o «escaso» el control en el momento basal, mientras que el 67,4 % notificaron un control «bueno» o «muy bueno» al final del estudio, en comparación con el 78,4 % de los varones sin EP que notificaron un control «bueno» o «muy bueno» en el estudio observacional de la UE (R096769-PRE-3004);
- angustia personal, el 77,9 % de los pacientes que respondieron notificaron sentirse «extremadamente» o «bastante» angustiados en el momento basal, mientras que el 80,1 % declararon sentirse «nada» o «poco» angustiados al final del estudio, en comparación con el 91,9 % de los varones sin EP que declararon sentirse «nada» o «poco» angustiados en el estudio observacional realizado en la UE (R096769-PRE-3004);
- satisfacción sexual, el 64,4 % de los pacientes que respondieron notificaron «muy poca» o «poca» satisfacción en el momento basal, mientras que el 71,9 % refirieron «mucho» o «bastante» satisfacción al final del estudio, en comparación con el 91,6 % de los hombres sin EP que refirieron «bastante» o «mucho» satisfacción en el estudio observacional de la UE (R096769-PRE-3004);
- dificultad interpersonal, el 33,7 % de los pacientes con respuesta refirieron «extrema» o «cierta» dificultad interpersonal en el momento basal, mientras que el 79,1 % refirieron «ninguna» o «alguna» dificultad interpersonal al final del estudio, en comparación con el 98,4 % de los varones sin EP que notificaron «ninguna» o «poca» dificultad interpersonal en el estudio observacional de la UE (R096769-PRE-3004);

Los estudios de fase III se diseñaron en un principio para comparar los efectos de la dapoxetina 30 mg y 60 mg frente a placebo, sin que se compararán directamente entre sí las dos dosis (es

decir, 30 mg frente a 60 mg). Precisamente por eso, el TAC realizó análisis exploratorios para comparar el efecto de dapoxetina 60 mg con el de dapoxetina 30 mg.

En la semana 24 del análisis de la eficacia y la seguridad en la UE (R096769-PRE-3001), se muestra en la tabla 1 la significación estadística del efecto de dapoxetina 60 mg frente al de dapoxetina 30 mg en lo que respecta a los parámetros clave de la eficacia, que fueron la media del TLEI promedio, el criterio de valoración compuesto y los umbrales de medidas de la CGIC valorada por el paciente como al menos «mejor» y al menos «ligeramente mejor».

Tabla 1: Comparación del tratamiento con dapoxetina 30 mg frente a 60 mg: Resumen de R096769-PRE-3001 en el punto final del estudio (SEM 24 de TRAT)

(Resumen de la eficacia clínica de la dapoxetina: Grupo de análisis IT)

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

En los análisis de los datos agregados de los estudios de fase III, se muestra en la tabla 2 la significación estadística del efecto de dapoxetina 60 mg frente al de dapoxetina 30 mg para los parámetros clave de la eficacia de la media del TLEI promedio, el criterio de valoración compuesto y los umbrales de las medidas de la CGIC valorada por el paciente como al menos «mejor» y al menos «ligeramente mejor».

Tabla 2: Comparación del tratamiento con dapoxetina 30 mg frente a 60 mg: Estudios agregados de fase 3 en el punto final del estudio (SEM12 de TRAT)

(Resumen de la eficacia clínica de la dapoxetina: Grupo de análisis IT).

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

Aunque los estudios de fase III no tenían como finalidad detectar una diferencia estadísticamente significativa entre las dosis de 30 mg y de 60 mg, se observó una respuesta a la dosis en todos los estudios y para todos los criterios de valoración.

Al no esperarse una distribución normal de los datos de TLEI, se ha propuesto la media geométrica del TLEI como una estadística resumen más apropiada en relación con el TLEI promedio. En el análisis de datos transformados logarítmicamente, la media geométrica del TLEI promedio en la semana 24 del estudio R096769-PRE-3001 fue de 2,3 minutos para la dapoxetina 60 mg y de 1,8 minutos para la dapoxetina 30 mg ($p < 0,001$) (tabla 3). En todos los estudios de fase III en los que se midió el TLEI, se obtuvieron resultados similares para la media geométrica del TLEI promedio en la semana 12.

Tabla 3: Comparación del tratamiento con dapoxetina 30 mg frente a 60 mg en las estimaciones de la media geométrica en el punto final del estudio (LPOCF)

(Resumen de la eficacia clínica de la dapoxetina: Grupo de análisis por intención de tratar)

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

Análisis de sensibilidad: Se realizaron análisis de sensibilidad para las principales variables de la eficacia, todos ellos con supuestos más conservadores que los utilizados en los análisis previstos en un principio, que incluían la población por intención de tratar (PI) con la última observación posbasal llevada a cabo (*Last Post-Baseline Observation Carried Forward*, LPOCF). Todos los análisis de todos los criterios de valoración confirmaron el beneficio del tratamiento con dapoxetina cuando se consideró que los sujetos que interrumpieron el tratamiento anticipadamente sin facilitar datos posbasales o que no facilitaron datos posbasales en la semana 9-12 eran pacientes sin respuesta. En esos análisis se supuso que todos los sujetos respecto a los cuales faltaban datos, fuera cual fuera el motivo para suspender el tratamiento, no obtenían ningún beneficio del tratamiento con dapoxetina.

Tras considerar los datos disponibles, el CHMP concluyó que los pacientes que recibieron Priligy 30 mg y 60 mg obtuvieron una respuesta estadísticamente significativa con respecto a los pacientes que recibieron placebo.

Se plantearon algunas dudas respecto al beneficio añadido de la dosis de 60 mg en comparación con la de 30 mg.

El estudio más importante para la población diana europea (R096769-PRE-3001) no logró demostrar significación estadística para el criterio de valoración principal (la media del TLEI promedio) cuando se compararon las dosis de 30 y 60 mg. No obstante, la mediana y la media geométrica son criterios de medición más adecuados de la tendencia central del TLEI, y para estos criterios de valoración se obtuvieron diferencias muy significativas entre la dosis de 30 mg y la de 60 mg. Más importante aún es el número significativamente mayor de pacientes con respuesta a la dosis de 60 mg en diferentes análisis de pacientes con respuesta, incluidos los análisis principales de pacientes con respuesta.

En los análisis agregados de todos los estudios de fase III, se observaron diferencias significativas a favor de la dosis de 60 mg, en comparación con la dosis de 30 mg, para la mediana del TLEI promedio y dos de las tres medidas de resultados notificados por los pacientes, como el criterio de valoración compuesto (C2D1) y una CGIC al menos «ligeramente mejor». Esta diferencia no se observó para la media del TLEI promedio.

Así pues, aunque no se obtuvo un resultado estadísticamente significativo en todos los análisis, se puede concluir que, globalmente, se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa de eficacia entre la dosis de 30 mg y la de 60 mg).

Puede concluirse también que alrededor de un 10 % más de pacientes respondieron a la dosis de 60 mg en comparación con la dosis de 30 mg.

Se concluyó que la eficacia de Priligy 30 mg es mayor que la de placebo. En cuanto a la dosis de 60 mg, se observó una relación dosis-respuesta más o menos pronunciada en todos los análisis. Se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa de la eficacia a favor de la dosis de 60 mg frente a la de 30 mg. En general, estos efectos son modestos. No obstante, en diferentes análisis de pacientes que respondieron se apreció una pauta constante de ≥ 12 % más de pacientes que responden a la dosis de 30 mg que a placebo y otro 5-10 % adicional más de pacientes que responden a la dosis de 60 mg. Se admite que estos resultados constituyen estimaciones conservadoras obtenidas con el método de la observación basal realizada (*Baseline Observation Carried Forward*, BOCF) para la imputación de los valores omitidos; es decir, los sujetos que abandonan el estudio antes de tiempo se contabilizan como pacientes sin respuesta.

- **Cuestiones relativas a la seguridad**

Los Estados miembros que presentaron objeciones han subrayado que el aumento de la respuesta observado en la dosis de 60 mg frente a la dosis de 30 mg en los estudios clínicos se ve contrarrestado por un aumento de los episodios adversos dependientes de la dosis, especialmente la aparición de síncope asociado a pérdida de conocimiento, bradicardia y asístole.

La mayoría de los acontecimientos adversos comunicados en estudios clínicos de fase III (como náuseas, diarrea, mareo, dolor de cabeza, insomnio y fatiga, que son típicos del grupo farmacológico de ISRS) fueron generalmente agudos y sintomáticos, casi siempre autolimitados, de intensidad leve o moderada, de duración breve y temporalmente relacionados con la dosificación.

De los acontecimientos adversos dependientes de la dosis declarados con más frecuencia, más de la mitad se notificaron en las primeras 4 semanas del período de tratamiento doble ciego de los estudios de fase III, ya desde la primera dosis, y aparecieron y remitieron en el tiempo previsto, que correspondía aproximadamente con el momento en que estaba previsto alcanzar la C_{max} de la dapoxetina (Tabla 4).

Tabla 4: Acontecimientos adversos durante el tratamiento ($\geq 2\%$) aparecidos en las primeras 4 semanas de participación en estudios de fase III controlados con placebo (Resumen de la seguridad clínica de la dapoxetina: Grupo de análisis por intención de tratar)

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.

De los 6 081 sujetos asignados aleatoriamente a tratamiento en los estudios de fase III, 41 sujetos refirieron episodios adversos graves (25 sujetos fueron tratados con dapoxetina, 16 sujetos recibieron placebo). En relación con estos episodios adversos graves, no se observó ningún desequilibrio entre las dosis de 30 mg y la de 60 mg de dapoxetina en comparación con placebo: 0,9 % con placebo, 0,6 % con dapoxetina 30 mg tomada según las necesidades; y 0,5 % con dapoxetina 60 mg tomada según las necesidades).

No se advirtieron efectos adversos evidentes relativos a la clase de fármacos ISRS durante el tratamiento con dapoxetina cuando se evaluaron utilizando instrumentos específicos en estudios que examinaban el tratamiento con dapoxetina 60 mg tomada según las necesidades y dapoxetina 60 mg tomada una vez al día, durante 24 y 9 semanas, respectivamente. Entre ellos figuraban muchas de las cuestiones relativas a la seguridad asociadas a los ISRS aprobados como antidepresivos, como aparición de ideaciones suicidas durante el tratamiento, acontecimientos adversos relacionados con el estado de ánimo clínicamente importantes (como depresión y ansiedad), acatisia, síndrome de interrupción del tratamiento con fármacos ISRS, y efectos adversos en la función sexual, que se midieron utilizando escalas de valoración ampliamente aceptadas y validadas, como la Escala de Valoración de la Depresión de Montgomery-Asberg

(MADRS), el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II) (estado de ánimo), la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) (ansiedad), la Escala de Acatisia de Barnes (BARS) (acatisia), signos y síntomas aparecidos con la retirada del tratamiento (síndrome de retirada de la medicación), el Índice internacional de la función eréctil (IIEF) (efectos en la función sexual) y métodos para evaluar las ideaciones suicidas (Algoritmo de clasificación de la evaluación de tendencias suicidas de la Universidad de Columbia [C-CASA]).

Síncope

En los estudios de fase III de la dapoxetina, la monitorización con Holter detectó bradicardia y asístole (incluido un caso de asístole durante 28 segundos) asociada a la aparición de síncope. Dichas constataciones indican que el síncope asociado a la administración de dapoxetina tiene una etiología vasovagal. El síncope vasovagal representa una pérdida de conocimiento transitoria y autolimitada, a la que sigue una recuperación espontánea, completa y generalmente rápida, sin que se hayan descrito secuelas graves. Los episodios típicos de síncope son breves y generalmente no duran más de 20 segundos. De los acontecimientos adversos codificados utilizando los términos preferentes de MedDRA «síncope» y «síncope vasovagal» (es decir, los casos de interés) y notificados durante el programa de desarrollo clínico de la dapoxetina, 7 sujetos llevaban un monitor Holter en el momento de producirse el síncope. No se observó taquicardia ventricular (TV) ni otras disritmias graves en ninguno de los 7 sujetos durante esos episodios.

En los estudios clínicos se produjeron en total 30 casos de síncope (casos de interés). La mitad se consideraron médicamente confirmados (síncope adjudicado).

Todos los episodios de síncope observados en el programa de desarrollo clínico de fase III y resumidos en la solicitud de autorización de comercialización ocurrieron antes del inicio de las medidas adoptadas para minimizar la incidencia de síncope, como las instrucciones dadas a los pacientes y la exclusión de maniobras ortostáticas del diseño de los estudios, lo que sugiere que el síncope podría minimizarse con instrucciones y educación de pacientes y médicos. Después de que el promotor adoptara medidas de minimización del riesgo en los dos estudios de fase III que se estaban llevando a cabo en ese momento (R096769-PRE-3001 y R096769-PRE-3003), no se notificaron nuevos episodios de síncope en esos estudios. Algunos de los procedimientos previstos en el programa de desarrollo clínico de la dapoxetina (p. ej., venipunción y provocación ortostática) que podrían haber contribuido a la aparición de síncope no son habituales en la práctica clínica habitual. Se consideró asimismo que en los estudios de fase III se utilizó un diseño de dosis fijas en el que los sujetos que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con dapoxetina 60 mg empezaron a recibir la dosis de 60 mg, en lugar de la dosis de 30 mg recomendada en el resumen de las características del producto (RCP). Por consiguiente, al contrario que en el período posterior a la autorización en el que todos los pacientes inician el tratamiento con la dosis de 30 mg de dapoxetina, los sujetos englobados en los estudios de fase III no experimentaron el efecto de empezar el tratamiento con una dosis inicial más baja, con la posibilidad de aumentarla únicamente si la toleraban bien. La recomendación sobre el ajuste de la dosis en el RCP tiene como finalidad reducir el riesgo para los pacientes expuestos a la dosis de 60 mg de dapoxetina y evitar con ello la posibilidad de que un paciente pueda experimentar episodios adversos más graves, incluido síncope, en la práctica clínica habitual.

Aparición de síncope en el período posterior a la autorización

Los datos científicos sobre el perfil de seguridad de Priligy en la práctica clínica proceden de 2 fuentes de datos complementarias:

- acontecimientos adversos notificados espontáneamente en 5 informes periódicos de seguridad actualizados (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) desde el 17 de diciembre de 2008 hasta el 17 de junio de 2011, y

- datos derivados de un extenso estudio de seguimiento de la seguridad posterior a la comercialización (R096769-PRE-4001).

En el período posterior a la aprobación se notificaron nueve episodios de síncope. Cuatro de ellos se asociaron a la dosis de 30 mg y los otros cinco a la dosis de 60 mg. Todos ellos se incluyen en los 5 PSUR mencionados antes. Cinco de esos episodios pudieron confirmarse médicamente y cuatro no. Esos episodios fueron de carácter transitorio y remitieron espontáneamente, sin que se notificara ninguna lesión accidental ni secuelas a largo plazo. Los 9 episodios ocurrieron en el contexto de una exposición estimada de entre 1 967 483 y 3 934 965 ciclos de tratamiento, representando un total estimado de 850 000 pacientes expuestos desde el momento en que se inició la comercialización de Priligy hasta el 17 de junio de 2011. No se ha notificado espontáneamente ningún episodio de síncope relacionado con la administración de Priligy desde febrero de 2011.

En el estudio de farmacovigilancia posterior a la comercialización (R096769-PRE-4001), 4 002 pacientes recibieron Priligy y 1 696 pacientes un tratamiento alternativo (669 de los cuales recibieron tratamiento con medicación oral) para la EP según los datos recogidos hasta el 30 de junio de 2011, que abarcan un período aproximado de 24 meses desde su aprobación por las autoridades sanitarias con arreglo al procedimiento descentralizado (PDC). Los datos de este estudio indican que la mayoría de los pacientes iniciaron el tratamiento de dapoxetina con la dosis de 30 mg, como se recomienda en el RCP. La gravedad de los acontecimientos adversos ha sido descrita generalmente como leve o en algunos casos moderada, y obligó a abandonar el tratamiento a un número limitado de pacientes.

Diecisiete pacientes del estudio notificaron un episodio adverso grave (11 pacientes tomaban Priligy y 6 pacientes recibían tratamiento alternativo sin Priligy), todos los cuales fueron considerados «no relacionados con el tratamiento» por el profesional sanitario que prescribió el tratamiento.

En este estudio no se ha descrito ningún caso de «síncope» o «síncope vasovagal» en los pacientes tratados con Priligy. El único caso de síncope se produjo en un paciente que recibía tratamiento alternativo o tratamiento sin Priligy.

En la última visita observacional de los pacientes que recibieron Priligy en el estudio R096769-PRE-4001, se les realizó una encuesta para obtener retroinformación sobre la legibilidad y utilidad del folleto para el paciente y el prospecto de Priligy. Tras examinar los datos recogidos hasta la fecha, las respuestas a la encuesta indicaron que la mayoría (>98 %) de los pacientes que recibieron el folleto para el paciente y el prospecto entendieron el contenido y pensaron que la información sobre la administración de Priligy, su seguridad y la EP era adecuada.

El CHMP, tras haber examinado los datos disponibles sobre seguridad, llegó a la conclusión siguiente:

Tras producirse algunos casos poco frecuentes de síncope en las etapas iniciales del programa clínico, se introdujo la monitorización con Holter en el programa de fase III. En los estudios clínicos se produjeron 30 casos de síncope en total (casos de interés). La mitad de ellos se consideraron

médicamente confirmados (síncope adjudicado). Ocho de esos casos cumplieron la definición médica estricta que exige pérdida de conocimiento, incluido con caso con parada sinusal (con un período asociado de asístole durante 28 segundos). Debe decirse que 3 de los 6 casos de síncope acompañado de pérdida de conocimiento con la dosis de 60 mg ocurrieron en el estudio R096769-PRE-3002 en el que todos los sujetos fueron sometidos a maniobras ortostáticas y en el que se compararon solo pacientes que recibieron tratamiento con 60 mg frente a placebo y que fueron aleatorizados a los grupos de tratamiento en una proporción de 4:1, lo que podría haber introducido un potencial sesgo negativo en comparación con la dosis de 60 mg.

Nueve episodios de síncope notificados espontáneamente en el período posterior a la autorización se incluyen en los PSUR que resumen los datos de seguridad a partir del 17 de diciembre de 2008 hasta el 17 de junio de 2011, 5 de los cuales fueron confirmados desde el punto de vista médico y 4 no. Estos episodios fueron de carácter transitorio y remitieron espontáneamente, sin que se notificara ninguna lesión accidental o secuelas a largo plazo. Los 9 episodios ocurrieron en el contexto de una exposición estimada de entre 1 967 483 y 3 934 965 ciclos de tratamiento, representando un número estimado de 850 000 pacientes expuestos desde el momento en que se inició la comercialización de Priligy hasta el 17 de junio de 2011.

Los datos disponibles indican que las medidas de minimización del riesgo adoptadas han sido eficaces para reducir la frecuencia de episodios de síncope:

- algunas de las medidas de minimización del riesgo (p. ej., instrucciones a los pacientes, exclusión de maniobras ortostáticas) se adoptaron cuando ya se había iniciado el programa de fase III, sin que posteriormente se notificaran nuevos episodios de síncope en el programa clínico.
- Con un grado de exposición posterior a la comercialización estimado en 850 000 pacientes, sólo se han notificado espontáneamente 9 episodios de síncope, 5 de ellos confirmados médicamente y 4 no confirmados. Todos estos acontecimientos tuvieron una duración corta y remitieron espontáneamente.
- Los datos provisionales (en 4 002 pacientes tratados con Priligy) del estudio de seguridad observacional posterior a la comercialización (R096769-PRE-4001) indican lo siguiente:
 - No se ha notificado ningún episodio de síncope.
 - El 92 % de los pacientes recibieron tratamiento según el RCP; es decir, empezaron con la dosis de 30 mg.
 - Más del 98 % de los pacientes a los que se prescribió Priligy consideraron que el folleto para el paciente y el prospecto eran legibles y que la información sobre la administración y la seguridad de Priligy era útil.

Comentarios generales y evaluación de la relación entre beneficio y riesgo

Por lo que se refiere a la eficacia basada en los datos disponibles, el CHMP concluyó que los pacientes que recibieron Priligy 30 mg y 60 mg han mostrado una respuesta estadísticamente significativa frente a los pacientes tratados con placebo. Con respecto a los beneficios añadidos de la dosis de 60 mg, la diferencia media (o mediana) en el TLEI entre la dosis de 30 mg y la dosis de 60 mg parece marginal. Sin embargo, en análisis conservadores de pacientes que respondieron basados en datos de TLEI, así como en criterios de valoración comunicados por los pacientes y sus parejas, se obtuvo un 5-10 % adicional de respuesta a la dosis de 60 mg que a la de 30 mg.

Por lo que se refiere a la seguridad, los principales episodios adversos notificados durante los ensayos clínicos fueron náuseas, diarrea, mareos, cefalea, insomnio y fatiga, que son típicos de la clase de fármacos ISRS. La principal cuestión relativa a la seguridad guardó relación con la aparición de síncope, sobre todo con la dosis de 60 mg. No obstante, el exceso de riesgo de síncope observado en un principio con la dosis de 60 mg se pudo controlar mediante las medidas de minimización del riesgo adoptadas durante el programa de fase III. Con el texto adicional añadido a la ficha técnica del producto, se concluyó y acordó en el procedimiento descentralizado inicial que la relación entre beneficio y riesgo era favorable a la dosis de 60 mg. Esta conclusión ha sido confirmada por la ausencia de casos de síncope en el estudio de seguridad posterior a la comercialización y por una exposición posterior a la comercialización estimada en 850 000 pacientes con sólo 5 casos de síncope confirmados médicamente y comunicados espontáneamente, todos ellos de corta duración y de remisión espontánea.

La conclusión a la que se ha llegado es que se puede conseguir una mejora significativa con la dosis de 60 mg en algunos pacientes que no responden suficientemente a la dosis de 30 mg. Se ha demostrado asimismo que el aumento potencial del riesgo de síncope puede controlarse con las medidas de minimización del riesgo adoptadas. En consecuencia, el CHMP concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de Priligy 30 mg y 60 mg es favorable.

Motivos para el dictamen positivo y para la modificación del etiquetado y el prospecto

- El Comité consideró la notificación de la remisión iniciada por Suecia de conformidad con el artículo 29, apartado 4, de la Directiva 2001/83/CE del Consejo.
- El Comité examinó todos los datos disponibles presentados por el titular de la autorización de comercialización, en particular los que apoyaban la eficacia de Priligy 60 mg comprimidos recubiertos con película, frente a Priligy 30 mg comprimidos recubiertos con película.
- El Comité examinó todos los datos disponibles presentados por el titular de la autorización de comercialización sobre la seguridad de Priligy, en particular los referidos a los comprimidos de 60 mg recubiertos con película y los casos declarados de síncope.
- El Comité consideró que se podía conseguir una mejora no despreciable con la dosis de 60 mg en algunos pacientes con respuesta insuficiente a la dosis de 30 mg y que se había demostrado que el riesgo potencialmente mayor de síncope podía controlarse con medidas de minimización del riesgo adecuadas.

Por consiguiente, el CHMP concluyó que la relación entre beneficio y riesgo de Priligy 30 mg y 60 mg comprimidos recubiertos con película puede considerarse favorable.

El CHMP emitió un dictamen favorable en el que recomienda la concesión de la autorización de comercialización para Priligy 30 mg y 60 mg comprimidos recubiertos con película, cuyos resúmenes de las características del producto siguen siendo la versión primera aprobada durante el procedimiento del grupo de coordinación. Véase en el anexo III el etiquetado y el prospecto modificados en el Estado miembro de referencia.