

**BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES EN VOOR DE  
WIJZIGING VAN DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EUROPEES  
GENEESMIDDELENBUREAU**

## Wetenschappelijke conclusies

### *Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Priligy en verwante namen (zie bijlage I)*

Priligy is een farmacologische behandeling die is goedgekeurd voor mannen met premature ejaculatie (PE). Er is hiervoor in 25 landen over de hele wereld een vergunning voor het in de handel brengen verleend, waaronder in 7 landen in de Europese Unie die deel uitmaakten van een gedecentraliseerde procedure met Zweden als rapporterende lidstaat. Deze eerste Europese landen waren Oostenrijk, Duitsland, Spanje, Finland, Italië en Portugal. De in de EU goedgekeurde indicatie betreft de behandeling van PE bij mannen van 18 tot 64 jaar.

Vervolgens diende Janssen Cilag een aanvraag in voor wederzijdse erkenning van Priligy, 30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten in de volgende lidstaten: België, Bulgarije, Cyprus, Tsjechië, Denemarken, Estland, Griekenland, Frankrijk, Hongarije, Ierland, IJsland, Litouwen, Luxemburg, Letland, Malta, Nederland, Noorwegen, Polen, Roemenië, Slovenië, Slowakije en het Verenigd Koninkrijk.

De werkzame stof van Priligy is dapoxetinehydrochloride, dat behoort tot de klasse van de selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), oorspronkelijk ontwikkeld als potentiële behandeling van pijn, obesitas en depressie. Na meldingen van uitgestelde ejaculatie bij patiënten die dapoxetine innamen voor ernstige depressieve stoornis en op basis van de snel intredende werking en het eliminatieprofiel van de stof, werd deze later ontwikkeld als behandeling voor PE op basis van 'naar behoefte' (p.r.n)

In de uitgevoerde fase III-onderzoeken werd een dosisrespons waargenomen voor zowel de werkzaamheid (met 30 mg  $\geq$  12 % meer respondenten in vergelijking met placebo en met 60 mg nog eens 5–10 % respondenten extra ten opzichte van 30 mg) als voor de veiligheid (0,05, 0,06 en 0,23 % gevallen van syncope met bewustzijnsverlies voor respectievelijk placebo, 30 mg en 60 mg).

Tijdens de procedure van wederzijdse erkenning waren enkele lidstaten van mening dat de baten/risicoverhouding voor de 60mg-dosis niet positief was. Gezien het feit dat PE geen levensbedreigende ziekte is, werd het extra voordeel van 60 mg ten opzichte van 30 mg (5–10 % meer respondenten) als te beperkt beschouwd als tegenwicht voor het potentieel verhoogde risico van ernstige gevallen van syncope. Aangezien geen overeenstemming kon worden bereikt, werd de procedure vervolgens naar het CHMP verwezen.

- **Kwesties inzake de werkzaamheid**

De werkzaamheid en veiligheid werden gedocumenteerd in vier fase III-onderzoeken van 12–24 weken waarin dapoxetine 30 mg p.r.n. en 60 mg p.r.n. werd vergeleken met placebo. Ook werd er één onderzoek van 9 weken uitgevoerd ter beoordeling van de onthoudingsverschijnselen van dapoxetine 60 mg p.r.n. en 60 mg eenmaal daags evenals een open-label verlengingsonderzoek van 9 maanden (zie samenvatting in onderstaande tabel). De belangrijkste eindpunten voor de werkzaamheid waren de intravaginale ejaculatielatentietijd (IELT) en het percentage respondenten gebaseerd op controle over de ejaculatie en persoonlijke emotionele stress (een toename met ten minste twee categorieën voor controle over de ejaculatie en een afname met ten minste één categorie wat betreft persoonlijke emotionele stress).

Onderzoek	Opzet en dosering	Aantal proefpersonen
<b>R096769- PRE-3001</b>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd 24 weken durend onderzoek ter beoordeling van dapoxetine 30 mg en 60 mg p.r.n.	Placebo: 385 Dapoxetine 30 mg: 388 Dapoxetine 60 mg: 389
<b>R096769- PRE-3003</b>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd 12 weken durend onderzoek ter beoordeling van dapoxetine 30 mg en 60 mg p.r.n.	Placebo: 357 Dapoxetine 30 mg: 354 Dapoxetine 60 mg: 356
<b>C 2002-012</b>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd 12 weken durend onderzoek ter beoordeling van dapoxetine 30 mg en 60 mg p.r.n.	Placebo: 440 Dapoxetine 30 mg: 429 Dapoxetine 60 mg: 425
<b>C 2002-013</b>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd 12 weken durend onderzoek ter beoordeling van dapoxetine 30 mg en 60 mg p.r.n.	Placebo: 430 Dapoxetine 30 mg: 445 Dapoxetine 60 mg: 445
<b>R096769- PRE-3002</b>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd 9 weken durend onderzoek ter beoordeling van dapoxetine 60 mg p.r.n. en 60 mg q.d.	Placebo: 245 Dapoxetine 60 mg p.r.n.: 491 Dapoxetine 60 mg q.d.: 502
<b>C 2002-014</b>	Multicentrisch, open-label, 9 maanden durend verlengingsonderzoek (deelname van proefpersonen uit de onderzoeken C-2002-012 en C-2002-013)	Dapoxetine 60 mg: 1774 Dosisverlaging tot 30 mg: 194

De bezwaar aantekende lidstaten merkten op dat de 60mg-dosis slechts een klein klinisch voordeel oplevert ten opzichte van de 30mg-dosis en verzochten de houder van de handelsvergunning te onderbouwen dat de betere respons voor 60 mg statistisch significant en klinisch van betekenis is. De door de firma overgelegde gegevens worden hieronder weergegeven.

In de fase III-onderzoeken werd het behandelvoordeel gemeten bij proefpersonen die voldeden aan het vooraf gespecificeerde samengestelde eindpunt, waarbij moest worden voldaan aan zowel functioneel voordeel (d.w.z. verbeterde controle over de ejaculatie) als emotioneel voordeel (d.w.z. minder emotionele stress) met betrekking tot de latentie van hun ejaculatie. Het gemiddelde van de gemiddelde IELT aan het eind van het onderzoek voor respondenten in de onderzoeken R096769-PRE-3001 en R096769-PRE-3003 was bijna 6 minuten ten opzichte van ca. 1 minuut bij baseline ongeacht de behandelgroep (de proefpersonen werden willekeurig ingedeeld naar behandeling met een vaste dosis dapoxetine van 30 mg of 60 mg).

Voor dit samengestelde eindpunt bleek uit de analyse van de gepoolde dataset dat bij week 9-12 het percentage proefpersonen met een respons in de groep met dapoxetine 60 mg 40,2 % bedroeg versus 30,8 % in de groep met 30 mg en 18,1 % bij degenen met placebo. Na aftrek van het

placebo-effect was het percentuele verschil 22,1 % met dapoxetine 60 mg en 12,8 % met dapoxetine 30 mg.

In de analyse van de gepoolde gegevens voor door de patiënt gemelde uitkomsten ('Patient Reported Outcome', PRO) voor de parameter CGIC ('Clinical Global Impression of Change') was in week 12 het percentage proefpersonen dat de twee hoogste CGIC-scores 'beter' of 'veel beter' meldde, 39,0 % in de groep met dapoxetine 60 mg, 30,7 % met dapoxetine 30 mg en 14,8 % met placebo. Voor alle proefpersonen met een verbetering in de toestand van hun PE (d.w.z. een CGIC-score van ten minste 'iets beter') was het percentage proefpersonen dat in week 9–12 een verbetering meldde, 71,7 % voor dapoxetine 60 mg, 62,1 % voor dapoxetine 30 mg en 36,0 % in de placebogroep. Na aftrek van het placebo-effect was het overeenkomende procentuele verschil 35,6 % met dapoxetine 60 mg en 26,0 % met dapoxetine 30 mg.

De vier PRO-parameters weerspiegelden onvermogen om de ejaculatie onder controle te houden, emotionele stress gerelateerd aan het moment van de ejaculatie, tevredenheid over de geslachtsgemeenschap en relatieproblemen. De verdeling van de responsen op deze PRO-parameters bij mannen die voldeden aan het samengestelde eindpunt, werd vergeleken met die bij mannen zonder PE die aan het in de EU uitgevoerde observationele onderzoek (R096769-PRE-3004) deelnamen.

Preciezer gezegd, van degenen met een respons op behandeling (d.w.z. de proefpersonen die ten minste een toename met twee categorieën meldden voor controle over de ejaculatie en een afname met ten minste één categorie voor persoonlijke emotionele stress) in onderzoek R096769-PRE-3001 meldde:

- 98,9 % van de respondenten voor controle over de ejaculatie 'zeer slecht' tot 'slecht' bij baseline, maar meldde 67,4 % 'goed' of 'zeer goed' aan het eind van het onderzoek, tegenover 78,4 % van de mannen zonder PE die een 'goede' of 'zeer goede' controle meldde in het in de EU uitgevoerde observationele onderzoek (R096769-PRE-3004);
- 77,9 % van de respondenten voor persoonlijke emotionele stress 'extreme' of 'nogal wat' emotionele stress bij baseline, maar meldde 80,1 % 'helemaal geen' of 'een beetje' emotionele stress aan het eind van het onderzoek, tegenover 91,9 % van de mannen zonder PE die 'helemaal geen' of 'een beetje' emotionele stress meldde in het in de EU uitgevoerde observationele onderzoek (R096769-PRE-3004);
- 64,4 % van de respondenten voor tevredenheid over de geslachtsgemeenschap 'zeer ontevreden' tot 'ontevreden' bij baseline, maar meldde 71,9 % 'tevreden' of 'zeer tevreden' aan het eind van het onderzoek, tegenover 91,6 % van de mannen zonder PE die 'tevreden' of 'zeer tevreden' meldde in het in de EU uitgevoerde observationele onderzoek (R096769-PRE-3004);
- 33,7 % van de respondenten voor problemen tussen partners 'extreme' of 'nogal wat' problemen bij baseline maar meldde 79,1 % 'helemaal geen' of 'weinig' problemen aan het eind van het onderzoek, tegenover 98,4 % van de mannen zonder PE die 'helemaal geen' of 'weinig' problemen meldde in het in de EU uitgevoerde observationele onderzoek (R096769-PRE-3004).

De fase III-onderzoeken waren in eerste instantie opgezet voor vergelijking van het effect van dapoxetine 30 mg en 60 mg met dat van placebo en niet met elkaar (d.w.z. 30 mg versus 60 mg). Daarom voerde de houder van de handelsvergunning verkennende analyses uit om het effect van dapoxetine 60 mg te vergelijken met dat van dapoxetine 30 mg.

De statistische significantie van het effect van dapoxetine 60 mg ten opzichte van dapoxetine 30 mg voor de belangrijkste werkzaamheidsparameters van de mediane gemiddelde IELT, het samengestelde eindpunt en de door de proefpersonen beoordeelde drempelwaarden voor de CGIC-parameter van ten minste 'beter' en ten minste 'iets beter' bij week 24 in het EU-onderzoek naar werkzaamheid en veiligheid (R096769-PRE-3001) staat vermeld in tabel 1.

**Tabel 1: Vergelijking van de behandeling met dapoxetine 30 mg versus 60 mg: samenvatting van R096769-PRE-3001 bij het eindpunt (behandelweek 24) (samenvatting klinische werkzaamheid van dapoxetine: ITT-analyseset)**

**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

Voor de analyses van de gepoolde gegevens uit de fase III-onderzoeken staat de statistische significantie van het effect van dapoxetine 60 mg ten opzichte van dapoxetine 30 mg voor de belangrijkste werkzaamheidsparameters van het gemiddelde van de gemiddelde IELT, de mediane gemiddelde IELT en de beide door de proefpersonen beoordeelde drempelwaarden voor de CGIC-parameter van ten minste 'beter' en ten minste 'iets beter' vermeld in tabel 2.

**Tabel 2: Vergelijking van de behandeling met dapoxetine 30 mg versus 60 mg: gepoolde fase III-onderzoeken bij het eindpunt (behandelweek 12) (samenvatting klinische werkzaamheid van dapoxetine: ITT-analyseset)**

**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

Hoewel deze fase III-onderzoeken niet waren bedoeld om een statistisch significant verschil tussen de 30mg- en 60mg-dosis aan te tonen, werd voor alle eindpunten in alle onderzoeken een dosisrespons waargenomen.

Gezien het feit dat de IELT-gegevens naar verwachting geen normale verdeling zullen vertonen, is de geometrische gemiddelde IELT voorgesteld als een geschiktere samenvattende statistische grootheid dan de gemiddelde IELT. In de analyse van de logaritmisches getransformeerde gegevens was het geometrische gemiddelde van de gemiddelde IELT bij week 24 in onderzoek R096769-PRE-3001 voor dapoxetine 60 mg 2,3 minuten en voor dapoxetine 30 mg 1,8 minuten ( $p < 0,001$ ) (tabel 3). Voor het geometrische gemiddelde van de gemiddelde IELT werden bij week 12 in elk fase III-onderzoek waarin IELT werd bepaald, vergelijkbare resultaten waargenomen.

**Tabel 3: Vergelijking van de behandeling met dapoxetine 30 mg versus 60 mg wat betreft de geometrische gemiddelde schattingen bij het eindpunt (LOPCF) (samenvatting klinische werkzaamheid van dapoxetine: 'intent-to-treat'-analyse)**

**Table 3: Dapoxetine 30 mg versus 60 mg Treatment Comparisons in Geometric Mean Estimates at Endpoint (LOPCF) (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	
<b>Week 12 LPOCF</b>											
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)								
<b>Week 24 LPOCF</b>											
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\_t1.rtf generated by t\_chmp\_table231.sas, 29AUG2011 15:54

Sensitiviteitsanalyses: voor elk van de belangrijkste werkzaamheidsvariabelen werden sensitiviteitsanalyses uitgevoerd, elk met conservatievere aannamen dan de oorspronkelijk geplande analyses, die de 'intent-to-treat'-populatie (ITT-populatie) omvatten met gebruikmaking van de LOPCF-methode ('last postbaseline observation carried forward'). Alle analyses voor alle eindpunten bevestigden het behandelvoordeel van dapoxetine wanneer proefpersonen die voortijdig het gebruik staakten, voor wie geen gegevens na baseline beschikbaar waren of voor wie bij week 9–12 geen gegevens na baseline beschikbaar waren, als niet-respondenten werden aangemerkt. Deze analyses veronderstellen dat alle proefpersonen met ontbrekende gegevens, ongeacht de reden voor stopzetting, geen baat hadden bij de behandeling met dapoxetine.

Op grond van de beschikbare gegevens concludeerde het CHMP dat patiënten die Priligy 30 mg en 60 mg kregen toegediend, een statistisch significante respons vertoonden ten opzichte van patiënten met placebo.

Er werden bedenkingen geuit met betrekking tot het extra positieve effect van de sterkte van 60 mg in vergelijking met de sterkte van 30 mg.

Het belangrijkste onderzoek voor de Europese doelpopulatie (R096769-PRE-3001) toonde geen statistische significantie aan voor het primaire eindpunt (het gemiddelde van de gemiddelde IELT) bij vergelijking van de doses van 30 mg en 60 mg. Het mediane en geografische gemiddelde zijn echter geschiktere graadmeters voor de belangrijkste tendens voor IELT en voor deze eindpunten werden sterk significante verschillen tussen 30 mg en 60 mg waargenomen. Belangrijker is dat er in diverse respondentanalyses, waaronder de primaire respondentanalyses, met 60 mg statistisch significant meer respondenten zijn.

In de gepoolde analyses van alle fase III-onderzoeken werden significante verschillen waargenomen ten gunste van de 60mg-doses in vergelijking met die van 30 mg voor de mediane gemiddelde IELT en twee van de drie PRO-graadmeters, te weten het samengestelde eindpunt (C2D1) en de CGIC-score van ten minste 'iets beter'. Dit verschil werd niet opgemerkt voor het gemiddelde van de gemiddelde IELT.

Hoewel er dus niet in elke analyse een statistisch significant resultaat werd waargenomen, moet uit het algehele beeld worden geconcludeerd dat een statistisch significant verschil voor de werkzaamheid tussen 30 mg en 60 mg is vastgesteld.

Ook kan worden geconcludeerd dat met 60 mg tot wel ca. 10 % meer patiënten een respons vertoont ten opzichte van 30 mg.

Geconcludeerd werd dat Priligy 30 mg een grotere werkzaamheid dan placebo vertoont. Ten aanzien van de sterkte van 60 mg wordt in alle analyses een min of meer uitgesproken dosisrespons waargenomen. Er is een statistisch significant verschil voor de werkzaamheid vastgesteld ten gunste van 60 mg in vergelijking met 30 mg. Gemiddeld gezien lijken de effecten bescheiden. In verschillende respondentanalyses is echter sprake van een consistent patroon van  $\geq 12$  % meer respondenten met 30 mg in vergelijking met placebo en nog eens 5-10 % meer respondenten met 60 mg. Erkend wordt dat deze resultaten conservatieve schattingen zijn, verkregen met de BOCF-methode ('baseline observation carried forward') voor imputatie van ontbrekende waarden, d.w.z. proefpersonen die de behandeling vóór het eind van het onderzoek staken, worden als niet-respondenten geteld.

- **Kwesties inzake de veiligheid**

De bezwaar aantekenende lidstaten brachten naar voren dat de in de klinische onderzoeken opgemerkte toename in de respons voor de sterkte van 60 mg ten opzichte van die van 30 mg ongedaan wordt gemaakt door de dosisgerelateerde toename van ongewenste voorvallen, met name het optreden van syncope in combinatie met bewustzijnsverlies, bradycardie en asystolie.

De meeste ongewenste voorvallen die in de klinische fase III-onderzoeken werden gemeld (waaronder misselijkheid, diarree, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en vermoeidheid, die kenmerkend zijn voor de geneesmiddelklasse van de SSRI's), waren in het algemeen acute

symptomatische voorvallen die doorgaans vanzelf verdwenen, licht of matig van ernst waren, van korte duur en tijdelijk optraden in relatie tot toediening.

Van de meest gemelde dosisafhankelijke ongewenste voorvallen werd meer dan de helft gemeld binnen de eerste 4 weken van de dubbelblinde behandelperiode van de fase III-onderzoeken, soms al bij de eerste dosis, en traden op en verdwenen weer binnen een voorspelbaar tijdsbestek rond het moment van de verwachte C<sub>max</sub> van dapoxetine (tabel 4).

**Tabel 4: Tijdens behandeling optredende ongewenste voorvallen (≥ 2 %) met de eerste manifestatie binnen 4 weken in het onderzoek in placebogecontroleerde fase III-onderzoeken (samenvatting klinische veiligheid van dapoxetine: 'intent-to-treat'-analyse)**

System Organ Class Preferred Term	PLACEBO (N=1857) n (%) <sup>a</sup>	DPX 30 MG PRN (N=1616) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG PRN (N=2106) n (%) <sup>a</sup>	DPX 60 MG QD (N=502) n (%) <sup>a</sup>	Total DPX (N=4224) n (%) <sup>a</sup>
<b>Total number of subjects with adverse events</b>	<b>342 (18.4)</b>	<b>487 (30.1)</b>	<b>987 (46.9)</b>	<b>276 (55.0)</b>	<b>1750 (41.4)</b>
<b>Gastrointestinal disorders</b>	<b>70 (3.8)</b>	<b>205 (12.7)</b>	<b>541 (25.7)</b>	<b>124 (24.7)</b>	<b>870 (20.6)</b>
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)
<b>Nervous system disorders</b>	<b>95 (5.1)</b>	<b>178 (11.0)</b>	<b>391 (18.6)</b>	<b>99 (19.7)</b>	<b>668 (15.8)</b>
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)
<b>Psychiatric disorders</b>	<b>31 (1.7)</b>	<b>54 (3.3)</b>	<b>144 (6.8)</b>	<b>56 (11.2)</b>	<b>254 (6.0)</b>
Insomnia	11 (0.6)	20 (1.2)	55 (2.6)	25 (5.0)	100 (2.4)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	<b>26 (1.4)</b>	<b>51 (3.2)</b>	<b>102 (4.8)</b>	<b>48 (9.6)</b>	<b>201 (4.8)</b>
Fatigue	13 (0.7)	21 (1.3)	56 (2.7)	29 (5.8)	106 (2.5)
<b>Vascular disorders</b>	<b>21 (1.1)</b>	<b>21 (1.3)</b>	<b>58 (2.8)</b>	<b>36 (7.2)</b>	<b>115 (2.7)</b>
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  
<sup>a</sup> 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\_r1.rtf generated by t\_dae49.sas.  
 Cross reference: SCS, Table 22. Refer to Part II for a complete copy of the SCS.

Van de 6 081 proefpersonen die willekeurig in de fase III-onderzoeken bij behandeling werden ingedeeld, meldden 41 proefpersonen ernstige ongewenste voorvallen (25 van hen werden behandeld met dapoxetine, 16 proefpersonen kregen placebo toegediend). Voor deze ernstige ongewenste voorvallen werd geen disbalans waargenomen tussen de 30mg- en 60mg-doses dapoxetine ten opzichte van placebo: placebo, 0,9 %; dapoxetine 30 mg p.r.n., 0,6 %; dapoxetine 60 mg p.r.n., 0,5 %.

Aan de SSRI-klasse gerelateerde bijwerkingen bij behandeling met dapoxetine waren niet duidelijk bij evaluatie met specifieke instrumenten in onderzoeken waarin de behandeling met dapoxetine 60 mg p.r.n. en 60 mg eenmaal daags gedurende respectievelijk maximaal 24 en 9 weken werd beoordeeld. Tot deze bijwerkingen behoren veel van de veiligheidsproblemen die zich voordoen met in de handel verkrijgbare antidepressiva uit de SSRI-groep, zoals tijdens behandeling optredende suïcidaliteit, klinisch belangrijke stemminggerelateerde ongewenste voorvallen (waaronder depressie en angstgevoelens), acathisie, SSRI-onthoudingsyndroom en negatieve effecten op de seksuele functie, die werden gemeten met behulp van algemeen geaccepteerde en gevalideerde beoordelingsschalen, waaronder de 'Montgomery-Asberg Depression Rating Scale' (MADRS) en 'Beck Depression Inventory-II' (BDI-II) (stemming), 'Hamilton Anxiety Scale' (HAM-A) (angstgevoelens), 'Barnes Akathisia Scale' (BARS) (acathisie), 'Discontinuation-Emergent Signs and Symptoms' (DESS) (onthoudingsyndroom) en 'International Index of Erectile Function' (IIEF) (effecten op seksuele functie), en methoden ('Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment' [C-CASA] voor suïcidaliteit).



### Syncope

Tijdens de fase III-onderzoeken van dapoxetine werd bij holter-monitoring bradycardie en asystolie gesignaleerd (waaronder één geval van asystolie gedurende 28 seconden) in combinatie met het optreden van syncope. Deze bevindingen duiden erop dat syncope in samenhang met de toediening van dapoxetine een vasovagale etiologie kent. Vasovagale syncope vertegenwoordigt een tijdelijk, vanzelf eindigend bewustzijnsverlies, gevolgd door een spontaan, volledig en doorgaans direct herstel zonder melding van hieraan gerelateerd ernstig letsel. Kenmerkende episoden van syncope zijn kort en duren gewoonlijk niet langer dan 20 seconden. Van de ongewenste voorvallen die overeenkomen met de MedDRA-voorkeurstermen 'syncope' of 'vasovagale syncope' (d.w.z. gevallen van belang) gemeld binnen het klinische ontwikkelingsprogramma voor dapoxetine, droegen 7 proefpersonen een holter-monitor op het moment van de syncope. Ventriculaire tachycardie (VT) of andere ernstige ritmestoornissen werden bij geen van deze 7 proefpersonen tijdens de voorvallen waargenomen.

In totaal werden tijdens de klinische onderzoeken 30 gevallen van syncope (gevallen van belang) waargenomen. De helft hiervan werd als medisch bevestigd aangemerkt (erkende syncope).

Alle gevallen van syncope waargenomen in het klinische fase III-ontwikkelingsprogramma en samengevat in de aanvraag van de handelsvergunning deden zich voor vóór implementatie van maatregelen bedoeld om het optreden van syncope tot een minimum te beperken, waaronder het geven van instructies aan patiënten en de uitsluiting van orthostatische manoeuvres uit de onderzoeksopzetten, wat erop duidt dat syncope zou kunnen worden behandeld door instructie/voorlichting van patiënt en arts. Nadat de sponsor tijdens de twee toentertijd lopende fase III-onderzoeken (R096769-PRE-3001 en R096769-PRE-3003) risicominimaliserende maatregelen had ingesteld, werden in deze onderzoeken verder geen episoden van syncope meer gemeld. Sommige van de vereiste procedures in het klinische ontwikkelingsprogramma van dapoxetine (bijv. venapunctie en orthostatische provocatie) die aan het optreden van syncope kunnen hebben bijgedragen, worden in de standaard klinische praktijk niet verwacht. Ook werd opgemerkt dat in de fase III-onderzoeken een vaste dosis werd gebruikt, waarbij bij proefpersonen die willekeurig werden gerandomiseerd naar behandeling met dapoxetine 60 mg, werd gestart met de 60mg-dosis in plaats van met de 30mg-dosis, die in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) wordt aanbevolen. Daarom kon bij proefpersonen in de fase III-onderzoeken, in tegenstelling tot de fase na goedkeuring waarin alle patiënten de behandeling starten met de 30mg-dosis dapoxetine, niet eerst het effect van de lagere dosis worden vastgesteld, met de optie de dosis alleen tot de hogere waarde op te hogen als de lagere dosis goed werd verdragen. De aanbeveling voor dosistitratie in de SPC is bedoeld om het risico te verlagen voor patiënten die worden blootgesteld aan de 60mg-dosis dapoxetine en zo de kans te verkleinen dat zich bij een patiënt ernstiger ongewenste voorvallen, waaronder syncope, in de standaard klinische praktijk kunnen voordoen.

### Optreden van syncope in de fase na vergunningverlening

Het bewijs inzake het veiligheidsprofiel van Priligy in de klinische praktijk is afkomstig van twee complementaire gegevensbronnen, te weten:

- spontaan gemelde ongewenste voorvallen samengevat in vijf 'Periodic Safety Update Reports' (PSUR's) van 17 december 2008 tot 17 juni 2011 en
- gegevens van een grootschalig post-marketing surveillance-onderzoek naar de veiligheid (R096769-PRE-4001).

In de fase na goedkeuring werden negen gevallen van syncope gemeld. Vier van deze voorvallen deden zich voor met de 30mg-dosis en de overige vijf in samenhang met de 60mg-dosis. Deze zijn alle opgenomen in de vijf bovengenoemde PSUR's. Vijf van deze voorvallen werden medisch

bevestigd en vier bleven onbevestigd. Deze voorvallen waren tijdelijk van aard en verdwenen vanzelf, zonder gemeld accidenteel letsel of langetermijngevolgen. De negen voorvallen deden zich voor binnen de context van een geschatte blootstelling van 1 967 483 tot 3 934 965 behandelingen, die staan voor naar schatting 850 000 patiënten die aan Priligy blootgesteld zijn geweest vanaf het moment dat het middel commercieel beschikbaar kwam tot 17 juni 2011. Sinds februari 2011 zijn er geen gevallen van syncope in samenhang met de toediening van Priligy spontaan gemeld.

In het post-marketing surveillance-onderzoek naar de veiligheid (R096769-PRE-4001) zijn tot de afkapdatum voor gegevens van 30 juni 2011 4 002 patiënten behandeld met Priligy en 1 696 patiënten met een andere vorm van behandeling voor PE (waarvan 669 met orale medicatie); dit vertegenwoordigt gegevens die sinds de goedkeuring door de regelgevende instanties via de gedecentraliseerde procedure in ongeveer 24 maanden zijn verzameld. Gegevens uit dit onderzoek bevestigen dat bij de meeste patiënten de behandeling met dapoxetine met de 30mg-dosis wordt gestart, zoals aanbevolen in de SPC. De ernst van de ongewenste voorvallen is doorgaans gerapporteerd als licht of mogelijk matig, wat voor een beperkt aantal patiënten reden was zich terug te trekken uit het onderzoek.

Zeventien patiënten in het onderzoek hebben een ernstig ongewenst voorval gemeld (11 patiënten die Priligy gebruikten, zes patiënten met geen/een andere behandeling dan Priligy), die alle door de behandelende zorgverlener als 'niet gerelateerd aan de behandeling' werden aangemerkt.

In dit onderzoek zijn bij patiënten aan wie Priligy was voorgeschreven, geen gevallen van 'syncope' of 'vasovagale syncope' gemeld. Syncope is bij één patiënt met geen/een andere behandeling dan Priligy gemeld.

Patiënten aan wie in onderzoek R096769-PRE-4001 Priligy werd voorgeschreven, kregen bij het laatste observationele bezoek een enquête overhandigd om feedback te geven over de begrijpelijkheid en het nut van de patiëntenbrochure en/of de bijsluiter van Priligy. Op grond van tot nu toe verzamelde gegevens bleek uit de antwoorden op de enquêtevragen dat het merendeel (>98 %) van de patiënten die de patiëntenbrochure en/of bijsluiter hadden ontvangen, de inhoud begreep en van mening was dat de informatie over de toediening en veiligheid van Priligy en over PE voldoende was.

Na beoordeling van de hierboven genoemde beschikbare gegevens inzake de veiligheid merkte het CHMP het volgende op:

Na het optreden van zeldzame gevallen van syncope in de vroege fasen van het klinische ontwikkelingsprogramma werd in het fase III-programma holter-monitoring ingevoerd. In totaal werden tijdens de klinische onderzoeken 30 gevallen van syncope (gevallen van belang) waargenomen. De helft hiervan werd als medisch bevestigd aangemerkt (erkende syncope). Hiervan voldeden acht gevallen aan de strikte medische definitie dat er sprake moest zijn van bewustzijnsverlies, waaronder één geval met sinusarrest (met een hieraan gerelateerde periode van asystolie van 28 seconden). Hierbij moet worden opgemerkt dat drie van de zes gevallen van syncope met bewustzijnsverlies met de 60mg-dosis zich voordeden in onderzoek R096769-PRE-3002, waarin bij alle proefpersonen orthostatische manoeuvres werden uitgevoerd en alleen 60 mg

en placebo met elkaar werden vergeleken in een verhouding van 4:1, wat mogelijk vertekening voor de 60mg-dosis introduceert.

Negen spontaan gemelde voorvallen van syncope in de fase na goedkeuring zijn opgenomen in de PSUR's waarin de veiligheid is samengevat van 17 december 2008 tot 17 juni 2011; hiervan waren vijf voorvallen medisch bevestigd en vier voorvallen onbevestigd. Elk van deze voorvallen was tijdelijk van aard en verdween vanzelf, zonder gemeld accidenteel letsel of langetermijnegevolgen. De negen voorvallen deden zich voor binnen de context van een geschatte blootstelling van 1 967 483 tot 3 934 965 behandelingen, bij naar schatting 850 000 patiënten die aan Priligy blootgesteld zijn geweest vanaf het moment dat het middel commercieel beschikbaar kwam tot 17 juni 2011.

Het beschikbare bewijs toont aan dat de risicominimaliserende maatregelen die waren ingesteld, effectief waren wat betreft de aanpak van het optreden van syncope:

- Enkele van de risicominimaliserende maatregelen (bijv. instructies aan de patiënt, uitsluiting van orthostatische manoeuvres) werden al in de loop van het fase III-programma geïntroduceerd, waarna in het klinische programma geen verdere episoden van syncope werden gemeld.
- Tegen een achtergrond van naar schatting 850 000 patiënten die in de fase na het in de handel brengen aan het middel blootgesteld zijn geweest, zijn slechts negen gevallen van syncope spontaan gemeld, waarvan er vijf medisch zijn bevestigd en vier niet. Al deze voorvallen waren van korte duur en verdwenen vanzelf.
- Uit tussentijdse gegevens (4 002 patiënten behandeld met Priligy) uit het observationele postmarketingonderzoek naar de veiligheid (R096769-PRE-4001) blijkt dat:
  - er geen gevallen van syncope zijn gemeld;
  - aan 92 % van de patiënten de behandeling overeenkomstig de SPC werd voorgeschreven, d.w.z. instelling van de behandeling met 30 mg;
  - meer dan 98 % van de patiënten aan wie Priligy was voorgeschreven, vond dat de patiëntenbrochure en de bijsluiter begrijpelijk waren en van mening was dat de informatie over de toediening en veiligheid van Priligy nuttig was.

### ***Algemene discussie en baten/risicobeoordeling***

Ten aanzien van de werkzaamheid concludeerde het CHMP op grond van de beschikbare gegevens dat patiënten die Priligy 30 mg en 60 mg kregen toegediend, een statistisch significante respons vertoonden ten opzichte van patiënten met placebo. Wat betreft de extra voordelen van de 60mg-sterkte lijkt het gemiddelde (of mediane) verschil in IELT tussen de 30mg- en 60mg-dosis marginaal. In de conservatieve analyses van respondenten gebaseerd op gegevens voor IELT evenals op door de patiënt en partner gemelde uitkomstmaten worden echter 5-10 % meer respondenten met 60 mg in vergelijking met 30 mg gevonden.

Wat betreft de veiligheid waren de belangrijkste, in klinische onderzoeken gemelde voorvallen misselijkheid, diarree, duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid en vermoeidheid, die kenmerkend zijn voor de geneesmiddelklasse van de SSRI's. De belangrijkste veiligheidskwestie betrof het optreden van syncope, in het bijzonder met de 60mg-sterkte. Het in eerste instantie waargenomen extreme risico van syncope met 60 mg bleek echter te kunnen worden beperkt met de risicominimaliserende maatregelen die tijdens het fase III-programma werden ingevoerd. Met een aanvulling in de productinformatie kwam men in de initiële gedecentraliseerde procedure tot de conclusie en was men het er over eens dat de baten/risicoverhouding voor de 60mg-dosis positief

was. Deze conclusie is verder bevestigd door het feit dat zich in het postmarketingonderzoek naar de veiligheid geen gevallen van syncope hebben voorgedaan en dat er bij een geschatte blootstelling aan het middel van 850 000 patiënten in de fase na het in de handel brengen sprake was van slechts vijf medisch bevestigde spontane meldingen van syncope, die alle van korte duur waren en vanzelf verdwenen.

Samengevat kan worden gesteld dat bij bepaalde patiënten met een ontoereikende respons op 30 mg een niet onaanzienlijke verbetering met 60 mg kan worden bereikt. Aangetoond is dat het potentieel verhoogde risico van syncope met de ingestelde risicominimaliserende maatregelen kan worden beperkt. Het CHMP concludeerde dan ook dat de baten/risicoverhouding van Priligy 30 mg en 60 mg als positief kan worden beoordeeld.

### ***Redenen voor een positief advies en voor de wijziging van de etikettering en de bijsluiter***

- Het CHMP heeft de kennisgeving van de verwijzing die door Zweden in gang is gezet krachtens artikel 29, lid 4 van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad beoordeeld.
- Het CHMP heeft alle, door de houder van de handelsvergunning overgelegde beschikbare gegevens beoordeeld, in het bijzonder ter ondersteuning van de werkzaamheid van Priligy 60 mg filmomhulde tabletten versus Priligy 30 mg filmomhulde tabletten.
- Het CHMP heeft alle, door de houder van de handelsvergunning overgelegde beschikbare gegevens inzake de veiligheid van Priligy beoordeeld, met name voor de 60 mg filmomhulde tabletten en wat betreft de gemelde gevallen van syncope.
- Het CHMP was van oordeel dat bij sommige patiënten met een ontoereikende respons op de sterkte van 30 mg met de sterkte van 60 mg een niet onaanzienlijke verbetering kan worden bereikt en dat is aangetoond dat het potentieel verhoogde risico van syncope kan worden beperkt met de juiste risicominimaliserende maatregelen.

Daarom was het CHMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Priligy 30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten als positief moet worden beschouwd.

Het CHMP heeft een positief advies uitgebracht waarin het verlenen van de handelsvergunning voor Priligy 30 mg en 60 mg filmomhulde tabletten wordt aanbevolen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken blijft zoals de laatste versie die is overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep. De gewijzigde etikettering en de bijsluiter van de rapporterende lidstaat zijn uiteengezet in bijlage III.