



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 mars 2016

duloxétine

CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante

B/7 (CIP : 34009 370 237 5 7)

B/28 (CIP : 34009 365 864 5 1)

CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante

B/28 (CIP : 34009 365 865 1 2)

Laboratoire LILLY FRANCE

Code ATC	N06AX21 (Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Traitement du trouble dépressif majeur Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique Traitement du trouble anxiété généralisée »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	17/12/2004 (procédure centralisée) Rectificatifs : 02/03/2009 (4.2, 5.1), 25/03/2009 (4.8 et 4.9), 20/11/2009 (4.1, 4.2, 4.4, 5.1), 06/09/2010 (4.6 et 4.8), 27/01/2011 (4.1, 4.4, 4.8, 5.1), 26/07/2011 (4.4, 4.8), 04/07/2013 (4.4, 4.8), 20/10/2014 (4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.1), 27/05/2015 (4.8). cf Annexe PGR européen et national
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	N Système nerveux central N06 Psychoanaleptiques N06A Antidépresseurs N06AX Autres Antidépresseurs N06AX21 Duloxétine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 12/12/2012.

Dans son avis d'inscription du 14 mars 2007, la Commission a considéré que le SMR de CYMBALTA était important dans les indications :

- Épisodes dépressifs majeurs,
- Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques.

Dans son avis d'extension d'indication du 8 juillet 2009, la Commission a considéré que le SMR de CYMBALTA était insuffisant dans le trouble anxiété généralisée : « Le service médical rendu de ces spécialités dans cette indication est insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale compte-tenu des préoccupations en termes de tolérance, notamment d'hépatotoxicité et de risque suicidaire. »

Depuis le 20 novembre 2009, suite au dépôt auprès de l'EMA d'une étude¹ évaluant l'efficacité sur les récurrences dépressives d'un traitement par duloxétine prolongé de 52 semaines chez des patients ayant été traités pour un épisode dépressif majeur. Le libellé de l'indication de CYMBALTA dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) a été modifié comme suit « Traitement du trouble dépressif majeur ». Ces données n'ont pas permis d'accorder au laboratoire l'indication « Prévention des récurrences d'épisodes dépressifs majeurs », comme c'est le cas pour la venlafaxine et la sertraline.

Cependant, la rubrique 4.2 du RCP a été modifiée comme suit (cf tableau des modifications du RCP en annexe) « chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite à long terme du traitement peut être envisagée ». La possibilité de prolonger la durée du traitement, chez certains patients, après rémission de l'épisode dépressif majeur (c.à.d. au-delà des six mois recommandés) n'est pas réservée à la duloxétine mais s'adresse à tout antidépresseur. S'il s'avère utile de prolonger un

¹ Perahia DG, Maina G, Thase ME, Spann ME, Wang F, Walker DJ, Detke MJ. *Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* J Clin Psychiatry 2009; 70:706-16.

traitement antidépresseur, il est en effet cohérent de prescrire l'antidépresseur dont a bénéficié le patient lors du dernier épisode dépressif.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement du trouble dépressif majeur.
Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.
Traitement du trouble anxiété généralisée.

Cymbalta est indiqué chez l'adulte. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

03.3 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« [...]

Suicide

Trouble dépressif majeur et trouble anxiété généralisée :

La dépression est associée à un risque accru d'idées suicidaires, d'auto-agression et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à obtention d'une rémission significative. L'amélioration clinique pouvant ne pas survenir avant plusieurs semaines de traitement, les patients devront être surveillés étroitement jusqu'à obtention de cette amélioration. L'expérience clinique montre que le risque suicidaire peut augmenter en tout début de rétablissement.

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Cymbalta est prescrit peuvent également être associés à un risque accru d'événements de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un trouble dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant de trouble dépressif majeur devront être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients ayant des antécédents d'événements de type suicidaire ou ceux exprimant des idées suicidaires significatives avant de débuter le traitement présentent un risque plus élevé d'idées suicidaires ou de comportements suicidaires, et doivent faire l'objet d'un suivi étroit pendant le traitement. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés versus placebo sur l'utilisation des antidépresseurs dans des troubles psychiatriques a montré une augmentation du risque de comportement de type suicidaire chez les patients de moins de 25 ans traités par antidépresseur par rapport à ceux recevant un placebo.

Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par duloxétine ou peu après son arrêt (voir rubrique 4.8).

Une surveillance étroite des patients et en particulier ceux à haut risque devra accompagner le traitement médicamenteux spécialement au début du traitement et lors de changements de dose. Les patients (et leur entourage) devront être avertis de la nécessité de surveiller une quelconque aggravation clinique, l'apparition d'idées/comportements suicidaires et tout changement anormal du comportement et prendre immédiatement un avis médical si ces symptômes surviennent.

Douleur neuropathique diabétique périphérique :

Comme pour les traitements d'action pharmacologique similaire (antidépresseurs), des cas isolés d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par duloxétine ou peu après son arrêt. Concernant les facteurs de risque suicidaires dans la dépression, voir ci-dessus. Les médecins devront inciter les patients à signaler, à tout moment, toute pensée ou sentiment de détresse.

[...]

Hépatite/augmentation des enzymes hépatiques

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des augmentations sévères des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), des hépatites et des ictères, ont été rapportés avec la duloxétine (voir rubrique 4.8). La plupart d'entre eux sont survenus au cours des premiers mois de traitement.

L'atteinte hépatique était principalement de type cytolytique. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Episode dépressif majeur

Aucune nouvelle étude clinique versus traitement actif n'a été déposée dans l'indication.

La méta-analyse de Cipriani² réalisée en 2012 selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus d'autres antidépresseurs dans le traitement de l'épisode dépressif majeur.

La recherche systématique effectuée à l'aide des bases bibliographiques informatisées MEDLINE (1966 - 2012), EMBASE (1974 - 2012) et de registres d'études (*Cochrane Collaboration Depression, Anxiety & Neurosis Controlled Trials Registers* et *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) jusqu'en 2012 a porté sur les essais cliniques contrôlés, randomisés, réalisés dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur.

Seize études (5 735 patients) contrôlées versus placebo ont été incluses : quinze d'entre elles avaient été réalisées en double-aveugle :

Traitements	Nombre d'études	Nombre de patients
Escitalopram*	3	1120
Fluoxétine*	2	222
Paroxétine*	6	1821
Venlafaxine**	3	823
Desvenlafaxine**	1	474
Quiétapine	1	453

* Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)

** Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Douze de ces études ont été sponsorisées par le laboratoire, 4 par des laboratoires concurrents (pour escitalopram, desvenlafaxine, quiétapine).

Les résultats sont exprimés pour les variables binaires Réponse et Rémission.

² Cipriani A *et al.* Duloxétine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 10.

La réponse au traitement était définie par la réduction du score HAMD³ ou MADRS⁴ par rapport à la valeur initiale supérieure à 50% ou un score CGI-I⁵ égal à 1 ou 2.

Non réponse au traitement entre 6 et 12 semaines

Traitements	Odds ratio	IC 95%
Duloxétine versus ISRS*		
escitalopram	1,31	0,87 ; 1,97
fluoxétine	0,81	0,46 ; 1,44
paroxétine	1,12	0,88 ; 1,43
Duloxétine versus IRSNA		
venlafaxine	1,18	0,82 ; 1,68

La rémission était définie par un score HAMD₁₇ ≤ 7, un score HAMD ≤ 8, un score MADRS ≤ 11 ou un score CGI-S⁶ égal à 1 ou 2.

Absence de rémission entre 6 et 12 semaines

Traitements	Odds ratio	IC 95%
Duloxétine versus ISRS		
escitalopram	1,11	0,76 ; 1,62
fluoxétine	0,64	0,35 ; 1,17
paroxétine	1,02	0,84 ; 1,25
Duloxétine versus IRSNA		
venlafaxine	1,13	0,83 ; 1,53

Les résultats de tolérance sont exprimés en odds ratio pour les arrêts prématurés de traitement.

Arrêts prématurés du traitement

Traitements	Odds ratio	IC 95%
Duloxétine versus ISRS		
escitalopram	1,62	1,01 ; 2,62
fluoxétine	0,81	0,45 ; 1,46
paroxétine	1,03	0,81 ; 1,30
Duloxétine versus IRSNA		
venlafaxine	1,56	1,14 ; 2,15

³ HAMD₁₇ (Hamilton Rating Scale for Depression) - Echelle de sévérité de la dépression à 17 items (score 0 à 53).

⁴ MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) - Echelle de sévérité de la dépression à 10 items cotés de 0 à 6 (score maximal = 60).

⁵ CGI-I (Impression Clinique Globale-Amélioration) - score de 1 à 7.

⁶ CGI-S (Impression Clinique Globale-Sévérité) - score de 1 à 7.

Arrêts prématurés du traitement pour événements indésirables

Traitements	Odds ratio	IC 95%
Duloxétine versus ISRS		
escitalopram	2,31	1,15 ; 4,65
fluoxétine	3,56	0,42 ; 30,16
paroxétine	1,19	0,80 ; 1,75
Duloxétine versus IRSNA		
venlafaxine	1,93	1,23 ; 3,01

Arrêts prématurés du traitement pour efficacité insuffisante (ou absente)

Traitements	Odds ratio	IC 95%
Duloxétine versus ISRS		
escitalopram	1,05	0,24 ; 4,69
fluoxétine	0,29	0,05 ; 1,85
paroxétine	0,96	0,50 ; 1,83
Duloxétine versus IRSNA		
venlafaxine	0,78	0,21 ; 2,80

Les résultats suggèrent que la duloxétine ne diffère pas des autres antidépresseurs inclus dans la méta-analyse en termes d'efficacité mais qu'il existe une différence versus escitalopram et venlafaxine en termes de tolérance (appréciée sur les arrêts prématurés de traitement). Les auteurs mentionnent la difficulté à évaluer la qualité de certaines des études incluses dans l'analyse, les biais potentiels de la revue et le faible nombre d'études impliquées dans certaines des comparaisons effectuées.

L'interprétation des données de cette méta-analyse est concordante avec les résultats de trois méta-analyses^{7,8,9} plus anciennes ayant comparé la duloxétine versus ISRS et/ou versus venlafaxine qui ne différencient pas ces produits entre eux en termes d'efficacité.

4.1.2 Douleurs neuropathiques

Deux méta-analyses ont évalué l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus placebo.

La méta-analyse de Lunn¹⁰ réalisée en 2009 selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique ou autre type de douleurs chroniques. Seules six études (2 220 patients) ont été incluses dans cette méta-analyse dont trois études réalisées dans la neuropathie diabétique (1 102 patients) et trois études réalisées dans la fibromyalgie (indication hors AMM en France).

Dans la neuropathie diabétique, le risque relatif versus placebo correspondant à 50% d'amélioration de la douleur sur l'échelle de Likert (11 points) à 12 semaines de traitement a été de -1,04 (IC_{95%} [-1,37;-0,71]) à la dose de 60 mg et de -1,16 (IC_{95%} [-1,49;-0,83]) à la dose de 120 mg.

⁷ Girardi P, Pompili M, Innamorati M, Mancini M, Serafini G, Mazzarini L, Del Casale A, Tatarelli R, Baldessarini R.J. Duloxetine in acute major depression: Review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. *Hum. Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 177-90.

⁸ Gartlehner G, Thaler K, Hansen RA, Gaynes BN. The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug Safety* 2009; 32:1159-73.

⁹ Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis J, Kaiser T, Becker T, Weinmann S. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123: 247-65.

¹⁰ Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews* 2009; CD007115.

La méta-analyse de Quilici¹¹ réalisée en 2005 selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus prégabaline et gabapentine dans le traitement de la neuropathie diabétique. Onze études ont été retenues : 3 études duloxétine versus placebo (679 patients sous duloxétine), 6 études prégabaline versus placebo, 2 études gabapentine versus placebo.

Le critère principal d'efficacité était la variation, par rapport à l'état initial, de la moyenne hebdomadaire des scores moyens de douleur sur 24h rapportés par le patient à l'aide de l'échelle de Likert¹² après 12 semaines de traitement.

Le risque relatif duloxétine versus prégabaline sur ce critère a été de -0,248 (IC_{95%} [-0,667;-0,162]) en faveur de la duloxétine. Il n'existe pas de différence entre les deux traitements sur le pourcentage de patients répondeurs (au moins 50% de diminution du score douleur par rapport à l'état initial). Le risque relatif est en faveur de la prégabaline sur le critère Impression Global d'Amélioration mesuré à l'aide d'une échelle ordinal à 7 points (0,542 IC_{95%} [0,016;1,060]).

Aucune différence n'a été observée entre duloxétine et gabapentine.

L'étude COMBO-DN¹³ (« COmbination versus Monotherapy of pregaBalin and duloxetine in Diabetic Neuropathy Study ») a évalué l'efficacité à 8 semaines d'un traitement par duloxétine 120 mg/j ou prégabaline 600 mg/j versus l'association duloxétine 60 mg/j et prégabaline 300 mg/j chez des patients ayant une neuropathie diabétique, non-répondeurs (amélioration de la douleur < 30%) à une monothérapie par duloxétine 60 mg/j ou prégabaline 300 mg/j pendant 8 semaines. L'étude n'a pas montré de supériorité de l'association.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR 14 couvrant la période du 3 août 2011 au 3 août 2014). On estime à environ 31 022 000 le nombre de patients exposés à la duloxétine (31 022 000 CYMBALTA, 310 000 YENTREVE) au cours de cette période. Dans les précédents rapports périodiques de tolérance, les troubles hépatiques (cytolyse) et psychiatriques (risque suicidaire) avaient été plus particulièrement identifiés.

► Au cours des 10 années de commercialisation (3 août 2004 - 3 août 2014), le nombre de patients exposés à la duloxétine à travers le monde, quelle que soit son indication, est estimé à 73 938 000 patients : 72 811 000 patients ont reçu Cymbalta (30% en Europe, 56% aux Etats-Unis), 1 127 000 patients ont reçu Yentreve, ce qui correspond à un nombre cumulé de 27 473 000 patient-années (27 138 000 et 335 000 patient-années pour Cymbalta et Yentreve, respectivement).

Cet antidépresseur expose aux effets indésirables des inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et à des troubles cardiaques liés à son activité noradrénergique (HTA, tachycardies, troubles du rythme). Le risque d'hépatite est peu fréquent ($\geq 1/1000$). Des atteintes cutanées graves et des comportements suicidaires ont été rapportés ($\geq 1/10 000$).

Le PRAC 2014¹⁴ rappelle :

- les risques identifiés importants : risque hépatique, suicidalité, hyperglycémie, syndrome de Steven-Johnson, hémorragies gastro-intestinales ;
- les risques potentiels : événements cardio-vasculaires y compris en cas d'utilisation concomitante d'AINS (incluant infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque et accident vasculaire cérébral) hémorragies gastro-intestinales en cas d'association aux AINS, insuffisance rénale ;

¹¹ Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, Garcia-Cebrian A, Monz B. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. BMC Neurology 2009;9:6.

¹² Echelle de douleur à 11 points (score 0 à 10)

¹³ Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, Cruccu G, Skljarevski V, Freynhagen R. Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013 ;154:2616-25.

¹⁴ EMA/753230/2014 - CHMP 23 octobre 2014 - Duloxétine Lilly - Assessment for an initial marketing authorization Application.

- les informations manquantes : caractérisation de la tolérance/tolérabilité en pédiatrie, données prospectives chez la femme enceinte, tolérance chez le sujet âgé ≥ 75 ans et utilisation concomitante d'AINS.

► Dans le cadre du Plan de Gestion des Risques européen de la duloxétine (22 janvier 2007) plusieurs rapports d'études pharmaco-épidémiologiques ont été fournis.

Une étude de cohorte rétrospective (F1J-MC-B021)^{15,16} a été réalisée à partir de la base de données d'un programme d'assurance-maladie américain.

L'objectif principal de l'étude était d'estimer l'incidence des événements hépatiques et cardiovasculaire cliniquement pertinents (nombre de cas confirmés/patients-années de suivi) chez des patients dépressifs adultes traités par duloxétine versus des patients dépressifs traités par venlafaxine, ISRS, tricycliques ou néfazodone et des patients dépressifs non traités.

Du 1^{er} octobre 2004 au 1^{er} août 2006, parmi 1 055 565 patients inclus dans la base de données, 433 498 ayant un diagnostic de dépression étaient éligibles ; chez ces patients, au moins un des traitements suivants avait été instauré : duloxétine (n=21 457), venlafaxine (n=27 443), ISRS (n=137 477), néfazodone (n=325), tricyclique (n=6919) ; 239 877 patients n'étaient pas traités par un antidépresseur depuis au moins 12 mois.

Une cohorte était issue d'un échantillon de 310 206 sujets non dépressifs appariés sur l'âge, le sexe et la date de recrutement de la cohorte duloxétine, dans un ratio de 15/1.

Parmi les patients éligibles de la cohorte duloxétine (21 457), le nombre de patients appariés sur le score de propension (ratio 1:1) a été de : 14 883 (69,4%) pour le groupe venlafaxine, 11 843 (55,2%) pour le groupe ISRS ; 325 (1,5%) pour le groupe néfazodone, 6 302 (29,4%) pour le groupe tricycliques et 4 467 (20,8%) pour le groupe non traité.

L'analyse ajustée des incidences des événements hépatiques (51 événements/45 patients) montre un risque plus élevé dans la cohorte duloxétine comparé à la cohorte venlafaxine (14 cas, IR 0,98/1000 patients-années (IC_{95%} [0,57;1,56]), versus 5 cas, IR 0,43/1000 patients-années (IC_{95%} [0,14;1]) ; IRR= 0,34 (IC_{95%} [0,12-0,95]), Cette différence est non significative pour les autres comparaisons :

- tricycliques versus duloxétine : IRR= 0,56 (IC_{95%} [0,18;1,71])

- ISRS versus duloxétine : IRR=1,08 (IC_{95%} [0,46;2,57])

- non traités versus duloxétine : IRR= 0,64 (IC_{95%} [0,15;2,67])

Le risque de décès reliés aux conditions hépatiques est de 0,06/1000 patient-années (IC_{95%} [0,00;0,32]).

Les données ne montrent pas d'augmentation du risque d'événement cardio-vasculaire avec la duloxétine, par rapport aux autres cohortes traitées et à la cohorte non traitée.

Une extension de cette étude (F1J-MC-B037)¹⁷ a été mise en place afin d'évaluer l'association entre la prise de duloxétine et la survenue d'événements hépatiques cliniquement pertinents.

Entre le 1^{er} août 2004 et le 30 septembre 2010, 30 844 patients du groupe duloxétine, 29 243 du groupe venlafaxine, 166 236 du groupe ISRS et 311 338 patients non traités ont été suivis sur la survenue d'événements hépatiques Parmi ces patients, 21 000 recevant de la venlafaxine, 28 479 un ISRS et 22 714 patients non traités ont été appariés sur des scores de propension à un nombre égal de patients du groupe duloxétine.

Aucun décès relié à un événement hépatique et aucune insuffisance hépatique n'a été observé dans les cohortes étudiées. Concernant les autres atteintes hépatiques, 8 événements ont été confirmés (5 duloxétine, 0 venlafaxine, 0 ISRS, 3 non traités).

¹⁵ Rapport final de l'étude Eli Lilly juin 2008

¹⁶ Xue F, Strombom I, Turnbull B, Zhu S, Seeger JD. Duloxetine for depression and the incidence of hepatic events in adults. J Clin Psychopharmacol. 2011;31:517-522.

¹⁷ Rapport final de l'étude Eli Lilly - Avril 2013

Parmi les patients appariés, les taux d'incidence d'événements hépatiques survenus au cours du traitement ou dans les 15 jours qui suivent l'arrêt du traitement ont été, selon les traitements, de :

- duloxétine 0,7/1000 patient-années (IC_{95%} [0,2;1,5]) versus venlafaxine 0,0/1000 patient-années (IC_{95%} [0,0;0,3])
- duloxétine 0,4/1000 patient-années (IC_{95%} [0,1;1,0]) versus ISRS 0,0/1 000 patient-années (IC_{95%} [0,0;0,3])

Les taux d'incidence ont été similaires entre les patients duloxétine et la cohorte appariée des non traités : duloxétine 0,5/1000 patient-années (IC_{95%} [0,1;1,3]) versus non traités 0,5/1000 patient-années (IC_{95%} [0,1;1,5]).

Il n'y a pas de différence statistiquement significative pour le risque d'atteintes hépatiques chez les patients sous duloxétine par rapport aux patients sous venlafaxine ou ISRS. Les incidences observées sous duloxétine et dans la cohorte des patients non traités ont été comparables.

Une étude de cohorte prospective¹⁸ des prescriptions de duloxétine (CYMBALTA ou YENTREVE) a été réalisée auprès de médecins généralistes au Royaume-Uni.

Un total de 181 485 prescriptions de duloxétine, réalisées entre septembre 2004 et novembre 2007, ont été identifiées par le « NHS Prescription Services ». Au total, 67 817 patients ont reçu une prescription de duloxétine par 17 649 médecins généralistes. Sur les 45 183 formulaires adressés aux médecins, 22 339 (49,4%) questionnaires ont été retournés. Au total, 19 485 patients, d'âge moyen 51 ans, ont été inclus afin d'estimer l'incidence des cas d'hépatotoxicité, de syndromes de Stevens-Johnson, de suicides et d'accidents cardiovasculaires dans les 6 mois suivant la prescription de duloxétine. Trente-neuf tests de la fonction hépatique anormaux ont été rapportés sous duloxétine (0,2%) ; 26 tests ont été suivis. 644 événements cardio-vasculaires ont été observés au cours du traitement par duloxétine (386 dans la cohorte psychiatrie et 231 dans la cohorte urologie) dont 77 cas d'hypertension artérielle et 9 cas d'arythmie, dont un relié au traitement par le médecin prescripteur.

Au total, 814 patients (4,2%) ont rapporté des idées suicidaires au cours du traitement par duloxétine ; 779 de ces patients avaient une prescription pour une indication psychiatrique. Une tentative de suicide a été rapportée chez 356 patients (1,8%) ; 345 de ces patients avaient une prescription pour une indication psychiatrique.

Les patients avec antécédent de comportement suicidaire avaient été inclus dans l'étude.

Parmi les raisons d'arrêt de traitement, 20 cas d'idées suicidaires, 4 tentatives de suicide et une menace de suicide ont été rapportés dans l'étude.

Deux études de cohortes ont été réalisées rétrospectivement afin d'évaluer le risque de survenue d'événements de type suicidaire associé à la duloxétine.

L'étude rétrospective F1J-MC-B027¹⁹ a été réalisée à partir des données de la base de données américaine de remboursements (PharMetrics Patient Centric Database) d'une cohorte « Prevalent depression » de 10 532 patients et d'une cohorte « Incident Depression » (excluant un épisode dépressif, la prise d'un antidépresseur ou une psychothérapie dans les 12 mois précédant l'inclusion dans l'étude) de 3 009 patients. L'objectif de l'étude était de déterminer l'incidence des tentatives de suicide ayant conduit à une consultation ou une hospitalisation parmi 7 cohortes « Prevalent depression » appariées de patients traités pour dépression par duloxétine (n=10 557), par un des trois antidépresseurs ou classe d'antidépresseur (venlafaxine n=22 424, ISRS n=31 263 ou tricycliques n=5 365), par plusieurs antidépresseurs de manière concomitante ou successive (n=31 295), de patients n'ayant pas de traitement pharmacologique (n=3 260) et d'un échantillon de la population générale (n=95 326).

L'analyse des données avec appariement sur score de propension et régression aléatoire proportionnelle de Cox n'a pas montré d'augmentation du risque de tentative de suicide avec la duloxétine versus autre antidépresseur.

Les taux de tentative de suicide au cours du suivi dans la cohorte « Prevalent depression » (n=104 140) ont été presque identiques pour duloxétine (20,28/100 000 mois d'exposition),

¹⁸ Rapport Prescription-Event Monitoring - Septembre 2010, fourni par le laboratoire

¹⁹ Rapport final d'étude Eli Lilly - Mars 2009

venlafaxine (15,49) et ISRS (18,96). Ce taux était inférieur dans le groupe tricycliques (10,32/100 000) et supérieur dans le groupe « plusieurs antidépresseurs » (62,48/100 000).

Groupe	Hazard ratio*	IC 95%
Duloxétine versus		
venlafaxine	0,90	[0,51 ; 1,57]
ISRS	0,95	[0,56 ; 1,62]
tricycliques	0,56	[0,22 ; 1,41]

*modèle ajusté

Les taux de tentative de suicide au cours du suivi dans la cohorte « Incident Depression » (n=367 314), ont été presque identiques pour venlafaxine (24,60/100 000 mois d'exposition) et ISRS (24,68). Ces taux sont inférieurs dans les groupes duloxétine (13,96/100,000) et tricycliques (17,99) et supérieurs dans le groupe « plusieurs antidépresseurs » (76,40/100 000).

Groupe	Hazard ratio*	IC 95%
Duloxétine versus		
venlafaxine	1,85	[0,52 ; 6,62]
ISRS	1,72	[0,50 ; 5,95]
Tricycliques	0,90	[0,09 ; 8,62]

*modèle ajusté

L'étude F1J-MC-B035²⁰ est un suivi des prescriptions de duloxétine auprès d'un panel de médecins généralistes au Royaume-Uni (General Practice Research Database) chez 11 990 patients présentant une incontinence urinaire d'effort (indication non disponible en France) dont 2 398 exposées à la duloxétine et 9 592 non exposées.

Vingt-deux cas de tentative de suicide (0,18%), dont 8 exposés à la duloxétine, ont été rapportés ; 50 patients ont rapporté des idées suicidaires (0,42%) dont 18 patients sous duloxétine. Aucun cas de suicide n'a été rapporté ; il n'a pas été observé d'association statistiquement significative entre exposition à la duloxétine et survenue d'événements de type suicidaire.

Ces deux études n'ont pas mis en évidence de risque majoré avec la duloxétine par rapport aux autres antidépresseurs.

L'étude F1J-MC-B044²¹ a été réalisée à partir d'une base de données américaine de remboursements de soins. L'objectif de ce suivi prospectif longitudinal était de documenter les risques d'atteintes hépatiques (insuffisance hépatique aiguë et atteinte hépatique), de saignements gastro-intestinaux, d'événements cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires (infarctus aigu du myocarde, insuffisance cardiaque, accident ischémique transitoire et accident vasculaire cérébral), de fractures et de consommation abusive chez des patients ayant des douleurs chroniques traitées par duloxétine et/ou antalgiques (paracétamol, aspirine, AINS, opioïdes). Les patients avaient un diagnostic de trouble dépressif majeur, trouble anxiété généralisée, douleur neuropathique diabétique périphérique ou douleurs musculo-squelettiques chroniques.

Au total, 1 215 105 patients traités par une monothérapie duloxétine ou antalgique ou une bithérapie duloxétine/AINS ont été inclus dans l'analyse entre le 1er janvier 2004 et le 30 juin 2010.

L'analyse semestrielle des données était ajustée sur les différences de caractéristiques initiales entre les groupes traités (âge, sexe, indice de comorbidité, antécédents médicaux).

Cette surveillance active du médicament n'a détecté aucun nouveau signal. Mais l'analyse de données de suivi à partir d'une base de remboursements est sujette à de nombreuses limitations et doit être interprétée avec prudence, notamment du fait de potentiels facteurs de confusion qui n'auraient pas été pris en compte.

²⁰ Update report Eli Lilly - 2010

²¹ Working document Eli Lilly - non daté

L'étude de suivi DUROSA (F1J-SB-B007, février 2005 - juillet 2008) de patients traités en Allemagne par duloxétine pour une incontinence urinaire d'effort ne sera pas décrite, CYMBALTA n'étant pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables dans cette indication.

Un registre de suivi des grossesses exposées a été mis en place aux Etats-Unis (début des inclusions 31 juillet 2009). Un rapport final est prévu pour fin 2016.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. Annexe).

► L'analyse des données déposées (issues de la notification spontanée et d'études pharmaco-épidémiologiques) et des bases de données bibliographiques LiverTox et Hépatotox ne met pas en évidence de sur-risque hépatique ou de suicidalité avec la duloxétine. Ces deux risques majeurs identifiés apparaissent comparables à ceux observés avec les antidépresseurs de même classe pharmacologique ou de classe voisine.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), CYMBALTA a fait l'objet de 1 443 879 prescriptions. CYMBALTA est majoritairement prescrit dans l'épisode dépressif (40% des prescriptions), le trouble anxieux et dépressif mixte (9%) et le trouble dépressif récurrent (9%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épisode dépressif majeur²² et la douleur neuropathique diabétique périphérique²³ et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Plusieurs méta-analyses^{24,25,26,27,28,29} ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'antidépresseurs ont été réalisées depuis la commercialisation de CYMBALTA.

Cipriani³⁰ publie en 2009 les résultats d'une méta-analyse en réseau évaluant l'efficacité et la tolérance à 8 semaines de 12 antidépresseurs. En termes de réponse au traitement, mirtazapine, escitalopram, venlafaxine et sertraline ont été supérieurs à duloxétine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et réboxétine. L'analyse des arrêts de traitement suggère que les traitements par escitalopram, sertraline, citalopram, et bupropion sont mieux tolérés que les autres antidépresseurs étudiés. Les différences absolues observées sur les critères d'efficacité et d'acceptabilité choisis sont faibles.

²² NICE Clinical Guideline 90: Depression in adults (update), Full Guideline. 2010. www.nice.org.uk.

²³ Recommandations pour la pratique clinique de la SFETD. Les douleurs neuropathiques chroniques. Diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Janvier 2010;124:16-31.

²⁴ Cipriani A, Furukawa TA, Geddes JR, Malvini L, Signoretti A, McGuire H, et al. MANGA Study Group. Does randomized evidence support sertraline as first-line antidepressant for adults with acute major depression? A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1732-42.

²⁵ Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A, Akechi T, Cipriani A, Barbui C, et al. Meta-Analysis of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *J Psychopharmacol* 2009; 23:539-50.

²⁶ Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, et al. Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2008; 69:1404-15.

²⁷ Weinmann S, Becker T, Koesters M. Re-evaluation of the efficacy and tolerability of venlafaxine vs SSRI: meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2008;196:511-20.

²⁸ Eckert L, Falissard B. Using meta-regression in performing indirect-comparisons: comparing escitalopram with venlafaxine XR. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2313-21.

²⁹ Eckert L, Lançon C. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry* 2006;6:30.

³⁰ Cipriani A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatment meta-analysis. *The Lancet* 2009;373:746-58.

Cette méta-analyse en réseau est sujette à de sérieuses critiques méthodologiques qui peuvent fortement affecter les résultats de l'analyse et les conclusions des auteurs, concernant notamment l'exclusion des études contrôlées versus placebo de la méta-analyse et le choix du critère d'efficacité, évalué à 8 semaines de traitement.

Gartlehner^{31,32} en 2008 et 2011 a analysé l'efficacité et la tolérance de 12 antidépresseurs (bupropion, citalopram, desvenlafaxine, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, nefazodone, paroxétine, sertraline, trazodone et venlafaxine) dans le traitement de l'épisode dépressif majeur.

Selon ces auteurs, devant l'absence de différence notable d'efficacité entre les antidépresseurs, les données actuelles ne permettent pas de recommander un antidépresseur plutôt qu'un autre.

En 2010, le NICE a revu l'efficacité et la tolérance relative des antidépresseurs dans le cadre de la mise à jour du guide de recommandations sur la dépression. Les auteurs concluent que les antidépresseurs ont globalement une efficacité similaire et que le choix de l'antidépresseur devrait reposer principalement sur le profil d'effets indésirables, la préférence des patients, l'historique du traitement, le risque de symptômes de sevrage et la toxicité en cas de surdosage.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 8 juillet 2009, la place de CYMBALTA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de l'avis du 14 mars 2007 n'a pas à être modifié.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Trouble dépressif majeur

► L'épisode dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

► Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique de l'épisode dépressif majeur.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

► Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par CYMBALTA dans le traitement de l'épisode dépressif majeur reste important.

5.1.2 Douleurs neuropathiques diabétiques

► Parmi les troubles sensitifs des neuropathies diabétiques, les douleurs sont la plus fréquente des manifestations neurologiques. Ces douleurs peuvent être diffuses, d'allure musculaire, d'allure névralgique survenant par paroxysmes, ou causalgiques. Elles peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

► Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques.

³¹ Gartlehner G et al. Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression: An Update of the 2007 Comparative Effectiveness Review. Agency for Healthcare Research and Quality. 2011. www.effectivehealthcare.ahrq.gov

³² Gartlehner G et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:772-85.

- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après 12 semaines de traitement est modéré.
- ▮ Des alternatives médicamenteuses existent.

Le service médical rendu par CYMBALTA dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques reste important.

5.1.3 Trouble anxiété généralisée

- ▮ Le trouble anxiété généralisée se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- ▮ Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modéré.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Le service médical rendu de ces spécialités dans cette indication est modéré.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le trouble dépressif majeur et les douleurs neuropathiques diabétiques.

La Commission émet un avis favorable à l'inscription dans l'indication « Trouble anxiété généralisée » des spécialités CYMBALTA 30 mg (B/7, B/28) et CYMBALTA 60 mg (B/28) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités et de la présentation CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante, conditionnée en boîte de 100 sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

La Commission recommande, pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

▮ Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques des spécialités CYMBALTA inscrits sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

ANNEXE

RCP 20/11/2009

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement **des troubles épisodiques** dépressifs majeurs (*c'est-à-dire caractérisés*).

Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte.

Traitement du trouble anxieux généralisé.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes :

Épisodes Trouble dépressifs majeurs : [...]

La réponse thérapeutique apparaît généralement après 2-4 semaines de traitement.

Après obtention de l'effet thérapeutique attendu, il est recommandé de poursuivre le traitement plusieurs mois afin de prévenir les rechutes. **Chez les patients répondant à la duloxétine, et présentant des antécédents d'épisodes dépressifs majeurs répétés, la poursuite à long terme du traitement peut être envisagée, à une posologie de 60 à 120 mg/jour.**

Trouble anxieux généralisé : [...]

Chez les patients présentant un **épisode trouble** dépressif majeur associé, la posologie initiale comme d'entretien est de 60 mg une fois par jour (veuillez également lire les recommandations de posologie ci-dessus).

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec Cymbalta à la posologie de 120 mg par jour pour **les épisodes trouble** dépressifs majeurs, du fait de données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Suicide

Épisodes Trouble dépressifs majeurs et trouble anxieux généralisé : [...]

Les autres troubles psychiatriques dans lesquels Cymbalta est prescrit peuvent également être associés à un risque accru d'événements de type suicidaire. De plus, ces troubles peuvent être associés à un **épisode trouble** dépressif majeur. Les mêmes précautions d'emploi que celles mentionnées pour les patients souffrant de **épisodes trouble** dépressifs majeurs devront être appliquées aux patients présentant d'autres troubles psychiatriques.

Sujets âgés

Les données sur l'utilisation de Cymbalta à la posologie de 120 mg par jour chez les patients âgés présentant un **épisode trouble** dépressif majeur sont limitées. Par conséquent, la prudence est recommandée chez le sujet âgé traité à la posologie maximale (voir rubriques 4.2 et 5.2). Les données sur l'utilisation de Cymbalta chez les patients âgés présentant un trouble anxieux généralisé sont limitées.

Médicaments contenant de la duloxétine

La duloxétine est disponible sous des noms de marque différents dans plusieurs indications (traitement de la douleur neuropathique diabétique, **épisodes trouble** dépressifs majeurs, trouble anxieux généralisé ainsi qu'incontinence urinaire d'effort). L'association de ces médicaments chez un même patient doit être évitée.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Épisodes Trouble dépressifs majeurs :

Cymbalta a fait l'objet d'un programme clinique incluant 3158 patients (soit une exposition de 1285 patients-années) présentant un **épisode trouble** dépressif majeur (critères DSM-IV). L'efficacité de Cymbalta à la posologie recommandée de 60 mg, une fois par jour, a été démontrée dans les trois études à court terme, randomisées, contrôlées en double insu versus placebo, utilisant des doses fixes de duloxétine chez des patients adultes non hospitalisés présentant un **épisode trouble** dépressif majeur. D'une façon générale, l'efficacité de Cymbalta a été démontrée à des doses journalières comprises entre 60 et 120 mg dans cinq des sept études cliniques à dose fixe, randomisées, en double insu, contrôlées versus placebo, conduites chez des patients adultes non hospitalisés présentant un **épisode trouble** dépressif majeur.

Au cours d'un traitement de 52 semaines contrôlé en double insu versus placebo, les patients présentant un trouble dépressif majeur récidivant et traités par duloxétine avaient une période asymptomatique significativement plus longue ($p < 0,001$) comparé aux patients recevant un placebo. Tous les patients avaient précédemment répondu à la duloxétine au cours d'un traitement en ouvert avec la duloxétine (28 à 34 semaines) à une dose de 60 à 120 mg/jour. Durant la phase de traitement de 52 semaines contrôlée en double insu versus placebo, 14,4 % des patients traités par duloxétine et 33,1 % des patients recevant un placebo ont présenté une réapparition de leurs symptômes dépressifs ($p < 0,001$).

Douleur neuropathique diabétique périphérique : [...]

Les patients répondant aux critères de diagnostic de **épisode trouble** dépressif majeur ont été exclus de ces essais. Le critère d'évaluation principal était la moyenne hebdomadaire des scores moyens de douleur sur 24 heures. La douleur était recueillie quotidiennement par les patients dans des carnets sur une échelle de Likert à 11 points.

RCP 06/09/2010

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la duloxétine chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction pour des taux d'exposition systémiques (Aires Sous la Courbe) de duloxétine inférieurs à l'exposition maximale en clinique (voir rubrique 5.3).

Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu.

Des données épidémiologiques ont suggéré que l'utilisation des ISRS au cours de la grossesse, en particulier en fin de grossesse, pouvait augmenter le risque d'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né (HPPN). Bien qu'aucune étude n'ait exploré l'association entre HPPN et un traitement par IRSNA, ce risque potentiel ne peut être exclu avec la duloxétine, étant donné le mécanisme d'action associé (inhibition de la recapture de la sérotonine).

Comme pour d'autres médicaments sérotoninergiques, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez le nouveau-né dont la mère a été traitée par la duloxétine en fin de grossesse. Les symptômes de sevrage observés avec la duloxétine peuvent inclure hypotonie, tremblements, nervosité, difficulté à s'alimenter, détresse respiratoire et convulsions. La majorité des cas sont survenus soit à la naissance soit dans les jours suivant la naissance.

4.8 Effets indésirables

Ajout dans le « Tableau 1 : Evénements indésirables » (avec une fréquence rare) de :

Galactorrhée

Hyperprolactinémie

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du trouble dépressif majeur.
 Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique **chez l'adulte**.
 Traitement du trouble anxiété généralisée.
 Cymbalta est indiqué chez l'adulte.
 Pour plus d'information voir rubrique 5.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyponatrémie

Des ~~rares~~ cas d'hyponatrémie ont été rapportés lors de l'administration de Cymbalta, dont des cas avec une natrémie inférieure à 110 mmol/l ~~ont été rapportés, surtout chez le sujet âgé, lors de l'administration de Cymbalta~~. L'hyponatrémie peut être due à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH). La majorité des cas d'hyponatrémie concernait des patients âgés, notamment lorsqu'elle était associée à des antécédents récents, ou à un état prédisposant à un trouble de l'équilibre hydro-électrolytique. La prudence est de mise chez les patients ayant un risque augmenté d'hyponatrémie, comme les patients âgés, cirrhotiques, déshydratés ou traités par diurétiques. ~~L'hyponatrémie peut être due à un syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).~~

4.8 Effets indésirables

~~Le tableau 1 présente les événements indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 6 828 patients, 4 199 sous duloxétine et 2 629 sous placebo) conduites dans la dépression, le trouble anxiété généralisée et la douleur neuropathique diabétique.~~

a. Résumé du profil de sécurité

Les ~~événements~~ effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par Cymbalta ont été : nausées, céphalées, sècheresse de la bouche, somnolence et sensations vertigineuses.

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 6 828 patients, 4 199 sous duloxétine et 2 629 sous placebo) conduites dans la dépression, le trouble anxiété généralisée et la douleur neuropathique diabétique.

Tableau 1 : ~~Evénements~~ Effets indésirables

Estimation de fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), ~~fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).~~

Tableau 1

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>					
	Baisse de l'appétit	Hyperglycémie (rapportée particulièrement chez les patients diabétiques)	Déshydratation Hyponatrémie SIADH ⁶		SIADH
<i>Affections psychiatriques</i>					

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
	Insomnie Agitation Baisse de la libido Anxiété Orgasmes anormaux Rêves anormaux	Idées suicidaires ^{5,7} Troubles du sommeil Bruxisme Désorientation Apathie	Comportements suicidaires ^{5,7} Manie Hallucinations Agressivité et colère ⁴		Idées suicidaires ⁵ Comportements suicidaires ⁵
<i>Affections du système nerveux</i>					
Céphalées (14,3 %) Somnolence (10,7 %) Sensations vertigineuses (10,2 %)	Tremblements Paresthésies	Myoclonies Akathisie ⁷ Nervosité Trouble de l'attention Léthargie Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Sommeil de mauvaise qualité	Syndrome sérotoninergique ⁶ Convulsions ¹ Agitation psychomotrice ⁶ Symptômes extrapyramidaux ⁶		Syndrome sérotoninergique Symptômes extrapyramidaux Akathisie Agitation psychomotrice
<i>Affections vasculaires</i>					
	Bouffées de chaleur	Hypertension ^{3,7} Augmentation de la pression artérielle ³ Froideur des extrémités Hypotension orthostatique ² Syncope ²	Crise hypertensive ^{3,6}		Hypertension Crise hypertensive
<i>Affections gastro-intestinales</i>					
Nausées (24,3 %) Sécheresse de la bouche (12,8 %)	Constipation Diarrhée Vomissements Dyspepsie Flatulence	Hémorragie gastro-intestinale ⁷ Gastro-entérite Eructation Gastrite	Stomatite Halitose Emission de sang dans les selles		Hémorragie gastro-intestinale ⁷
<i>Affections hépato-biliaires</i>					
		Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) Hépatite ³ Atteinte hépatique aiguë	Insuffisance hépatique ⁶ Ictère ⁶		Insuffisance hépatique Ictère
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					
	Hypersudation Eruption cutanée	Sueurs nocturnes Urticaire Dermatite de contact Sueurs froides Réactions de photosensibilité Augmentation de la tendance aux ecchymoses	Syndrome de Stevens-Johnson ⁶ Œdème de Quincke ⁶		Syndrome de Stevens-Johnson Œdème de Quincke
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>					

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
	Fatigue Douleur abdominale	Douleur thoracique ¹ Sensations anormales Sensation de froid Soif Frissons Malaise Sensation de chaud Trouble de la marche			Douleur thoracique

¹ Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement.

² Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement.

³ Voir rubrique 4.4.

⁴ Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt.

⁵ Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (voir rubrique 4.4).

⁶ Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo.

⁷ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Mécanisme d'action

La duloxétine est un inhibiteur à la fois de la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA). [...]

Effets pharmacodynamiques

La duloxétine a normalisé les seuils de douleur dans plusieurs modèles précliniques de douleur neuropathique et inflammatoire et a atténué le comportement algique dans un modèle de douleur persistante. [...]

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

Trouble dépressif majeur :

Cymbalta a fait l'objet d'un programme clinique incluant 3 158 patients (soit une exposition de 1 285 patients-années) présentant un trouble dépressif majeur (critères DSM-IV). [...]

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Cymbalta dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du trouble dépressif majeur, la douleur neuropathique diabétique périphérique et le trouble anxiété généralisée. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hémorragie

Des cas de saignements anormaux, tels qu'ecchymoses, purpura et hémorragies gastro-intestinales ont été rapportés avec les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) et avec les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA), dont la duloxétine. La prudence est de mise chez les patients prenant des anticoagulants et/ou des médicaments connus pour modifier la fonction plaquettaire (exemple les AINS ou l'acide acétylsalicylique), ainsi que chez les patients prédisposés aux saignements.

4.8 Effets indésirables

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 7 819 6-828 patients, 4 823 4-199 sous duloxétine et 2 996 2-629 sous placebo) conduites dans la dépression, le trouble anxieux généralisé et la douleur neuropathique diabétique.

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Affections du système nerveux</i>				
Céphalées (14,43 %) Somnolence (10,47 %) Sensations vertigineuses (10,2 %)	Sensations vertigineuses Léthargie Tremblements Paresthésies	Myoclonies Akathisie ⁷ Nervosité Trouble de l'attention Léthargie Dysgueusie Dyskinésie Syndrome des jambes sans repos Sommeil de mauvaise qualité	Syndrome sérotoninergique ⁶ Convulsions ¹ Agitation psychomotrice ⁶ Symptômes extrapyramidaux ⁶	
<i>Affections vasculaires</i>				
	Augmentation de la pression artérielle ³ Bouffées de chaleur	Syncope ² Hypertension ^{3,7} Augmentation de la pression artérielle³ Hypotension orthostatique ² Froideur des extrémités	Crise hypertensive ^{3,6}	
<i>Affections gastro-intestinales</i>				
Nausées (24,13 %) Sécheresse de la bouche (13,2,18%)	Constipation Diarrhée Douleur abdominale Vomissements Dyspepsie Flatulence	Hémorragie gastro-intestinale ⁷ Gastro-entérite Eructation Gastrite	Stomatite Emission de sang dans les selles Halitose	
<i>Affections hépatobiliaires</i>				
		Hépatite ³	Insuffisance hépatique ⁶	

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
		Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines) Atteinte hépatique aiguë	Ictère ⁶	
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>				
	Douleurs musculo-squelettiques Tension musculaire Spasmes musculaires	Tension musculaire Contractions musculaires	Trismus	
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>				
	Dysurie	Rétention urinaire Dysurie Retard mictionnel Nocturie Polyurie Baisse du débit urinaire	Odeur anormale de l'urine	
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>				
	Dysfonction érectile Trouble de l'éjaculation Ejaculation retardée	Trouble de l'éjaculation Ejaculation retardée Dysfonctionnement sexuel Hémorragie gynécologique Troubles menstruels Dysfonctionnement sexuel	Symptômes ménopausiques Galactorrhée Hyperprolac-tinémie	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>				
	Fatigue Douleur abdominale	Douleur thoracique ⁷ Chutes ⁸ Sensations anormales Sensation de froid Soif Frissons Malaise Sensation de chaud Trouble de la marche		
<i>Investigations</i>				
	Perte de poids	Prise de poids Augmentation de la créatinine phosphokinase sérique (CPK) Hyperkaliémie	Hypercholestérolémie	

¹ Des cas de convulsions et d'acouphènes ont également été rapportés après arrêt du traitement.

² Des cas d'hypotension orthostatique et de syncope ont été rapportés particulièrement en début de traitement.

³ Voir rubrique 4.4.

⁴ Des cas d'agressivité et de colère ont été rapportés en particulier en début de traitement ou après son arrêt.

⁵ Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés durant le traitement par la duloxétine ou juste après son arrêt (voir rubrique 4.4).

⁶ Fréquence estimée sur la base des effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation ; non observés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo.

⁷ Pas de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

⁸ Les chutes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés (≥ 65 ans)

c. Description d'effets indésirables spécifiques

L'arrêt du traitement par duloxétine (particulièrement s'il est brutal) induit fréquemment des symptômes de sevrage. Les réactions de sevrage les plus fréquemment rapportées sont les suivantes : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (incluant paresthésie), troubles du sommeil (incluant insomnies et rêves agités), fatigue, **somnolence**, agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, céphalées, irritabilité, diarrhée, hyperhidrose et vertiges.

RCP 20/10/2014

4.2 Posologie et mode d'administration

[...]
CHMP 26/06/2014
Population pédiatrique
~~La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement du trouble dépressif majeur en raison de problème(s) d'efficacité et de sécurité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).~~

~~La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique ou du trouble anxiété généralisée n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible.~~

CHMP le 20/03/2014
Sujets âgés
Aucune adaptation posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement avec Cymbalta à la posologie de 120 mg par jour pour le trouble dépressif majeur ou le trouble anxiété généralisée, du fait de données limitées (voir rubriques 4.4 et 5.2).
[...]

CHMP 26/06/2014
Population pédiatrique
La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement du trouble dépressif majeur en raison de problème(s) de sécurité et d'efficacité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement du trouble anxiété généralisée chez les patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible.
[...]

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis 2

CHMP le 24/10/2013

~~Utilisation en association avec d'autres antidépresseurs~~

~~La prudence s'impose en cas d'utilisation de Cymbalta en association avec d'autres antidépresseurs. En particulier, l'association avec les IMAO sélectifs réversibles est déconseillée.~~

Syndrome sérotoninergique

Comme avec d'autres agents sérotoninergiques, un syndrome sérotoninergique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, peut se produire avec la duloxétine, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres agents sérotoninergiques (dont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques ou les triptans), ainsi qu'avec des agents qui altèrent le métabolisme de la sérotonine comme les IMAOs, les antipsychotiques ou d'autres antagonistes dopaminergiques qui peuvent affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les symptômes d'un syndrome sérotoninergique peuvent inclure un changement de l'état mental (par exemple agitation, hallucinations, coma), des troubles du système nerveux autonome (par exemple tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), des aberrations neuromusculaires (par exemple hyperréflexie, incoordination) et/ou des symptômes gastro intestinaux (par exemple nausées, vomissements, diarrhées).

Si un traitement associant la duloxétine à d'autres agents sérotoninergiques pouvant affecter les systèmes de neurotransmission sérotoninergique et/ou dopaminergique, est cliniquement justifié, une surveillance attentive du patient est conseillée, particulièrement lors de l'initiation du traitement et lors de l'augmentation des doses.

[...]
CHMP le 20/03/2014
Sujets âgés
Les données sur l'utilisation de Cymbalta à la posologie de 120 mg par jour chez les patients âgés présentant un trouble dépressif majeur et un trouble anxieux généralisé sont limitées. Par conséquent, la prudence est recommandée chez le sujet âgé traité à la posologie maximale (voir rubriques 4.2 et 5.2). ~~Les données sur l'utilisation de Cymbalta chez les patients âgés présentant un trouble anxieux généralisé sont limitées.~~

[...]

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]
CHMP le 24/10/2013
~~Le risque de syndrome sérotoninergique est plus faible avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sélectifs réversibles, comme la moclobémide. Cependant,~~ l'association de Cymbalta avec les IMAO sélectifs réversibles, ~~comme le~~ moclobémide n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
L'antibiotique linézolide est un IMAO réversible non sélectif et ne doit pas être administré aux patients traités par Cymbalta (voir rubrique 4.4).

[...]

~~Syndrome Agents sérotoninergiques~~ : de rares cas de syndrome sérotoninergique ont été décrits chez des patients traités par des ISRS/IRSNA (par exemple : paroxétine, fluoxétine), en association avec des médicaments agents sérotoninergiques. La prudence s'impose si Cymbalta est administré en même temps que des antidépresseurs agents sérotoninergiques comme les ISRS, les IRSNA, les antidépresseurs tricycliques tels que la clomipramine ou l'amitriptyline, les IMAOs tels que le moclobémide ou le linézolide, le millepertuis (*Hypericum perforatum*), ~~la venlafaxine~~ ou les triptans, le tramadol, la péthidine et le tryptophane (voir rubrique 4.4).

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]
CHMP 26/06/2014
~~Population pédiatrique~~

~~La duloxétine ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans dans le traitement du trouble dépressif majeur en raison de problème(s) d'efficacité et de sécurité (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).~~

~~La sécurité et l'efficacité de la duloxétine dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique ou du trouble anxieux généralisé n'ont pas fait l'objet d'étude. Aucune donnée n'est disponible.~~

d. Population pédiatrique

Au total, 509 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble dépressif majeur et 241 patients pédiatriques âgés de 7 à 17 ans présentant un trouble anxieux généralisé ont été traités par duloxétine dans des études cliniques. De façon générale, le profil des effets indésirables de la duloxétine chez les enfants et les adolescents était similaire à celui observé chez l'adulte.

Dans des études cliniques, ~~332~~ un total de 467 patients pédiatriques randomisés recevant de la duloxétine ont présenté une diminution moyenne du poids de 0,12 kg à 10 semaines comparativement à une augmentation moyenne de 0,9 kg chez les 353 patients traités avec le placebo. Par la suite, sur une période d'extension de quatre à six mois, ~~la majeure partie de~~ ces patients ont eu, en moyenne tendance à retrouver leur percentile de poids initial attendu, sur la base des données de populations du même âge et de même sexe (voir rubrique 4.4).

Dans des études allant jusqu'à 9 mois, une diminution moyenne de 1% de leur percentile de taille (diminution de 2% chez les enfants (7-11 ans) et une augmentation de 0,3% chez les adolescents (12-17 ans) ont été observées chez les patients pédiatriques traités avec la duloxétine (voir rubrique 4.4).

[...]

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Trouble anxieux généralisé

[...]

CHMP le 20/03/2014

L'efficacité de Cymbalta à la posologie de 30 à 120 mg (posologie flexible) une fois par jour chez les patients âgés (> 65 ans) présentant un trouble anxieux généralisé a été évaluée dans une étude qui a démontré une amélioration statistiquement significative du score total sur la HAM-A chez les patients traités par la duloxétine comparativement aux patients sous placebo. L'efficacité et la sécurité d'emploi de Cymbalta à la posologie de 30 à 120 mg une fois par jour chez les patients âgés présentant un trouble anxieux généralisé étaient similaires à celles observées dans les études chez des patients adultes plus jeunes. Toutefois, les données sur les personnes âgées exposées à la posologie maximale (120 mg par jour) sont limitées et par conséquent, la prudence s'impose lors de l'utilisation de cette dose chez la population âgée.

[...]

Population pédiatrique

[...]

CHMP 26/06/2014

Une étude randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo a été réalisée chez 272 patients âgés de 7 à 17 ans et présentant un trouble anxieux généralisé. L'étude comprenait une période de traitement en aigu contrôlée contre placebo d'une durée de 10 semaines, suivie d'une période d'extension de 18 semaines de traitement. L'étude a utilisé un schéma à doses flexibles, permettant une augmentation progressive des doses, de 30 mg une fois par jour jusqu'à un maximum de 120 mg par jour. Le traitement par la duloxétine a montré une amélioration statistiquement significative des symptômes du trouble anxieux généralisé, d'après les résultats du score de l'échelle PARS mesurant la sévérité du trouble anxieux généralisé (différence moyenne entre la duloxétine et le placebo de 2,7 points [IC 95% 1,3 à 4,0]), après 10 semaines de traitement. Le maintien de l'effet n'a pas été évalué. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes traités par la duloxétine et le placebo concernant les arrêts de traitement pour effets indésirables durant les 10 semaines de traitement en période aiguë. Deux patients traités par le placebo lors de la période aiguë ont présenté des comportements suicidaires après le passage à la duloxétine pendant la période d'extension. Aucune conclusion sur le rapport bénéfice/risque général dans ce groupe d'âge n'a été établie (voir également rubriques 4.2 et 4.8).

[...]

4.8 Effets indésirables

[...]

CHMP le 26/03/2015

b. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables observés à partir de la notification spontanée et lors des études cliniques contrôlées versus placebo (incluant au total 9454 patients, 5703 sous duloxétine et 3751 sous placebo) conduites dans la dépression, le trouble anxieux généralisé et la douleur neuropathique diabétique.

Tableau 1 : Effets indésirables

Estimation de fréquence : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

[...]

Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>				
	Hypersudation Eruption cutanée	Sueurs nocturnes Urticaire Dermatite de contact Sueurs froides Réactions de photosensibilité Augmentation de la tendance aux ecchymoses	Syndrome de Stevens-Johnson ⁶ Œdème de Quincke ⁶	Vascularite cutanée