



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

8 juillet 2009

**CYMBALTA 30 mg, gélule gastro-résistante**

Boîte de 7 gélules (CIP 370 237-5)

Boîte de 28 gélules (CIP 365 864-5)

**CYMBALTA 60 mg, gélule gastro-résistante**

Boîte de 28 gélules (CIP 365 865-1)

Boîte de 100 gélules (CIP 570 777-3)

**Laboratoires Lilly**

Duloxétine

Liste I

Date des AMM (procédure centralisée) : 17 décembre 2004, 4 juillet 2005, 28 juillet 2008 (trouble anxiété généralisée) – dernier rectificatif : 25 mars 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale (B/7 et B/28) et Collectivités (B/7, B/28 et B/100) dans l'extension d'indication « Trouble anxiété généralisée »

## 1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Duloxétine

### 1.2. Indications

#### « Traitement du trouble anxieux généralisé »

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés)

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

### 1.3. Posologie

Dans l'extension d'indication (trouble anxieux généralisé) :

#### « Adultes »

La posologie initiale recommandée chez les patients présentant un trouble anxieux généralisé est de 30 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Chez les patients ayant une réponse insuffisante, la dose devra être augmentée à 60 mg, qui est la dose d'entretien habituelle chez la plupart des patients.

Chez les patients présentant un épisode 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).

Des doses allant jusqu'à 120 mg par jour se sont montrées efficaces et leur sécurité d'emploi a été évaluée dans des essais cliniques. Chez les patients présentant une réponse insuffisante à la dose de 60 mg, une augmentation de doses jusqu'à 90 mg ou 120 mg peut donc être envisagée. L'augmentation des doses doit être basée sur la réponse clinique et la tolérance.

Après consolidation de la réponse, il est recommandé de continuer le traitement pendant plusieurs mois afin d'éviter une rechute.

#### *Sujets âgés*

Aucun ajustement posologique sur la seule base de l'âge n'est nécessaire chez le sujet âgé. Cependant, la prudence s'impose chez le sujet âgé (voir RCP paragraphes Mises en garde et Propriétés pharmacocinétiques).

#### *Enfants et adolescents*

La tolérance et l'efficacité de la duloxétine n'ont pas été étudiées chez ces patients. Par conséquent, l'administration de CYMBALTA est déconseillée chez les enfants et les adolescents (voir RCP paragraphe Mises en garde).

#### *Insuffisance hépatique*

CYMBALTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une pathologie hépatique entraînant une insuffisance hépatique (voir RCP paragraphes Contre-indications et Propriétés pharmacocinétiques).

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 80 ml/min). Voir RCP paragraphe Contre-indications en cas d'insuffisance rénale sévère.

#### *Arrêt du traitement*

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par CYMBALTA, la dose doit être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir RCP). Si des symptômes non tolérables apparaissent lors de la diminution de la dose ou à l'arrêt du traitement, le retour à la dose précédemment prescrite peut être envisagé. Le médecin pourra ensuite reprendre la diminution de la dose, mais à un rythme plus progressif. »

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2009)

N	: Système nerveux central
N06	: Psychoanaleptiques
N06A	: Antidépresseurs
N06AX	: Autres Antidépresseurs
N06AX 21	: Duloxétine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline :  
EFFEXOR LP 37,5 et 75 mg (venlafaxine) et ses génériques

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

DEROXAT et DIVARIUS (paroxétine)

SEROPLEX (escitalopram)

LYRICA (prégabaline) : pas de demande de remboursement dans l'indication trouble anxiété généralisée (AMM du 20/03/06)

BUSPAR (buspirone) et ses génériques

Les benzodiazépines indiquées dans le « Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes. »

## 3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le dossier comporte 5 études de phase III réalisées chez des patients ayant un trouble anxiété généralisée :

- 4 études randomisées en double aveugle versus placebo à court terme ;
- 1 étude randomisée en double aveugle versus placebo dans la prévention des rechutes.

#### 3.1.1 Etudes à court terme : HMBR, HMDT, HMDU et HMDW

L'efficacité et la tolérance de la duloxétine ont été évaluées chez des patients ayant un trouble anxiété généralisée dans 4 études randomisées en double aveugle versus placebo d'une durée de 9 ou 10 semaines dont 2 comportaient un bras venlafaxine.

La méthodologie décrite ci-après a été commune aux 4 études.

#### Principaux critères d'inclusion :

- patients âgés d'au moins 18 ans suivis en ambulatoire,
- trouble anxiété généralisée selon les critères du DSM-IV, d'intensité au moins modérée définie par les scores suivants :
  - un score sur la sous-échelle « anxiété » de l'échelle Hospital Anxiety and Depression Scale<sup>1</sup> (HADS)  $\geq 10$ ,
  - un score sur l'échelle d'anxiété de Covi<sup>2</sup> (CAS)  $\geq 9$ ,

<sup>1</sup> L'échelle HADS est composée de deux sous-échelles de 7 items, l'une pour l'anxiété, l'autre pour la dépression, qui peuvent être cotées de façon indépendante. Chaque question peut être notée de 0 à 3 points soit un maximum de 21 points pour chaque sous-échelle.

<sup>2</sup> Echelle d'anxiété Covi : la sévérité de l'anxiété est jugée par la réponse verbale du patient, son comportement et les symptômes somatiques. Chacun de ces 3 critères est noté de 0 à 4, 12 étant le score le plus sévère (Lipman & Covi, 1976).

- aucun item de l'échelle de dépression de Raskin<sup>3</sup> (RDS) > 3
- un score CAS plus élevé que le score sur l'échelle de dépression de Raskin (RDS)
- un score de sévérité sur l'échelle d'impression clinique globale<sup>4</sup> (CGI-severity) ≥ 4 (modéré).

Principaux critères de non inclusion :

- épisode dépressif majeur au cours des 6 derniers mois, trouble panique, stress post traumatique, troubles du comportement alimentaire dans l'année précédente, trouble obsessionnel compulsif, trouble bipolaire, psychose, troubles somatoformes ou factices (axe I du DSM-IV) ;
- trouble du développement et de la personnalité pouvant interférer avec le suivi du protocole (axe II du DSM-IV) ;
- abus ou dépendance à une substance (dont l'alcool) au cours des 6 derniers mois.

Traitements :

Tableau 1 : Nombre de patients randomisés, traitements et durée des études

Etude	Nombre de patients		Traitements	Durée
	Au total	Par groupe		
HMBR	513	168	duloxétine 60 mg/j	9 semaines
		170	duloxétine 120 mg/j	
		175	placebo	
HMDT	327	168	duloxétine 60-120 mg/j	10 semaines
		159	placebo	
HMDU	487	162	duloxétine 60-120 mg/j	10 semaines
		164	venlafaxine 75-225 mg/j	
		161	placebo	
HMDW	581	84	duloxétine 20 mg/j	10 semaines
		158	duloxétine 60-120 mg/j	
		169	venlafaxine 75-225 mg/j	
		170	placebo	

Critère de jugement principal : variation du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton<sup>5</sup> entre l'inclusion et la fin de l'étude.

Parmi les critères secondaires :

- pourcentage de réponders définis par une réduction ≥ 50% du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton par rapport à la valeur initiale ;
- pourcentage de patients en rémission définis par un score ≤ 7 sur l'échelle d'anxiété Hamilton par rapport à la valeur initiale.

Résultats (cf tableau 2) :

Dans les 4 études, la diminution du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton (critère principal) a été significativement plus importante avec la duloxétine (-8 à -15 points) qu'avec le placebo (-6 à -12 points).

Dans les études HMDU et HMDW comportant un bras venlafaxine, la diminution du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton a été significativement plus importante avec la venlafaxine 75 à 225 mg/j qu'avec le placebo.

<sup>3</sup> Echelle de dépression Raskin : la sévérité de la dépression est jugée par la réponse verbale du patient, son comportement et les symptômes secondaires de la dépression. Chacun de ces 3 critères est noté de 0 à 4.

<sup>4</sup> CGI-severity : Outil d'évaluation standardisé dont le but est de permettre au clinicien l'évaluation globale de l'amélioration de la maladie au cours du temps. Le médecin score, grâce à cette échelle sur 7 points, l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement : 1 = très fortement amélioré, 2 = bien amélioré, 3 = légèrement amélioré, 4 = pas de changement, 5 = légèrement aggravé, 6 = fortement aggravé, 7 = très fortement aggravé.

<sup>5</sup> Echelle d'anxiété Hamilton : échelle de 14 items comprenant deux sous-échelles de 7 items, l'une pour la composante psychique, l'autre pour la composante somatique. Chaque item est noté de 0 à 4, 0 absence de symptôme, 4 niveau sévère du symptôme. Le score total est compris entre 0 et 56, 56 étant le plus sévère.

Dans l'étude HMDW, la diminution du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton avec la duloxétine 20 mg/j a été comparable à celle observée avec la duloxétine 60 à 120 mg/j. Les pourcentages d'arrêts de traitement pour manque d'efficacité ont été similaires dans les 2 groupes (2/84 soit 2,4% vs 3/158 soit 1,9%). Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été moins nombreux avec la duloxétine 20 mg qu'avec la duloxétine 60 à 120 mg (4/84 soit 4,8% vs 20/158 soit 12,6%).

Les pourcentages de répondeurs ont été variables selon les études et significativement plus importants avec la duloxétine (42% à 65%) qu'avec le placebo (30% à 42%) excepté dans l'étude HMDU (47% vs 37%).

Les pourcentages de patients en rémission ont été significativement plus importants avec la duloxétine (31% à 44%) qu'avec le placebo (19% à 20%) dans 2 des 4 études.

Les pourcentages de patients répondeurs et en rémission ont été significativement plus importants avec la venlafaxine (54% et 61% ; 30% et 44%) qu'avec le placebo (37% et 42% ; 19% et 20%) dans les 2 études qui comportaient un bras venlafaxine (HMDU et HMDW).

Tableau 2 : Score sur l'échelle d'anxiété Hamilton et pourcentage de répondeurs et de rémission (résultats en ITT)

Etude	Traitement	Score Hamilton initial moyen	Variation en fin d'étude	p vs placebo	Répondeurs en fin d'étude n (%)	p vs placebo	Rémission en fin d'étude n (%)	p vs placebo
HMBR	duloxétine 60 mg/j	25,05	- 12,8	< 0,001	95 (58)	< 0,001	51 (31)	0,009
	duloxétine 120 mg/j	25,13	- 12,5	< 0,001	94 (56)	< 0,001	64 (38)	< 0,001
	placebo	25,82	- 8,4	-	53 (31)	-	33 (19)	-
HMDT	duloxétine 60 à 120 mg/j	22,54	- 8,1	0,023	67 (42)	0,029	45 (28)	NS
	placebo	23,49	- 5,9	-	48 (30)	-	36 (23)	-
HMDU	duloxétine 60 à 120 mg/j	25,77	- 11,8	0,007	70 (47)	NS	34 (23)	NS
	venlafaxine 75 à 225 mg/j	24,92	- 12,4	< 0,001	86 (54)	0,001	48 (30)	0,016
	placebo	24,98	- 9,2	-	58 (37)	-	30 (19)	-
HMDW	duloxétine 20 mg/j	27,65	-14,7	0,007	50 (60)	0,009	35 (42)	< 0,001
	duloxétine 60 à 120 mg/j	27,74	- 15,3	< 0,001	98 (65)	< 0,001	67 (44)	< 0,001
	venlafaxine 75 à 225 mg/j	27,36	-15,5	< 0,001	97 (61)	< 0,001	70 (44)	< 0,001
	placebo	27,33	- 11,6	-	69 (42)	-	32 (20)	-

Analyse poolée des études HMDU et HMDW :

Une analyse poolée a concerné 2 études comparatives ayant évalué l'efficacité de la duloxétine (60 à 120 mg/j) versus placebo et comportant un bras venlafaxine (75 à 225 mg/j). L'analyse statistique se fondait sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton entre duloxétine et venlafaxine était supérieure au seuil prédéfini de -1,5. La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence des scores sur l'échelle d'anxiété Hamilton entre le groupe duloxétine et le groupe venlafaxine [-1,28 ; 1,67] a été supérieure à la borne prédéfinie de -1,5 point dans la population PP (cf tableau 3). Une analyse poolée des études HMDU et HMDW a abouti à des résultats en faveur de la non-infériorité de la duloxétine 60 à 120 mg/j par rapport à la venlafaxine 75 à 225 mg/j.

Tableau 3 : Variation moyenne du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton entre l'inclusion et la fin de l'étude et intervalle de confiance de la différence des scores (résultats en PP) (IC) (analyse poolée HMDU et HMDW)

	placebo	Duloxétine 60-120 mg/j	Venlafaxine 75-225 mg/j	Duloxétine moins placebo	Venlafaxine moins placebo	Duloxétine moins venlafaxine
PP	-11,6	-15,4	-15,2	[-5,29 ; -2,35]	[-5,05 ; -2,19]	[-1,28 ; 1,67]

### 3.1.2 Etude à long terme : HMDV

Etude dont l'objectif a été d'évaluer en double-aveugle l'efficacité de la duloxétine versus placebo pendant 26 semaines dans la prévention des rechutes chez 429 patients ayant un trouble anxieux généralisé selon le DSM IV et ayant répondu à un traitement par duloxétine en ouvert de 26 semaines.

Lors de la phase ouverte, les patients étaient traités par duloxétine 30 mg/j la première semaine puis à 60 mg/j. La posologie pouvait être augmentée jusqu'à 90 et 120 mg/j.

Parmi les 887 patients inclus dans la phase ouverte, 429 patients répondeurs (48,4%) à la duloxétine ont été randomisés pour recevoir en double aveugle, soit la duloxétine 60 à 120 mg/ j (216 patients), soit un placebo (213 patients), pendant 26 semaines. Les répondeurs étaient définis par une réduction  $\geq 50\%$  du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton à la fin de la phase ouverte avec un score  $< 11$  et un score CGI-Improvement  $\leq 2$  à au moins deux visites consécutives.

Les critères d'inclusion et de non inclusion étaient identiques à ceux des études à court terme.

Critère de jugement principal : délai de survenue d'une rechute définie par une augmentation du score CGI-severity d'au moins 2 points jusqu'à un score  $\geq 4$  et un diagnostic de trouble anxieux généralisé selon le Mini International Neuropsychiatric Interview ou un arrêt de traitement pour manque d'efficacité.

#### Résultats :

Au cours d'une période de traitement de 6 mois en double-aveugle, le délai de rechute a été prolongé dans le groupe duloxétine (60 à 120 mg/j) versus le groupe placebo (p du test du log-rank  $< 0,001$ ).

Le pourcentage de rechute a été de 13,7% (28/216) dans le groupe duloxétine et de 41,8% (84/213) dans le groupe placebo.

### 3.2. Tolérance

Les données de tolérance sont issues des études cliniques, des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance, du suivi national de pharmacovigilance et du plan de gestion de risque.

Tolérance dans les études cliniques en double aveugle versus placebo réalisées dans le trouble anxieux généralisé (1 797 patients sous duloxétine, 665 sous venlafaxine et 333 sous placebo) :

Les événements indésirables rapportés dans le groupe duloxétine pour lesquels l'incidence a été  $\geq 5\%$  et supérieure à celle du groupe placebo ont été : nausées (33,8% vs 10,2%), sécheresse de la bouche (11,62% vs 3,6%), insomnie (7,6% vs 3,6%), fatigue (10,7% vs 3,5%), diarrhée (7,9% vs 5,6%), étourdissements (13,5% vs 7,5%), somnolence (7,8% vs 1,8%), hyperhydrose (7,4% vs 2,0%).

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études ont été globalement ceux habituellement décrits sous duloxétine.

En raison de données limitées chez les sujets âgés, une mise en garde a été ajoutée au RCP et une étude pour évaluer la tolérance et l'efficacité chez les personnes âgées ayant un trouble anxieux généralisé sera réalisée.

Concernant les événements indésirables les plus particulièrement surveillés :

- hépatotoxicité : une augmentation des ASAT et des phosphatases alcalines a été plus importante chez les patients traités par duloxétine. Une relation avec la dose n'a pas été observée.

- risque suicidaire : huit cas d'idées suicidaires ont été signalés (1 sous placebo, 1 sous venlafaxine et 6 sous duloxétine dont 4 dans la phase ouverte de l'étude de prévention des rechutes). Dans une étude à court terme, un cas de comportement auto-agressif a été rapporté dans le groupe duloxétine. Deux tentatives de suicide sous duloxétine dont une ayant conduit à un suicide ont été rapportées dans l'étude de prévention des rechutes.

Suivi national de pharmacovigilance (bilan réalisé le 19 juin 2008) :

En France un signal de pharmacovigilance concerne les suicides et tentatives de suicides. Si le profil des cas est sans particularité par rapport à ce que l'on attend au regard de la classe thérapeutique et de la population traitée, des interrogations sont émises en termes de fréquence par rapport à la population traitée et comparativement aux autres antidépresseurs. Le rapporteur a recommandé une surveillance de ces cas.

Données de tolérance issues des PSUR :

Le nombre de patients exposés à la duloxétine entre août 2004 et le 2 février 2008 est estimé à 17 131 100 patients : 16 722 400 ont reçu CYMBALTA, 406 700 ont reçu YENTREVE soit 5 185 800 patients-années.

Selon les données des deux derniers PSUR 7 et 8 (entre le 03/08/07 et le 02/08/08), le RCP a fait l'objet de modifications concernant les paragraphes « Effets indésirables » (avec notamment l'ajout du syndrome des jambes sans repos et des convulsions après arrêt du traitement) et « Surdosage » (dose maximale rapportée 5 400 mg).

Renouvellement d'AMM quinquennal européen (avril 2009) :

- Concernant l'hépatotoxicité :

Dans les études, la duloxétine a été associée à des augmentations des ALAT supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale avec une fréquence d'environ 1% ; aucun cas d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique n'a été rapporté. Cependant, les notifications spontanées font état jusqu'au 2 août 2008, d'un total de 942 cas d'atteintes hépatiques potentielles dont 142 cas cliniquement significatifs (15%). Parmi ces 142 cas, 10 cas ont été classés d'imputabilité probable et 58 cas d'imputabilité possible. Ils comprenaient une insuffisance hépatique (22 cas), une atteinte hépatique sévère (96 cas) et un décès (24 cas). Ces cas ont été rapportés principalement chez les femmes (77%) et sont survenus dans les premiers mois de traitement, ou plus rapidement pour les cas les plus graves. Parmi les cas d'insuffisance hépatique, aucune autre étiologie ou facteur de risque a été identifié.

- Concernant les événements cardiovasculaires :

Dans les études cliniques, la duloxétine a entraîné une élévation de la pression artérielle faible mais persistante. Un nombre important de crises hypertensives et d'hypertension cliniquement significatifs ont été rapportés et, à la suite du PSUR 3, une contre-indication a été introduite dans le RCP concernant l'instauration du traitement par duloxétine chez les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée qui pourrait les exposer à un risque élevé de crise hypertensive. Des cas d'arythmie ventriculaire ont été rapportés.

- Concernant le risque suicidaire :

Le RCP de CYMBALTA comporte, comme pour tous les antidépresseurs, une mise en garde concernant l'utilisation chez l'enfant et l'adolescent en raison d'un risque accru d'idées de type suicidaire et de type hostile mis en évidence au cours d'études cliniques.

Le risque accru d'idées et de comportements suicidaires chez les jeunes adultes âgés de 18 à 24 ayant un épisode dépressif majeur et d'autres troubles psychiatriques identifié dans des méta-analyses a été également suggéré dans les études duloxétine versus placebo.

Plan de gestion de risque (PGR) :

Les résultats de plusieurs études notamment sur les risques hépatotoxique et suicidaire ne sont pas encore disponibles. Le PGR de CYMBALTA comprend notamment la réalisation de 2 études observationnelles de cohorte.

Une étude (F1J-MC-B021) réalisée rétrospectivement aux USA a pour objectif l'évaluation de la tolérance hépatique et cardiaque de CYMBALTA en comparant les incidences des événements hépatiques et cardiovasculaires de 6 groupes de 30 000 patients : dépressifs traités ou non traités, non dépressifs non traités.

En juin 2008, les résultats couvrant la période d'août 2004 à août 2006 ont été évalués. L'effectif était beaucoup plus faible qu'attendu : 15 000 patients duloxétine vs 15 000 venlafaxine, 12 000 duloxétine vs 12 000 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la

sérotonine, 6 300 duloxetine vs 6 300 tricyclique et 4 500 duloxetine vs 4 500 non traité ont été analysés.

- Concernant les événements hépatiques : dans l'analyse en ITT, les résultats exprimés en rapport des taux d'incidence (incidence rate ratio ou IRR) sur le critère global des événements hépatiques, tendent à confirmer une augmentation du risque hépatotoxique comparé à la venlafaxine (14 cas vs 5 ; IRR= 0,34 [IC<sub>95%</sub> 0,12-0,95]), mais sont non significatifs pour les autres comparaisons :

- tricyclique vs duloxetine: IRR= 0,56 [IC<sub>95%</sub> 0,18-1,71]

- non traité vs duloxetine: IRR= 0,64 [IC<sub>95%</sub> 0,15-2,67]

- ISRS vs duloxetine: IRR=1,08 [IC<sub>95%</sub>: 0,46-2,57]

Dans l'analyse en per protocole limitée aux événements hépatiques les plus sévères (8 cas avec la duloxetine pour 10 000 patients-années vs 6 pour 29 000 patients-années chez les sujets non traités), l'augmentation du risque était significative avec la duloxetine comparé aux sujets non traités (IRR= 4,30 [1,45 – 12,81]).

- Concernant les événements cardiovasculaires : les données ne montrent pas d'augmentation du risque avec la duloxétine, tant sur le critère composite que sur chaque événement.

L'autre étude est une enquête réalisée au Royaume-Uni auprès des prescripteurs sur 10 000 à 12 000 patients afin d'estimer l'incidence des cas d'hépatotoxicité, syndromes de Stevens-Johnson, suicides et accidents cardiovasculaires dans les 6 mois suivant la prescription de duloxétine. Un rapport devrait être disponible en 2009.

Les premiers résultats de la 3<sup>ème</sup> analyse de l'étude General Practice Research Database sur la spécialité YENTREVE (duloxétine) indiquée dans le traitement de l'incontinence urinaire d'effort modérée à sévère à la posologie de 40 mg 2 fois/j, sont disponibles jusqu'à avril 2008 pour 1 346 patientes exposées vs 5 383 non exposées, avec une durée moyenne de suivi de 1,7 année. Cette étude sera poursuivie dans la mesure où ces résultats restent non significatifs.

L'étude DUROSA réalisée en Allemagne avec la spécialité YENTREVE, n'avait montré jusqu'à début 2008 aucun signal de sécurité avec le suivi de 9 300 patientes traitées par duloxetine vs 4 000 patientes traitées par un autre traitement urologique.

Le risque suicidaire a été évalué dans une étude US réalisée sur la base de données PharMetrics, dans laquelle 150 000 patients traités par duloxetine ont été identifiés. Les résultats de cette étude sont en cours d'évaluation par le CHMP.

### 3.3. Conclusion

Dans 4 études (HMBR, HMDT, HMDU et HMDW) randomisées en double aveugle, réalisées pendant 9 ou 10 semaines chez des patients ayant un trouble anxieux généralisé, la diminution du score sur l'échelle d'anxiété Hamilton (critère principal) a été significativement plus importante avec la duloxétine à des posologies comprises entre 20 et 120 mg/j (de -8 à -15 points) qu'avec le placebo (de -6 à -12 points).

Les pourcentages de répondeurs ont été variables selon les études et significativement plus importants avec la duloxétine (42 à 65%) qu'avec le placebo (30 à 42%) excepté dans l'étude HMDU. Les pourcentages de patients en rémission ont été significativement plus importants avec la duloxétine (31 à 44%) qu'avec le placebo (19 à 20%) dans 2 des 4 études à court terme.

Au cours d'une période de traitement de 6 mois, le délai de rechute observé sous duloxétine (60 à 120 mg/j) a été prolongé par rapport à celui observé sous placebo chez des patients ayant répondu à un traitement de 6 mois par duloxétine en ouvert.

Concernant la tolérance, les principaux risques identifiés, notamment d'hépatotoxicité, de survenue d'un événement suicidaire ou d'un événement cardiovasculaire, demeurent avec le recul de 4 ans de commercialisation. Les résultats de plusieurs études réalisées dans le cadre du plan de gestion de risque ne sont pas encore disponibles.

Dans les études, la duloxétine a été associée à des augmentations des ASAT supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale avec une fréquence d'environ 1%. Les données de

notifications spontanées demeurent inquiétantes et font état au 2 août 2008 de 942 atteintes hépatiques potentielles dont 142 cas d'atteintes cliniquement significatives : 22 cas d'insuffisance hépatique, 96 cas d'atteinte hépatique sévère et 24 décès.

Les données des études cliniques relatives aux idées suicidaires, d'auto agression et de suicide indiquent que l'inquiétude concernant le risque suicidaire demeure. Des interrogations sont émises en termes de fréquence par rapport à la population traitée et comparativement aux autres antidépresseurs d'après les données du suivi national de pharmacovigilance. Des études réalisées dans les indications urologiques et psychiatriques sont poursuivies.

La tolérance cardiovasculaire est rassurante. Toutefois, des cas d'arythmie ventriculaire ont été rapportés.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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<sup>6</sup>.

Le rapport efficacité/effets indésirables est faible compte-tenu du profil de tolérance.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'anxiété généralisée est important compte-tenu de la fréquence de ce trouble et de son retentissement.

Le besoin thérapeutique est couvert par les thérapeutiques existantes (autres antidépresseurs et thérapie comportementale et cognitive notamment). S'il est intéressant de disposer d'une alternative supplémentaire pour les formes handicapantes de cette affection, on ne peut pas considérer qu'il s'agisse d'une priorité de santé publique.

Au vu des données sur les essais cliniques et compte tenu de l'existence de ces autres thérapeutiques, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité CYMBALTA.

La transposabilité des données des essais n'est pas assurée en raison :

- de la difficulté à repérer le trouble (notamment en médecine générale)
- d'une observance vraisemblablement moindre en condition réelle qu'en situation d'essai
- d'une incertitude sur la tolérance de CYMBALTA (notamment psychiatrique et hépatique)
- du fait que le profil des patients traités risque de différer de celui des patients de l'essai (nombreux critères d'exclusion dont co-morbidités psychiatriques, initiation ou modification d'une psychothérapie)

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CYMBALTA dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

<sup>6</sup> Critères diagnostiques d'un trouble anxieux généralisé (DSM-IV)

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

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.

### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.