



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS**

**14 mars 2007**

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

plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 7 gélules (CIP 370 237-5) et 28 gélules (CIP 365 864-5)

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

plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 gélules (CIP 365 865-1)

plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 100 gélules (CIP 570 777-3)

**Laboratoires Lilly**

Duloxétine

Liste I

Date des AMM (procédure centralisée) :

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) - 17 décembre 2004

Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte - 4 juillet 2005

Motif de la demande :

Inscription Collectivités de CYMBALTA 30 mg (B/7, B/28) et CYMBALTA 60 mg (B/28 et B/100)

Inscription Sécurité Sociale de CYMBALTA 30 mg (B/7 et B/28) et CYMBALTA 60 mg (B/28)

# 1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Duloxétine

## 1.2. Indications

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés).  
Traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte.

## 1.3. Posologie

Voie orale.

### *Adultes*

#### *Épisodes dépressifs majeurs :*

La posologie initiale et recommandée pour le maintien de la réponse est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. Des posologies supérieures à 60 mg par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour administrée en plusieurs doses égales, ont été évaluées en termes de tolérance, lors des études cliniques. Toutefois, l'intérêt d'une augmentation posologique chez les patients ne répondant pas à la dose initiale recommandée n'est pas établi.

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.

#### *Douleur neuropathique diabétique périphérique :*

La posologie initiale et d'entretien recommandée est de 60 mg une fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. La sécurité d'utilisation de posologies supérieures à 60 mg une fois par jour, jusqu'à une dose maximale de 120 mg par jour, administrées en plusieurs prises équivalentes, a été évaluée au cours des essais cliniques. Les concentrations plasmatiques de duloxétine ont montré une grande variabilité inter-individuelle. De ce fait, la posologie pourra être augmentée chez certains patients, en cas de réponse insuffisante à la dose de 60 mg.

La réponse thérapeutique devra être évaluée après 2 mois de traitement. Une réponse au traitement au-delà de cette période est peu probable.

Le bénéfice thérapeutique devra être réévalué régulièrement (au moins tous les 3 mois).

### *Sujets âgés*

*Épisodes dépressifs majeurs :* aucun ajustement posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire. Cependant, comme pour tout médicament, la prudence s'impose chez le sujet âgé, principalement à la posologie de 120 mg par jour, du fait de données limitées.

*Douleur neuropathique diabétique périphérique :* aucun ajustement posologique en fonction de l'âge n'est nécessaire. Cependant, la prudence s'impose chez le sujet âgé.

### *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.

### *Insuffisance hépatique*

CYMBALTA ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance hépatique.

### *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 rubrique 4.3 du RCP en cas d'insuffisance rénale sévère.

### Arrêt du traitement

L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lorsque l'arrêt du traitement est décidé, la dose doit être progressivement diminuée pendant une durée d'au moins une à deux semaines, afin de limiter le risque de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8 du 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.

### 1.4. Propriétés pharmacodynamiques

La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2005)

|    |                         |
|----|-------------------------|
| N  | Système nerveux central |
| 06 | Psychoanaleptiques      |
| A  | Antidépresseurs         |
| X  | Autres Antidépresseurs  |
| 21 | Duloxétine              |

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

#### Traitement des épisodes dépressifs majeurs

- venlafaxine (EFFEXOR)
- milnacipran (IXEL)

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

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

#### Épisodes dépressifs majeurs : autres antidépresseurs

#### Médicaments indiqués dans les douleurs neuropathiques de l'adulte

- clomipramine - ANAFRANIL (extension d'indication du 12.06.2001)
- imipramine - TOFRANIL (extension d'indication du 12.06.2001)
- désipramine - PERTOFRAN (extension d'indication du 12.06.2001, non commercialisé)
- carbamazépine - TÉGRÉTOL (extension d'indication du 09.07.2001)

#### Médicament indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte

- prégabaline - LYRICA

#### Médicament indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

- amitriptyline - LAROXYL (changement de libellé d'indication du 21.11.2005)

#### Médicaments indiqués dans un type particulier de neuropathie périphérique

- gabapentine - NEURONTIN : douleurs post-zostériennes
- carbamazépine - TÉGRÉTOL : névralgie du trijumeau et du glossopharyngien
- phénytoïne - DI-HYDAN : névralgie du trijumeau.

### 3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

#### 3.1. Dépression

##### 3.1.1 Études déposées auprès des autorités d'enregistrement

Le dossier déposé fait état des études comparatives suivantes, réalisées dans l'indication "épisodes dépressifs majeurs" :

- 8 études comparatives versus placebo de 8 à 9 semaines. Six de ces études comportent un bras actif (fluoxétine, paroxétine) - voir analyse poolée, paragraphe 3.1.4
- 2 études de supériorité versus venlafaxine de 12 semaines - voir analyse poolée, paragraphe 3.1.4
- 1 étude comparative versus placebo dans la prévention des rechutes
- 1 étude comparative versus placebo évaluant les effets de la duloxétine sur les fonctions cognitives du sujet âgé présentant un épisode dépressif majeur
- 1 étude comparative versus placebo évaluant la symptomatologie douloureuse de patients présentant un épisode dépressif majeur

La duloxétine a fait l'objet d'un développement clinique ayant inclus 3 158 patients (soit une exposition de 1 285 patient-années) présentant un épisode dépressif majeur (c'est-à-dire caractérisés) selon les critères DSM-IV. L'efficacité de la duloxétine à des posologies comprises entre 60 mg et 120 mg par jour a été démontrée sur l'échelle de dépression HAMD<sub>17</sub><sup>1</sup> dans les études à court terme, randomisées, double-aveugle, contrôlées versus placebo, ayant utilisé des doses fixes de duloxétine chez des patients adultes non hospitalisés présentant un épisode dépressif majeur. Un nombre restreint de patients inclus dans les études cliniques pivots présentaient une dépression sévère (HAMD<sub>17</sub> ≥ 25 à l'inclusion).

Une méta-analyse évaluant l'efficacité de la duloxétine versus placebo estime la différence de réduction du score HAMD<sub>17</sub> entre les deux traitements à -2,2 points (IC 95% -2,73;-1,66).

Une étude randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la duloxétine 60 mg/j à celles du placebo dans la prévention des rechutes chez des patients ayant répondu à un traitement par duloxétine en ouvert de 12 semaines. L'estimation du délai de survenue des rechutes, critère principal, a été supérieure sous duloxétine (p=0,004). L'estimation du pourcentage de patients ayant présenté une rechute à 26 semaines a été de 17,4% sous duloxétine et de 28,5% sous placebo.

Une étude de supériorité, randomisée, double-aveugle, a évalué les effets de la duloxétine versus placebo sur les fonctions cognitives des sujets âgés (≥ 65 ans) présentant un épisode dépressif majeur selon les critères du DSMIV. Le critère principal d'efficacité était la variation d'un score composite établi à partir de 4 tests cognitifs<sup>2</sup> (score 0 à 51) après 8 semaines de traitement. 311 patients, d'âge moyen 73 ans, ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=104), duloxétine 60 mg/j (n=207). Le score composite initial moyen était de 23 dans les deux groupes. La variation moyenne des scores composites a été supérieure sous duloxétine (1,95 vs 0,76 point sous placebo, p=0,013). La variation moyenne des scores HAMD<sub>17</sub> chez les patients traités par la duloxétine (60 mg/j) a été supérieure à celle observée sous placebo. Sécheresse buccale, nausées et diarrhée ont été plus fréquents sous duloxétine.

Une étude<sup>3</sup> de supériorité, randomisée, double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus placebo sur la symptomatologie douloureuse de patients ambulatoires présentant un épisode dépressif majeur selon les critères du DSMIV. A l'inclusion, les patients avaient un score HAMD<sub>17</sub> supérieur ou égal à 15 et un score CGI-S d'au moins 4 points.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score de l'item 5 "intensité de la douleur en moyenne" du questionnaire "Brief Pain Inventory" (BPI)<sup>4</sup> relatif aux douleurs corporelles, coté par le patient après 9 semaines de traitement.

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

Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br. J of Social and Clin. Psychology 1967; 6 : 278-96.

2 Verbal Learning and Recall Test, Symbol Digit Substitution Test, 2 Digit Cancellation Test, Letter-Number Sequencing Test.

3 Brannan SK et al. Journal of Psychiatric Research 2005;39:43-53.

4 Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief pain Inventory. Annals of the Academy of Medicine. Singapore 1994;23:129-38.

282 patients ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=141), duloxétine 60 mg/j (n=141). Les scores initiaux à l'item 5 du questionnaire BPI moyens étaient de 4,6 dans le groupe duloxétine et de 4,85 dans le groupe placebo. Les variations moyennes de ces scores n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement (-2,3 vs -1,8 sous placebo, ns). De même, les variations de scores HAMD<sub>17</sub> n'ont pas différé de celles observées sous placebo.

### 3.1.2 Complément de dossier déposé auprès de la Commission

Trois études ont été déposées auprès de la Commission fin décembre 2006. Ces études n'ont pas été déposées auprès des autorités d'enregistrement. Deux d'entre-elles ne sont pas publiées.

L'étude HMDH de supériorité, randomisée, double-aveugle, a évalué l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus placebo sur la symptomatologie douloureuse de patients ambulatoires présentant un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-IV.

A l'inclusion, les patients avaient un score MADRS supérieur ou égal à 20 et un score CGI-S d'au moins 4 points. Les patients avaient au moins un antécédent d'épisode dépressif majeur.

Le critère principal d'efficacité était la variation du score de l'item 5 "intensité de la douleur en moyenne" du questionnaire BPI, évalué par le patient, après 8 semaines de traitement : duloxétine 30 mg/j (1<sup>ère</sup> semaine) puis duloxétine 60 mg/j.

327 patients ont été randomisés en deux groupes : placebo (n=165), duloxétine 60 mg/j (n=162).

Les scores initiaux à l'item 5 du questionnaire BPI moyens étaient de 5,7. Les variations moyennes de ces scores ont différé entre les deux groupes de traitement : -1,64 sous placebo (n=159) vs -2,57 sous duloxétine (n=156). La différence ajustée entre les traitements a été modeste [-0,94 (IC 95% -1,48 ; -0,40), p<0,001]. L'analyse des moyennes des 7 sous-items de l'item 9 "interférences avec la vie quotidienne" (score 0 à 10) montre une différence versus placebo de -1,15 points.

L'étude HMCR<sup>1</sup> de non infériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de la duloxétine 60 mg/j versus escitalopram 10 mg/j dans le traitement de l'épisode dépressif majeur selon les critères DSM-IV. L'étude comportait un bras placebo.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 20% du score à la sous-échelle de Maier<sup>2</sup> à 2 semaines de traitement ( $\Delta = 10\%$ ).

684 patients ont été randomisés en trois groupes : duloxétine (n=273), escitalopram (n=274), placebo (n=137) pour une période double-aveugle de 8 semaines. Les scores initiaux HAMD<sub>17</sub> moyens étaient de 18.

511 patients ont terminé la période double aveugle de 8 semaines : 195 patients sous duloxétine, 216 patients sous escitalopram, 100 sous placebo.

L'analyse per protocole a montré la non-infériorité entre les traitements actifs sur le pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 20% du score à la sous-échelle de Maier après 2 semaines de traitement [+8,6% (IC 95% -0,52 ; 17,7)]. Les pourcentages de répondeurs (définis comme ayant une diminution d'au moins 50% du score HAMD<sub>17</sub>) observés sous traitements actifs après 8 semaines de traitement n'ont pas différé par rapport au placebo : 49% sous duloxétine, 45% sous escitalopram et 37% sous placebo.

L'étude HMDG a comparé en ouvert deux modalités d'instauration d'un traitement par duloxétine chez des patients ayant une réponse incomplète à un traitement d'au moins 5 semaines par ISRS. A l'inclusion, les patients avaient un score HAMD<sub>17</sub> supérieur ou égal à 15 et un score CGI-S d'au moins 3 points.

Le critère principal d'évaluation était la variation du score HAMD<sub>17</sub> à 10 semaines par rapport à la valeur initiale.

368 patients ont été randomisés. Le traitement par duloxétine était instauré juste après l'arrêt brutal de l'ISRS (n=183) ou pendant un sevrage progressif de l'ISRS sur 2 semaines (n=185). Après 2 semaines de traitement à la posologie de 60 mg/j, la duloxétine était administrée à la posologie de 60 à 120 mg/j pendant 8 semaines. L'analyse des données en ITT n'a pas montré de différence de variation des scores HAMD<sub>17</sub> entre les deux modalités d'instauration du traitement : de l'ordre de -10 points dans les deux groupes.

---

Questionnaire à 9 items. Item 3 à 6 (intensité de la douleur appréciée par le patient) - item 5 : intensité de la douleur en moyenne (score 0 à 10) - item 9 (interférences avec la vie quotidienne) composé de 7 sous-items coté de 0 à 10 chacun.

1 Nierenberg AA et al. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder : onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(2):401-16.

2 Sous-échelle de Maier : Somme des items 1,2, 7, 8, 9, 10 de l'échelle HAMD<sub>17</sub> (score 0 à 24) - Item 1 (depressed mood), item 2 (feelings of guilt), item 7 (work and activities), item 8 (retardation), item 9 (agitation), item 10 (psychic anxiety).

### 3.1.3 Méta-analyses duloxétine versus comparateurs actifs

Deux méta-analyses duloxétine versus comparateurs actifs ont été fournies :

#### a. Méta-analyse versus ISRS

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur.

La recherche systématique effectuée à l'aide des bases bibliographiques informatisées PubMed et MedLine a porté sur les essais cliniques randomisés, double-aveugle, comparatifs versus placebo réalisés dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur et comportant une analyse des données en ITT.

Trente quatre études ont été sélectionnées :

| Traitement actif        | Nombre d'études | Nombre de patients |         |
|-------------------------|-----------------|--------------------|---------|
|                         |                 | Produit actif      | Placebo |
| Duloxétine <sup>†</sup> | 5               | 686                | 513     |
| Citalopram              | 4               | 895                | 493     |
| Escitalopram            | 3               | 590                | 462     |
| Fluoxétine*             | 9               | 1004               | 544     |
| Paroxétine**            | 11              | 703                | 679     |
| Sertraline              | 2               | 304                | 117     |

\* 5 études fluoxétine vs placebo

\*\* 9 études paroxétine vs placebo

<sup>†</sup> Etudes HMAQa, HMATb, HMBHa, HMBHb, HMAYa

Les résultats sont exprimés versus ISRS par la différence moyenne des variations par rapport à l'état initial pour les variables continues (HAMD, MADRS, CGI) et par l'odds ratio pour les variables binaires (réponse, rémission) :

| Critère d'efficacité | Différence moyenne/odds ratio | Ecart type | IC 95%          |
|----------------------|-------------------------------|------------|-----------------|
| HAMD (standardisé)   | -0.231                        | 0.116      | -0.463 ; -0.003 |
| MADRS                | 0.657                         | 0.952      | -1.214 ; 2.505  |
| CGI-Severité         | -0.005                        | 0.117      | -0.234 ; 0.229  |
| Réponse*             | 1.067                         | 1.250      | 0.692 ; 1.654   |
| Rémission**          | 1.305                         | 1.270      | 0.822 ; 2.085   |

\* réduction du score HAMD ou MADRS par rapport à la valeur initiale supérieure à 50%

\*\* HAMD ≤ 7 (≤ 7 ou 8 pour études ISRS)

Les résultats de tolérance sont exprimés en odds ratio :

| Critère                                | Odds ratio | Écart type | IC 95%        |
|----------------------------------------|------------|------------|---------------|
| Arrêt prématuré                        | 1.160      | 1.169      | 0.851 ; 1.576 |
| - événements indésirables              | 0.930      | 1.322      | 0.544 ; 1.632 |
| - efficacité insuffisante (ou absente) | 0.781      | 1.267      | 0.494 ; 1.259 |
| Anorexie                               | 1.112      | 1.637      | 0.433 ; 3.034 |
| Constipation                           | 1.247      | 1.526      | 0.556 ; 2.927 |
| Diarrhée                               | 0.788      | 1.283      | 0.486 ; 1.280 |
| Vertiges                               | 1.587      | 1.317      | 0.920 ; 2.689 |
| Bouche sèche                           | 2.052      | 1.269      | 1.283 ; 3.251 |
| Céphalées                              | 0.912      | 1.212      | 0.629 ; 1.334 |
| Insomnie                               | 0.832      | 1.279      | 0.515 ; 1.351 |
| Nausées                                | 1.364      | 1.264      | 0.851 ; 2.157 |
| Nervosité                              | 0.774      | 1.421      | 0.401 ; 1.615 |
| Somnolence                             | 1.229      | 1.351      | 0.691 ; 2.234 |

L'analyse des données a mis en évidence une différence statistiquement significative mais discutable en termes de pertinence clinique (-0,2 point) entre duloxétine et ISRS sur le score HAMD standardisé. Les autres critères d'efficacité n'ont pas différencié entre les deux types de traitement. L'événement "bouche sèche" a été plus fréquent sous duloxétine.

#### b. Méta-analyse versus venlafaxine

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus venlafaxine dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur.

La recherche systématique effectuée à l'aide des bases bibliographiques informatisées PubMed et MedLine a porté sur les essais cliniques randomisés, double-aveugle, comparatifs versus placebo réalisés dans le traitement aigu de l'épisode dépressif majeur avec une analyse des données en ITT.

Onze études ont été sélectionnées :

| Traitement actif | Nombre d'études | Nombre de patients |         |
|------------------|-----------------|--------------------|---------|
|                  |                 | Produit actif      | Placebo |
| Duloxétine       | 5               | 686                | 513     |
| Venlafaxine      | 6               | 854                | 587     |

Les résultats sont exprimés versus venlafaxine par la différence moyenne des variations par rapport à l'état initial pour les variables continues (HAMD, MADRS, CGI) et par l'odds ratio pour les variables binaires (réponse, rémission) :

| Critère d'efficacité | Différence moyenne/odds ratio | Écart type | IC 95%         |
|----------------------|-------------------------------|------------|----------------|
| HAMD (standardisé)   | -0.153                        | 0.248      | -0.645 ; 0.335 |
| CGI-Severité         | -0.101                        | 0.596      | -1.298 ; 1.075 |
| Réponse*             | 0.968                         | 1.582      | 0.393 ; 2.392  |
| Rémission**          | 1.032                         | 1.954      | 0.279 ; 3.861  |

\* réduction du score HAMD ou MADRS par rapport à la valeur initiale supérieure à 50%

\*\* HAMD ≤ 7 (≤ 7 ou 8 pour les études ISRS)

Les résultats de tolérance sont exprimés en odds ratio :

| Critère                              | Odds ratio | Écart type | IC 95%        |
|--------------------------------------|------------|------------|---------------|
| Arrêt prématuré                      | 1.361      | 1.215      | 0.935 ; 1.991 |
| - événements indésirables            | 0.518      | 1.375      | 0.277 ; 0.981 |
| - efficacité insuffisante ou absente | 1.601      | 1.406      | 0.832 ; 3.161 |
| Anorexie                             | 0.907      | 1.517      | 0.408 ; 2.113 |
| Constipation                         | 0.584      | 1.611      | 0.230 ; 1.507 |
| Diarrhée                             | 0.995      | 1.530      | 0.438 ; 2.318 |
| Vertiges                             | 0.517      | 1.362      | 0.273 ; 0.942 |
| Bouche sèche                         | 1.194      | 1.368      | 0.653 ; 2.235 |
| Céphalées                            | 0.835      | 1.352      | 0.457 ; 1.482 |
| Insomnie                             | 0.691      | 1.382      | 0.367 ; 1.327 |
| Nausée                               | 0.677      | 1.538      | 0.283 ; 1.574 |
| Nervosité                            | 0.407      | 1.592      | 0.163 ; 1.024 |
| Somnolence                           | 0.923      | 1.385      | 0.489 ; 1.773 |

L'analyse des différents critères d'efficacité n'a pas montré de différence entre les deux traitements. Les arrêts prématurés pour événements indésirables et les vertiges ont été moins fréquents sous duloxétine.

#### 3.1.4 Analyses poolées de données versus comparateurs actifs

Deux analyses poolées de données comparatives duloxétine versus ISRS et versus venlafaxine ont été fournies :

L'analyse poolée de Swindle<sup>1</sup> a concerné 6 études comparatives ayant évalué l'efficacité de la duloxétine (60 à 120 mg/j) versus placebo et comportant un bras ISRS (fluoxétine 20 mg/j ou paroxétine 20 mg/j). Les posologies de la duloxétine allaient de 60 mg/j à 120 mg/j (posologie maximale recommandée, étudiée dans 4 des études sélectionnées). Les posologies maximales recommandées de la fluoxétine et de la paroxétine sont respectivement de 60 mg/j et de 50 mg/j.

L'analyse poolée de Perahia<sup>2</sup> des données de deux études de supériorité comparant duloxétine (60 mg/j) et venlafaxine (150 mg/j) ne montre pas de différence entre les deux traitements sur le critère principal du score GBR [Global Benefice Risk, 8 catégories, score -5 (risque > bénéfique) à +5 (bénéfique > risque)] défini à partir du critère d'efficacité "rémission" et de critères de tolérance (événements indésirables et/ou arrêt prématuré de traitement).

### **3.2. Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques**

Trois études de supériorité (études HMAW<sup>3</sup>, HMAVa<sup>4</sup>, HMAVb<sup>5</sup> randomisées, double-aveugle, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la duloxétine (20 mg/j, 60 mg/j et 120 mg/j) à celles du placebo dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique chez des patients présentant un diabète de type 1 ou 2.

Les patients répondant aux critères diagnostiques d'épisode dépressif majeur ont été exclus.

Le diagnostic de neuropathie était confirmé par un score d'au moins 3 à la MNSI<sup>6</sup>. Les douleurs neuropathiques quotidiennes étaient présentes depuis au moins 6 mois.

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 à l'échelle de Likert<sup>7</sup> après 12 semaines de traitement.

1139 patients, d'âge moyen 60 ans, ont été randomisés. Plus de 80% des patients avaient un diabète de type 2. L'ancienneté moyenne du diabète était de 10 à 14 ans. La durée moyenne de la neuropathie diabétique était de 4 ans. A l'inclusion, les patients avaient un score moyen de douleur minimum de 4 à l'échelle de Likert (0-10) et une hémoglobine glycosylée (HbA1c) inférieure ou égale à 12%.

Les scores MNSI moyens initiaux étaient de 5 à 6. Les scores moyens initiaux de sévérité de la douleur à l'échelle de Likert étaient de 6.

Les diminutions moyennes des scores de douleur mesurés à l'échelle de Likert ont été supérieures sous duloxétine à celles observées sous placebo (-0,90 à -1,32 point sous duloxétine 60 mg/j, -0,87 à -1,45 point sous duloxétine 120 mg/j versus placebo, p<0,001). Une diminution de la douleur d'au moins 50% a été observée chez 40 à 50% des patients traités par la duloxétine et 25 à 30% des patients sous placebo.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés sous duloxétine : nausées, vomissements, sensations vertigineuses, constipation, diminution de l'appétit, anorexie, fatigue.

### Conclusion

La duloxétine aux posologies de 60 mg/j et de 120 mg/j a réduit la symptomatologie douloureuse de la neuropathie diabétique périphérique. Les variations moyennes des scores de douleur, mesurées à l'échelle de Likert ont été supérieures sous duloxétine (-0,9 à -1,45 point versus placebo).

Il n'y a pas de données d'efficacité issues d'études contrôlées pour des durées de traitement supérieures à 12 semaines.

---

1 Poster - Rapport d'analyse non disponible

2 Poster - Rapport d'analyse non disponible

3 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005 Jul;116(1-2):109-18.

4 Poster - Rapport d'étude

5 Raskin J, FRCPC, Yili L, Pritchett. A double-Blind, Randomized Multicenter Trial Comparing Duloxetine with Placebo in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. American Academy of Pain Medicine. Volume 6 - Number 5, 2005.

6 MNSI : Michigan Neuropathy Screening Instrument (Sheehan et al., 1988)

7 Likert scale - échelle à 11 points (score 0 à 10)

### 3.3. Données de tolérance

Les données sont issues des rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance : PSUR 1 (03.08.2004 - 02.02.2005), PSUR 2 (03.02.2005 - 02.08.2005), PSUR 3 (03.08.2005 - 02.02.2006) et PSUR 4 (03.02.2006 - 02.08.2006).

Le nombre de patients exposés à la duloxétine depuis août 2004 (première approbation) est estimé à 5 083 000 : 4 845 000 ont reçu CYMBALTA, 237 000 ont reçu YENTREVE, soit 1 551 000 patients années (1 495 000 pour CYMBALTA et 56 000 pour YENTREVE).

Entre le 3 février 2006 et le 2 août 2006 (PSUR 4), on estime à environ 3 552 000 le nombre de patients exposés à la duloxétine. Le nombre de patients exposés dans le cadre d'études cliniques est estimé à 4 491.

2 950 notifications ont été rapportées sur cette période dont 2 921 notifications spontanées. 583 (20%) notifications ont été considérées comme graves (29 décès). L'indication était renseignée dans 61% des cas : troubles dépressifs (71,5%), incontinence urinaire (10%), neuropathie diabétique périphérique (7%).

La distribution des événements indésirables par système anatomique et fonctionnel est restée inchangée par rapport à celle des premiers rapports périodiques de tolérance. Les événements les plus fréquemment rapportés concernent les troubles psychiatriques (17%), les troubles gastro-intestinaux (16%) et les troubles du système nerveux (15%).

Parmi les domaines abordés dans les précédents rapports périodiques de tolérance, des troubles hépatiques (cytolyse) et psychiatriques (risque suicidaire) avaient été plus particulièrement identifiés. Une revue des atteintes hépatiques et des événements liés au suicide avait été réalisée dans le cadre du PSUR 3. Environ 23 900 patients avaient été alors exposés à la duloxétine au cours des études cliniques : 14 627 patients au cours d'études contrôlées versus placebo (n=8504 sous duloxétine, n=6123 sous placebo).

#### a. Hépatotoxicité

Au cours des études versus placebo :

- une augmentation des transaminases ALAT supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été rapportée chez 1% des patients,
- une augmentation supérieure à 5 fois la LSN a été rapportée chez 0,6% des patients,
- une augmentation supérieure à 10 fois la LSN a été rapportée chez 0,2% des patients (13 cas).

L'augmentation des aminotransférases a été plus fréquente dans les études réalisées dans l'incontinence urinaire.

Parmi les notifications spontanées d'anomalies hépatiques rapportées sous duloxétine colligées sur la période post-commercialisation de 18 mois, un total de 256 cas d'atteintes hépatiques ont été identifiées. Neuf cas ont été fatals. 77 cas ont été classés d'imputabilité possible, 7 cas d'imputabilité probable, 45 cas d'imputabilité peu probable et 127 cas étaient insuffisamment documentés. Chez au moins 44 patients, une autre étiologie ou des facteurs de risque avaient été identifiés.

Dans la majorité des cas, l'événement est survenu dans les 2 premiers mois de traitement ; la posologie moyenne était de 58 mg/j (30 à 180 mg/j).

Les événements hépatiques rapportés étaient peu documentés. La nature de l'atteinte hépatique n'avait été identifiée que chez 46 patients : cytolytique (35 cas), choléstatique (7 cas), mixte (4 cas).

Onze cas d'insuffisances hépatiques ont été rapportés dont 7 fatals ; dans la plupart des cas, des facteurs de risques étaient associés (alcool, surdosage en paracétamol...). Dans 3 cas, la survenue de l'atteinte hépatique dans les premiers jours de traitement, l'amélioration ou la disparition de l'événement à l'arrêt du traitement et l'absence de facteurs de risque clairement identifiés suggèrent l'association possible des troubles avec la prise de duloxétine. Un cas de nécrose hépatique fatal et un cas d'encéphalopathie hépatique fatal ont été rapportés.

Sur la période couverte par le PSUR 4, 150 nouveaux cas d'atteintes hépatiques ont été identifiés. Trois cas ont été fatals. 50 cas ont été classés d'imputabilité possible, 19 cas d'imputabilité probable, 26 cas d'imputabilité peu probable et 55 cas étaient insuffisamment documentés.

Le laboratoire estime le taux d'atteintes hépatiques rapportées sous duloxétine à 26,2 pour 100 000 patients-années ; le taux d'atteintes hépatiques considérées comme probables ou possibles est estimé à 9,9 pour 100 000 patients-années. Une sous-notification habituelle peut être évoquée mais

ne peut être chiffrée. L'estimation du taux d'atteintes hépatiques médicamenteuses en population générale, issue de la littérature, se situent entre 0,7 et 40,6 pour 100 000 patients-années.

#### b. Risque suicidaire

Au cours des études versus placebo (14 486 patients dont 8 423 traités par duloxétine) les idées suicidaires ont été rapportées chez 38 patients (0,45%) traités par duloxétine et 23 patients sous placebo (0,38%). Un suicide a été observé sous duloxétine et sous placebo. 7 tentatives de suicide sous duloxétine et 2 tentatives de suicide sous placebo ont été rapportées. Les données ne suggèrent aucune augmentation du risque suicidaire dans des indications psychiatriques (RR=0,97 IC 95% 0,59-1,61). Le RR est de 2,37 (IC 95% 1,06-5,27) dans des indications urologiques.

Les données des études versus comparateurs actifs (escitalopram, fluoxétine, paroxétine, venlafaxine) ont montré un risque suicidaire accru sous duloxétine par rapport aux comparateurs (4 026 patients dont 2 281 traités par duloxétine) :

- suicide : duloxétine 1 cas (0,04%)
- tentative de suicide : duloxétine 7 cas (0,31%), comparateur 1 cas (0,06%)
- idées suicidaires : duloxétine 20 cas (0,88%), comparateur 5 cas (0,29%)

Le risque relatif (RR) pour les événements liés au suicide codés de 1 à 4<sup>1</sup> est de 3,44 (IC 95% 1,42-8,32). Le risque relatif (RR) pour les événements codés de 1 à 9 est de 3,25 (IC 95% 1,51-7,0).

En excluant l'essai comportant un groupe duloxétine sous-dosé, les résultats ont montré respectivement des RR de 2,1 (IC 95% 0,7-6,8) et de 2,3 (IC 95% 0,9-5,8).

Parmi les notifications de troubles psychiatriques colligés sur la période post-commercialisation de 18 mois, 524 événements liés au suicide ont été identifiés. 376 cas ont été évalués :

- suicide (55 cas)
- tentative de suicide (116 cas)
- idées suicidaires (203 cas)

Parmi les cas renseignés sur l'indication, 84% des patients recevaient la duloxétine pour dépression. Le trouble a été amélioré ou a disparu à l'arrêt du traitement dans 117 cas (sur 174 cas renseignés).

Le taux de comportements et d'idées liés au suicide a été estimé à 39,7 pour 100 000 patients-années (18,4 pour 100 000 patients-années concernant les comportements suicidaires).

Sur la période couverte par le PSUR 4, 192 événements liés au suicide ont été identifiés. 162 cas ont été évalués :

- suicide (29 cas)
- tentative de suicide (44 cas)
- idées suicidaires (89 cas)

Parmi les cas renseignés sur l'indication, 82% des patients recevaient la duloxétine pour dépression. Une amélioration du trouble a été observée à l'arrêt du traitement dans 58 cas (sur 68 cas renseignés).

### **3.4. Conclusion**

#### **3.4.1 Épisodes dépressifs majeurs**

L'efficacité de la duloxétine à des posologies comprises entre 60 mg et 120 mg par jour a été démontrée versus placebo, dans le traitement de l'épisode dépressif majeur dans des études à court terme. Une méta-analyse évaluant l'efficacité de la duloxétine versus placebo estime la différence de réduction du score HAMD<sub>17</sub> entre les deux traitements à -2,2 points (IC 95% -2,73;-1,66).

Au cours d'une période de traitement de 26 semaines, le risque de rechute observé sous duloxétine (60 mg/j) a été inférieur à celui observé sous placebo chez des patients ayant répondu à un traitement par duloxétine en ouvert de 12 semaines.

Les méta-analyses ayant comparé la duloxétine versus ISRS et venlafaxine n'ont pas montré de différences d'efficacité cliniquement pertinentes entre les différents produits.

---

<sup>1</sup> Suicide-related events - code 1 (completed suicide), code 2 (suicide attempt), code 3 (preparatory acts toward imminent suicidal behavior), code 4 (suicidal ideation), code 5 (self-injurious behavior), code 6 (not enough information, fatal), code 9 (not enough information, nonfatal).

Deux études ont évalué l'efficacité de la duloxétine versus placebo dans la symptomatologie douloureuse associée à l'épisode dépressif majeur. Le critère principal de ces deux études était la variation du score de l'item 5 "intensité de la douleur en moyenne" (score 0 à 10) du questionnaire BPI. L'étude HMDH a montré une amélioration de 0,94 point par rapport au placebo à 10 semaines de traitement. L'analyse des données de la deuxième étude ne montre pas de différence versus placebo. La Commission regrette l'absence d'études comparatives directes versus traitements actifs.

### 3.4.2 Douleurs neuropathiques diabétiques

Les études comparatives versus placebo réalisées dans le traitement des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques ont montré l'efficacité de la duloxétine (60 à 120 mg/j) à court terme (12 semaines). Le bénéfice clinique observé versus placebo a été modeste, de l'ordre de 1 à 1,5 point sur l'échelle de Likert (0 à 10). Le maintien de l'efficacité de la duloxétine à moyen terme (6 mois de traitement) reste à évaluer.

La Commission regrette l'absence d'études comparatives directes versus traitements actifs, en particulier versus imipraminiques. Le dossier ne comporte pas de résultats de comparaisons indirectes pertinentes dans cette indication.

### 3.4.3 Données de tolérance

Il n'y a pas à ce jour suffisamment d'éléments pour attribuer à la duloxétine une hépatotoxicité majeure. Néanmoins, l'incidence des anomalies observées dans les essais cliniques n'écarte pas cette éventualité.

Les données de notifications spontanées incitent à maintenir la surveillance de la tolérance hépatique de la duloxétine (compte tenu d'une probable sous notification).

Concernant le risque suicidaire, les études versus placebo n'ont pas mis en évidence de risque majoré sous duloxétine. Mais le risque d'événement apparenté au suicide est 2 fois plus fréquent sous duloxétine que sous l'antidépresseur de comparaison dans les études versus traitement actif. Les chiffres de notifications spontanés ne permettent pas de conclure ; la probabilité qu'une réponse puisse être apportée par la notification spontanée est faible, à moins d'un risque très important, en dehors des fourchettes établies en population générale.

Depuis la première approbation de Cymbalta, le RCP du produit a fait l'objet de plusieurs modifications concernant le paragraphes 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi et le paragraphe 4.8 Effets indésirables.

Suite à l'évaluation des données des PSUR 1 et 2, les atteintes hépatiques ont été mentionnées dans le paragraphe 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi :

#### *Hépatite et augmentation des enzymes hépatiques*

Des atteintes hépatiques, incluant des augmentations sévères des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale), des hépatites et des ictères, ont été rapportées avec la duloxétine. La plupart d'entre elles sont survenues au cours des premiers mois de traitement. L'atteinte hépatique était principalement cytolytique. La duloxétine doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par d'autres médicaments associés à des atteintes hépatiques (avis de la Commission européenne du 29 mars 2006).

Suite à l'évaluation des données du PSUR 3, "l'insuffisance hépatique" a été mentionnée dans le paragraphe 4.8 Effets indésirables. Le paragraphe concernant la pression artérielle et la fréquence cardiaque du paragraphe 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi a été modifié. Les patients présentant une hypertension non équilibrée ont été mentionnés dans le paragraphe 4.3 Contre-indications.

L'Agence européenne des médicaments considère que la balance bénéfico-risque est favorable pour la duloxétine dans toutes les indications. Cependant les préoccupations soulevées en terme de sécurité nécessitent un suivi. La firme doit soumettre une variation pour mettre à jour le RCP, fournir des revues cumulatives, concernant notamment les effets indésirables hépatiques sévères, les événements relatifs au suicide et les effets cardiovasculaires (en particulier arythmie et insuffisance cardiaque), mettre en place dès que possible des études cliniques dans le cadre du plan de gestion des risques.

Le Plan de Gestion des Risques européen (rapport final daté du 22 janvier 2007) inclut une étude de cohorte rétrospective aux USA, dont l'objectif principal est d'identifier les événements hépatiques sévères et les accidents cardio-vasculaires survenus sous antidépresseurs (duloxétine, venlafaxine, ISRS, tricycliques, nefazodone), de déterminer leur prévalence, de rechercher une éventuelle relation entre incidence des événements hépatiques et dose (environ 30 000 patients traités par duloxétine sont prévus). Un suivi des prescriptions de duloxétine est prévu auprès d'un panel de médecins généralistes au Royaume-Uni.

En France, un suivi national de pharmacovigilance est prévu. Des mesures de minimisation du risque sont envisagées.

## 4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### Épisodes dépressifs majeurs

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 modéré.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Intérêt de santé publique :

Les épisodes dépressifs majeurs représentent un fardeau majeur en termes de santé publique. L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique. Cependant, on ne peut présumer, au vu des données fournies, que CYMBALTA apportera une réponse à ce besoin différente de celle apportée par les autres traitements disponibles. Au vu des données d'efficacité des études cliniques et des comparaisons indirectes, et compte tenu des modifications récentes apportées au RCP concernant la tolérance (notamment hépatique) de la duloxétine, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité de CYMBALTA dans cette indication par rapport aux antidépresseurs existants.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour CYMBALTA dans cette indication.

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

#### Douleurs neuropathiques diabétiques

Parmi les troubles sensitifs des neuropathies diabétiques, les douleurs constituent 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après 12 semaines de traitement est modéré. Le rapport efficacité/effets indésirables à moyen terme reste à déterminer.

Des alternatives médicamenteuses existent.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par les douleurs neuropathiques diabétiques périphériques est modéré. Il existe un besoin thérapeutique, dans la mesure où les traitements existants sont peu efficaces. Cependant, on ne peut présumer, au vu des données fournies, que CYMBALTA apportera une réponse supplémentaire à ce besoin par rapport à la prise en charge actuelle. Il est difficile de préjuger d'un apport de CYMBALTA en termes de morbidité (qualité de vie comprise) dans la mesure où les études cliniques ont été réalisées versus placebo et sur une période trop courte pour une approche de santé publique. Aussi, il n'est pas attendu d'impact sur la morbidité avec CYMBALTA par rapport aux médicaments disponibles dans cette indication.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour CYMBALTA dans cette indication.

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

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

##### Épisodes dépressifs majeurs

CYMBALTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antidépresseurs dans la prise en charge de l'épisode dépressif majeur (c'est à dire caractérisé).

##### Douleurs neuropathiques diabétiques périphériques

En l'absence de données comparatives, CYMBALTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux traitements habituellement utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques.

#### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

##### Épisodes dépressifs majeurs<sup>i,ii</sup>

En cas d'épisode dépressif léger, une psychothérapie est proposée en première intention, en fonction de l'accessibilité de ce type de traitement et des préférences du patient; sinon, les antidépresseurs peuvent être proposés.

En cas d'épisode dépressif modéré, les antidépresseurs sont proposés en première intention; l'association antidépresseurs-psychothérapie peut être proposée en cas de difficultés psychosociales ayant un retentissement marqué sur la vie du patient.

En cas d'épisode dépressif sévère, les antidépresseurs sont indispensables (*grade A*).

Le choix de la spécialité doit être limité aux médicaments dont le RCP mentionne l'existence d'études concluantes chez les patients présentant une dépression sévère.

Il est recommandé de réévaluer la réponse au traitement après 4 à 8 semaines de traitement afin d'évaluer l'efficacité du traitement.

L'arrêt du traitement médicamenteux d'un épisode dépressif isolé peut être discuté 6 mois après obtention de la rémission clinique. La réduction de posologie doit se faire très progressivement sur plusieurs semaines.

##### Douleur neuropathique diabétique périphérique<sup>iii,iv,v,vi,vii</sup>

La neuropathie diabétique périphérique se définit par la présence de symptômes et/ou de signes d'altération nerveuse périphérique secondaires au diabète. Les manifestations neurologiques sont diverses et peuvent se manifester sous la forme de troubles sensitifs, de troubles moteurs, d'anomalies des réflexes ou d'atteintes des nerfs crâniens. La neuropathie distale et symétrique en est la forme clinique la plus fréquente.

L'amélioration du contrôle glycémique est un élément important du traitement de la neuropathie diabétique.

Diverses approches thérapeutiques des douleurs neuropathiques ont été préconisées en se fondant principalement sur leur étiologie, sur les symptômes présentés par le patient ou sur les mécanismes physiopathologiques. Une approche optimale nécessite la prise en compte de la diversité et de l'importante hétérogénéité des situations cliniques, qui peuvent évoluer dans le temps chez un même patient.

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou répondent peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés).

Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou sur l'utilisation d'antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques. Ces traitements ont une efficacité modérée. Leur profil de tolérance peut en limiter la prescription. Les répondeurs à ces différents traitements sont encore mal identifiés.

Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

La prise en charge thérapeutique optimale du patient peut nécessiter une évaluation régulière et des adaptations de la stratégie thérapeutique au cours de l'évolution de la maladie sous-jacente.

Le traitement des douleurs chroniques doit souvent comporter une prise en charge non pharmacologique, fondée sur l'utilisation de traitements physiques et/ou psychothérapeutiques.

#### **4.4. Population cible**

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

La prévalence à un an des épisodes dépressifs caractérisés dans la population générale peut être estimée à environ 5%.

Au 1er janvier 2006, la population de la France métropolitaine et des départements d'outre-mer est estimée à 62,9 millions d'habitants. Le nombre de sujets adultes peut être estimé à 48 millions. L'extrapolation des données de prévalence à la population française permet d'estimer à 2,4 millions le nombre de patients adultes présentant un épisode dépressif majeur.

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

La prévalence du diabète dans la population française est estimée à 3,7%, soit 2 238 500 personnes.

Une grande disparité est observée selon les études dans la fréquence de la neuropathie diabétique (symptômes non spécifiques, critères diagnostiques variables...).

Deux facteurs essentiels influent sur la fréquence et la gravité de la neuropathie : la durée de la maladie et la qualité du contrôle glycémique.

Dans une étude française<sup>1</sup>, la prévalence de la neuropathie périphérique symptomatique observée a été de 8,9%. La neuropathie diabétique était définie par une absence bilatérale des réflexes achilléens et/ou une perception anormale des vibrations associées à au moins un symptôme (douleur, faiblesse musculaire, diminution de la sensibilité).

D'après les données de deux études<sup>2,3</sup> fournies par la firme, 7% à 16% des patients diabétiques souffrent d'une neuropathie diabétique douloureuse, soit environ 157 000 à 365 000 personnes en France.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités CYMBALTA 30 mg (B/7, B/28) et 60 mg (B/28) et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics des spécialités CYMBALTA 30 mg (B/7, B/28) et CYMBALTA 60 mg (B/28 et B/100) dans les indications et aux posologies de l'AMM.

---

1 Delcourt C, Papoz L. Le diabète et ses complications dans la population française. Ed. INSERM, 1996.

2 Daoui C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004 ;21:976-82.

3 Etude de prévalence Lilly, 2005.

#### 4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

#### 4.5.2 Taux de remboursement : 65%

---

<sup>i</sup> Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire - Recommandations ANAES, Mai 2002.

<sup>ii</sup> Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Afssaps, octobre 2006.

<sup>iii</sup> Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. EMC 17-023-2005.

<sup>iv</sup> Chen H, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. Mayo Clin Proc 2004 ;79 :1533-1545

<sup>v</sup> Eisenberg E et al. Efficacy and safety of opioïd agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2005;293(24):3043-52.

<sup>vi</sup> Dworkin RH et al. Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, mechanisms, and Treatment Recommendations. Arch Neurol 2003;60:1524-34.

<sup>vii</sup> Attal N et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. European Journal of Neurology 2006,13:1153-69.