

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CYMBALTA (duloxétine), antidépresseur

Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement du trouble anxieux généralisé

L'essentiel

- ▶ CYMBALTA (duloxétine) est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradréline, indiqué dans le traitement du trouble anxieux généralisé.
- ▶ Compte tenu du risque d'hépatotoxicité et du risque suicidaire, l'intérêt clinique de CYMBALTA est insuffisant dans cette affection.

Indications préexistantes

- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.
- Ce médicament est déjà indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) et dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte.

Stratégie thérapeutique

- Le besoin thérapeutique dans le trouble anxieux généralisé est couvert par les thérapeutiques existantes : autres antidépresseurs et thérapie comportementale et cognitive (TCC) notamment.

Données cliniques

- Dans le trouble anxieux généralisé, l'efficacité de la duloxétine a été évaluée pendant 9 ou 10 semaines dans quatre études randomisées en double aveugle. 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).

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

- Avec un recul de 4 ans de commercialisation de la duloxétine, les principaux risques identifiés demeurent, notamment suicides et hépatotoxicité, dont des insuffisances hépatiques et des atteintes hépatiques sévères parfois mortelles.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été ceux habituellement décrits sous duloxétine.

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 %, sans cas d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique. Jusqu'au 2 août 2008, un total de 942 cas d'atteintes hépatiques potentielles, dont 142 cas cliniquement significatifs (15 %), ont été rapportés. Parmi ces 142 cas, dont 22 cas d'insuffisance hépatique, 96 cas d'atteinte hépatique sévère et 24 décès, 10 cas ont été classés d'imputabilité probable et 58 d'imputabilité possible. 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.

Les données des études cliniques relatives aux idées suicidaires, auto-agressions et suicides 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.

Les résultats de plusieurs études visant à mieux étudier la tolérance du produit et réalisées dans le cadre d'un plan de gestion de risques ne sont pas encore disponibles.

Intérêt du médicament

- Dans le trouble anxiété généralisée, compte tenu des autres thérapeutiques disponibles et au vu des préoccupations en termes de tolérance, concernant notamment le risque hépatique et le risque suicidaire, le service médical rendu* (SMR) par CYMBALTA 30 mg et 60 mg est insuffisant pour justifier sa prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital dans l'extension d'indication « trouble anxiété généralisée ».

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

