

Londres, le 23 octobre 2008
Réf. doc. EMEA/599098/2008

**Questions et réponses sur la recommandation de refus d'une modification de
l'autorisation de mise sur le marché
concernant
Cymbalta/Xeristar**

Dénomination commune internationale (DCI): *duloxétine*

Le 23 octobre 2008, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et a recommandé le refus d'une modification de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament Cymbalta/Xeristar 30 mg et 60 mg, gélules gastrorésistantes. Cette modification concernait une extension de l'indication pour y ajouter le traitement de la fibromyalgie. Les sociétés qui ont demandé l'autorisation sont Eli Lilly Nederland B.V. (pour Cymbalta) et Boehringer Ingelheim International GmbH (pour Xeristar). Elles pourront demander un nouvel examen de l'avis dans un délai de 15 jours après réception de la notification de cet avis négatif.

Qu'est-ce que Cymbalta/Xeristar?

Cymbalta/Xeristar est un médicament contenant le principe actif duloxétine. Il est disponible en gélules gastrorésistantes. «Gastrorésistant» signifie que le contenu des gélules traverse l'estomac et atteint l'intestin sans subir de dégradations durant le transit, ce qui permet au principe actif de ne pas être détruit par le milieu acide de l'estomac.

Cymbalta/Xeristar est autorisé depuis décembre 2004. Il est utilisé pour le traitement des adultes présentant les affections suivantes:

- épisodes dépressifs majeurs;
- douleurs dues à une neuropathie diabétique périphérique (lésions des nerfs des extrémités pouvant survenir chez les patients diabétiques);
- trouble anxieux généralisé (anxiété ou nervosité prolongées dues aux soucis quotidiens).

Dans quel cas Cymbalta/Xeristar devait-il être utilisé?

Cymbalta/Xeristar devait également être utilisé pour le traitement des adultes souffrant de fibromyalgie, une maladie provoquant des douleurs durables et étendues, ainsi que des réactions douloureuses au toucher. La fibromyalgie peut aussi causer d'autres symptômes tels que sensibilité, raideur, fatigue, anxiété et changements dans la manière dont le patient dort, se sent et pense. La cause de la fibromyalgie est inconnue. Cymbalta/Xeristar devait être utilisé chez les patients souffrant de fibromyalgie avec ou sans dépression.

Comment Cymbalta/Xeristar doit-il agir?

Le principe actif de Cymbalta/Xeristar, la duloxétine, est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Il agit en empêchant les neurotransmetteurs 5-hydroxytryptamine (également appelée sérotonine) et noradrénaline d'être réabsorbés par les cellules nerveuses du cerveau et de la moelle épinière.

Les neurotransmetteurs sont des composés chimiques qui permettent aux cellules nerveuses de communiquer entre elles. En bloquant leur recapture, la duloxétine augmente la quantité de ces neurotransmetteurs dans les espaces situés entre ces cellules nerveuses, augmentant ainsi le niveau de communication entre les cellules.

Les neurotransmetteurs étant supposés intervenir dans la fibromyalgie, bloquer leur recapture par les cellules nerveuses est censé améliorer les symptômes de la maladie.

Quelle a été la documentation présentée par les sociétés pour justifier la demande auprès du CHMP?

Les résultats de cinq études incluant au total 1.718 adultes souffrant de fibromyalgie ont été présentés au CHMP à l'appui de la demande. Quatre de ces études ont été menées sur une période courte, de trois à six mois, et ont comparé Cymbalta/Xeristar à un placebo (un traitement fictif) chez 1.411 patients au total. La cinquième étude, de longue durée, a comparé les effets de deux doses Cymbalta/Xeristar sur une période d'un an chez 307 patients.

Dans toutes les études, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient basés sur des modifications des symptômes des patients, en particulier des degrés de douleur, ainsi que de leur état de santé général. Ces paramètres ont été mesurés à l'aide d'échelles et de questionnaires standard.

Quelles étaient les principales réserves ayant conduit au refus de la modification de l'autorisation de mise sur le marché par le CHMP?

Le CHMP avait des réserves dans la mesure où l'efficacité de Cymbalta/Xeristar dans le traitement de la fibromyalgie n'avait pas été démontrée de façon suffisante. Le CHMP a considéré que dans les études de courte durée l'effet de Cymbalta/Xeristar était trop faible pour être pertinent pour les patients: l'amélioration des symptômes n'avait pas été clairement démontrée et les effets modérés de Cymbalta/Xeristar pouvaient être dus à son effet d'amélioration de l'humeur des patients. Le CHMP a également conclu que l'étude de longue durée était insuffisante pour montrer l'efficacité du médicament et qu'il serait nécessaire de mener une étude de longue durée comparant Cymbalta/Xeristar à un placebo.

Le CHMP a alors émis un avis indiquant que les bénéfices de Cymbalta/Xeristar pour le traitement de la fibromyalgie n'étaient pas supérieurs aux risques qu'il comporte. Le CHMP a donc recommandé le refus de la modification à l'autorisation de mise sur le marché.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques de Cymbalta/Xeristar?

Les sociétés ont informé le CHMP qu'il n'y a actuellement aucun essai clinique en cours avec Cymbalta/Xeristar chez des patients souffrant de fibromyalgie en Europe.

Qu'en est-il de l'utilisation de la duloxétine pour le traitement d'autres maladies?

L'utilisation de la duloxétine est également autorisée, sous les noms d'Ariclaim et de Yentreve, pour l'incontinence urinaire d'effort. Les indications autorisées n'induisent aucune conséquence quant à l'utilisation de Cymbalta/Xeristar, d'Ariclaim ou d'Yentreve, dont le rapport bénéfices/risques n'a pas changé.

Ce médicament n'est plus autorisé