

17 novembre 2011
EMA/901723/2011
EMEA/H/C/000552/WS/0076
EMEA/H/C/000572/WS/0076
EMEA/H/C/000573/WS/0076

Questions et réponses

Refus d'une modification des autorisations de mise sur le marché pour Ariclaim, Cymbalta et Xeristar (duloxétine)

Résultat du réexamen

Le 21 juillet 2011, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif, recommandant le refus d'une modification des autorisations de mise sur le marché pour Ariclaim, Cymbalta et Xeristar, des médicaments contenant de la duloxétine. La modification concernait l'ajout d'une nouvelle indication, le traitement des douleurs somatiques chroniques modérées à sévères chez les patients qui ne prennent pas régulièrement des AINS. La société qui a soumis la demande de modification des autorisations est Eli Lilly.

Le demandeur a sollicité un réexamen de l'avis. Après avoir considéré les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminié l'avis initial et a confirmé le refus de la modification des autorisations de mise sur le marché, le 17 novembre 2011.

Qu'est-ce que Ariclaim, Cymbalta et Xeristar?

Ariclaim, Cymbalta et Xeristar sont des médicaments contenant le principe actif duloxétine. Ils sont disponibles sous la forme de gélules gastrorésistantes.

Ariclaim est utilisé pour le traitement de la douleur due à une neuropathie diabétique périphérique (lésions des nerfs des extrémités pouvant survenir chez les patients diabétiques).

Outre la douleur due à une neuropathie diabétique périphérique, Cymbalta et Xeristar sont également utilisés pour les épisodes dépressifs majeurs et le trouble anxieux généralisé (anxiété ou nervosité prolongées dues aux soucis quotidiens).



Dans quel cas les médicaments devaient-il être utilisés?

En plus de leurs utilisations approuvées, les trois médicaments devaient également être utilisés pour le traitement des douleurs somatiques chroniques (de longue durée) modérées à sévères chez les patients qui ne prennent pas régulièrement des anti-douleurs AINS (médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les douleurs somatiques se manifestent au niveau de la surface du corps (notamment de la peau) ou des tissus musculo-squelettiques (comme les muscles squelettiques, les os et les articulations). Elles ne comprennent pas les douleurs siégeant aux organes internes, tels que l'estomac et les intestins.

Comment doivent-ils agir?

Les médicaments doivent agir de la même manière que dans la neuropathie diabétique périphérique. Le principe actif, 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. Ces neurotransmetteurs intervenant dans la réduction de la sensation de la douleur, le blocage de leur recapture par les cellules nerveuses peut améliorer les symptômes de la douleur.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

La société a présenté les résultats de cinq études principales incluant 839 patients présentant des douleurs somatiques chroniques: deux études menées chez des patients souffrant de douleurs au genou, dues à de l'ostéoarthrite (gonflement et douleurs au niveau des articulations) et trois études menées chez des patients présentant des douleurs chroniques dans le bas du dos. Les patients inclus dans les études ont été traités par la duloxétine ou un placebo (un traitement fictif), certains patients les ayant pris en association avec des AINS. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la modification de la sévérité des douleurs, évaluée par les patients sur une échelle à 11 points, après 12 ou 13 semaines de traitement.

Quelles ont été les principales réserves du CHMP ayant conduit au refus de la modification des autorisations de mise sur le marché?

Le CHMP a noté que les études n'avaient pas prouvé que la duloxétine apporterait un bénéfice significatif dans l'indication faisant l'objet de la demande. Il y avait également une insuffisance de preuves que son effet pouvait persister dans le temps, un point important pour le traitement de maladies de longue durée. De plus, davantage d'informations étaient nécessaires concernant les effets de la duloxétine chez les personnes âgées et sa sécurité chez les patients auxquels elle est destinée, qui incluent les personnes âgées. Le CHMP a donc conclu qu'il n'avait pas été démontré que les bénéfices de la duloxétine sont supérieurs à ses risques dans le traitement des douleurs somatiques chroniques modérées à sévères chez les patients qui ne prennent pas régulièrement des AINS.

Au cours du réexamen, le comité a considéré l'utilisation de la duloxétine dans un groupe plus restreint de patients, celui des patients présentant des douleurs chroniques dans le bas du dos ou de l'ostéoarthrite (gonflement et douleurs au niveau des articulations) de sévérité au moins modérée, qui

ne peuvent pas utiliser des AINS. Le comité a cependant estimé que ses réserves n'avaient toujours pas trouvé de solutions appropriées et a confirmé son avis négatif initial recommandant le refus d'une modification des autorisations de mise sur le marché.

Quelles sont les conséquences de ce refus pour les patients participant aux essais cliniques ou bénéficiant de programmes d'utilisation compassionnelle?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a actuellement aucun essai clinique en cours en Europe avec Ariclaim, Cymbalta et Xeristar chez des patients souffrant de douleurs somatiques chroniques.

Qu'en est-il de l'utilisation de Ariclaim, Cymbalta et Xeristar dans leurs indications autorisées?

Il n'y a aucune conséquence sur l'utilisation de ces médicaments dans leurs indications autorisées, pour lesquelles le rapport bénéfice/risque reste inchangé.

Le rapport européen public d'évaluation complet relatif à Ariclaim, Cymbalta et Xeristar est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports.