

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Usage de la duloxétine

Annexes complémentaires au rapport en soutien sur l'état
des connaissances sur la duloxétine

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Le présent document contient les annexes complémentaires au rapport en soutien à l'état des connaissances sur la duloxétine.

Le plan de réalisation du présent produit de connaissance a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, protocoles médicaux nationaux et ordonnances associées de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 septembre 2019. Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ces annexes et le rapport final sont accessibles en ligne dans la section [Publications](#) de notre site *Web*.

Renseignements

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

2535, boulevard Laurier, 5e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
Téléphone : 418 643-1339
Télécopieur : 418 646-8349

2021, avenue Union, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
Téléphone : 514 873-2563
Télécopieur : 514 873-1369

inesss@inesss.qc.ca
www.inesss.qc.ca

Responsabilité

L'Institut rend accessibles les principales informations qui ont servi à la préparation du rapport en soutien à l'élaboration de l'état des connaissances sur la duloxétine aux lecteurs qui désirent plus de détails sur sa démarche scientifique.

Ce document n'a pas fait l'objet d'une révision linguistique. Il ne reflète pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

ANNEXE A.....	1
Stratégie de recherche d'information.....	1
ANNEXE B.....	4
Sélection des documents (diagramme de flux)	4
ANNEXE C	43
Évaluation de la qualité méthodologique des documents	43
ANNEXE D	76
Tableaux d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique	76
ANNEXE E.....	105
Efficacité et innocuité de la duloxétine provenant des études primaires.....	105
ANNEXE F	431
Modalités d'usage de la duloxétine provenant des guides de pratiques cliniques et des monographies de produit	431
ANNEXE G	453
Évaluation des lecteurs externes.....	453

LISTE DES TABLEAUX

Tableau B-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche.....	5
Tableau B-2 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Trouble dépressif majeur ...	16
Tableau B-3 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Trouble d'anxiété généralisé ...	27
Tableau B-4 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Neuropathie diabétique périphérique	29
Tableau B-5 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Fibromyalgie	33
Tableau B-6 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Arthrose du genou	36
Tableau B-7 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Lombalgie chronique	38
Tableau B-8 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Maladies mentales.....	40
Tableau B-9 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Douleurs chroniques.....	41
Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires à partir de la grille CASP.....	43
Tableau C-2 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille R-AMSTAR.....	66
Tableau C-3 Évaluation de la qualité méthodologique des GPC à partir de la grille AGREE-GRS	72
Tableau D-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur	76

Tableau D-2	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisé	88
Tableau D-3	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une neuropathie diabétique périphérique.....	92
Tableau D-4	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une fibromyalgie	97
Tableau D-5	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une arthrose du genou	101
Tableau D-6	Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une lombalgie chronique	103
Tableau E-1	Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur	105
Tableau E-2	Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisé.....	262
Tableau E-3	Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une neuropathie diabétique périphérique	299
Tableau E-4	Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une fibromyalgie	346
Tableau E-5	Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une arthrose du genou.....	392
Tableau E-6	Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une lombalgie chronique.....	413
Tableau F-1	Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un dépressif majeur	431
Tableau F-2	Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisé.....	440
Tableau F-3	Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une neuropathie diabétique périphérique	444
Tableau F-4	Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une fibromyalgie	446
Tableau F-5	Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une arthrose du genou.....	448
Tableau F-6	Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une lombalgie chronique.....	450
Tableau G-1	Évaluation des lecteurs externes.....	453

LISTE DES FIGURES

Figure B-1	Diagramme de flux.....	4

ANNEXE A

Stratégie de recherche d'information

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM)	
Date du repérage : octobre 2019	
Limites : -2019 (#10 : 2014-2019) ; anglais, français	
#1	Duloxetine Hydrochloride[mh]
#2	cymbalta[tiab] OR duloxetin*[tiab]
#3	#1 OR #2
#4	Anxiety[majr] OR Depressive Disorder, Major[majr] OR Diabetic Neuropathies[majr] OR Fibromyalgia[majr] OR Low Back Pain[majr] OR Neuralgia[majr:noexp] OR Osteoarthritis[majr]
#5	anxiety[tiab] OR depression[all] OR depressive[tiab] OR fibromyalgia*[tiab] OR low back[tiab] OR lower back[tiab] OR lumbar[tiab] OR neuropath*[tiab] OR osteoarthritis*[tiab]
#6	#4 OR #5
#7	#3 AND #6
#8	anxiety[ti] OR depression[ti] OR depressive[ti] OR fibromyalgia*[ti] OR low back[ti] OR lower back[ti] OR neuropath*[ti] OR osteoarthritis*[ti]
#9	Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guidelines as Topic[mh:noexp] OR Practice Guidelines as Topic[mh] OR Health Planning Guidelines[mh] OR Clinical Protocols[mh] OR guideline*[ti] OR guide line*[ti] OR guidance*[ti] OR practical guide*[ti] OR CPG[ti] OR CPGs[ti]
#10	#8 AND #9
#11	#7 OR #10
#12	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti]
#13	#11 NOT #12
#14	Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])
#15	#13 NOT #14

Embase (Ovid)	
Date du repérage : octobre 2019	
Limites : -2019 (8 : 2014-2019) ; anglais, français	
1	*Duloxetine/
2	(cymbalta OR duloxetin*).ti,ab
3	1 OR 2
4	(anxiety OR depression OR depressive OR fibromyalgia* OR low back OR lower back OR lumbar OR neuropath* OR osteoarthritis*).ti,ab
5	3 AND 4
6	(anxiety OR depression OR depressive OR fibromyalgia* OR low back OR lower back OR neuropath* OR osteoarthritis*).ti
7	exp *Practice Guideline/ OR *Clinical Protocol/ OR (guideline* OR guide line* OR guidance* OR practical guide* OR CPG OR CPGs).ti
8	6 AND 7
9	5 OR 8
10	Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter*).ti
11	9 NOT 10
12	"Conference Abstract".pt
13	11 NOT 12
14	Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)
15	13 NOT 14

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : octobre 2019 Limites : -2019 ; anglais, français	
1	(cymbalta OR duloxetine*).ti,ab
2	(anxiety OR depression OR depressive OR fibromyalgia* OR low back OR lower back OR lumbar OR neuropath* OR osteoarthritis*).ti,ab
3	1 AND 2

Sites Web et autres sources

Date de la dernière consultation : octobre 2019

Limites : 2014 -2019 ; anglais et français

- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
<https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/search.html>
- Agence canadienne des médicaments et des technologies/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (ACMTS/CADTH)
<https://www.cadth.ca/fr>
- Australian Clinical Practice Guidelines (NHMRC)
<https://www.clinicalguidelines.gov.au/>
- BCGuidelines.ca
<http://www.bcguidelines.ca/>
- Centre fédéral d'expertise en santé (KCE)
<https://kce.fgov.be/fr>
- Cochrane Database of Systematic Reviews
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/about-cdsr>
- Guidelines International Network (G-I-N)
<http://www.g-i-n.net/>
- Haute Autorité de Santé (HAS)
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_6056/fr/recherche-avancee
- Health Quality Ontario (HQP)
<http://www.hqontario.ca/Evidence>
- Health Technology Assessment Database (HTA)
<https://www.cadth.ca/resources/hta-database-canadian-search-interface>
- Infobanque AMC (Association médicale canadienne – Canadian Medical Association)
<https://www.cma.ca/Fr/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx>
- International Network for Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
<http://www.inahta.org>
- National Guideline Clearinghouse (NGC) repris par Guideline Central (en

développement)

<https://www.guidelinecentral.com/summaries/>

- New Zealand Guidelines Group (NZGG)
<http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>
- NHS National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
<https://www.nice.org.uk/guidance>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<http://www.sign.ac.uk>
- Toward Optimized Practice (TOP)
http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/cpgupdatessubscribehere/?sid_id=-1&qid_id=609&lid=1

Autres sources

Les monographies canadiennes et américaines de la duloxétine ont été consultées.

Les sites Web des organismes suivants ont été visités :

- Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) / Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) <https://www.inspq.qc.ca/>
- Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) <http://www.msss.gouv.qc.ca/>

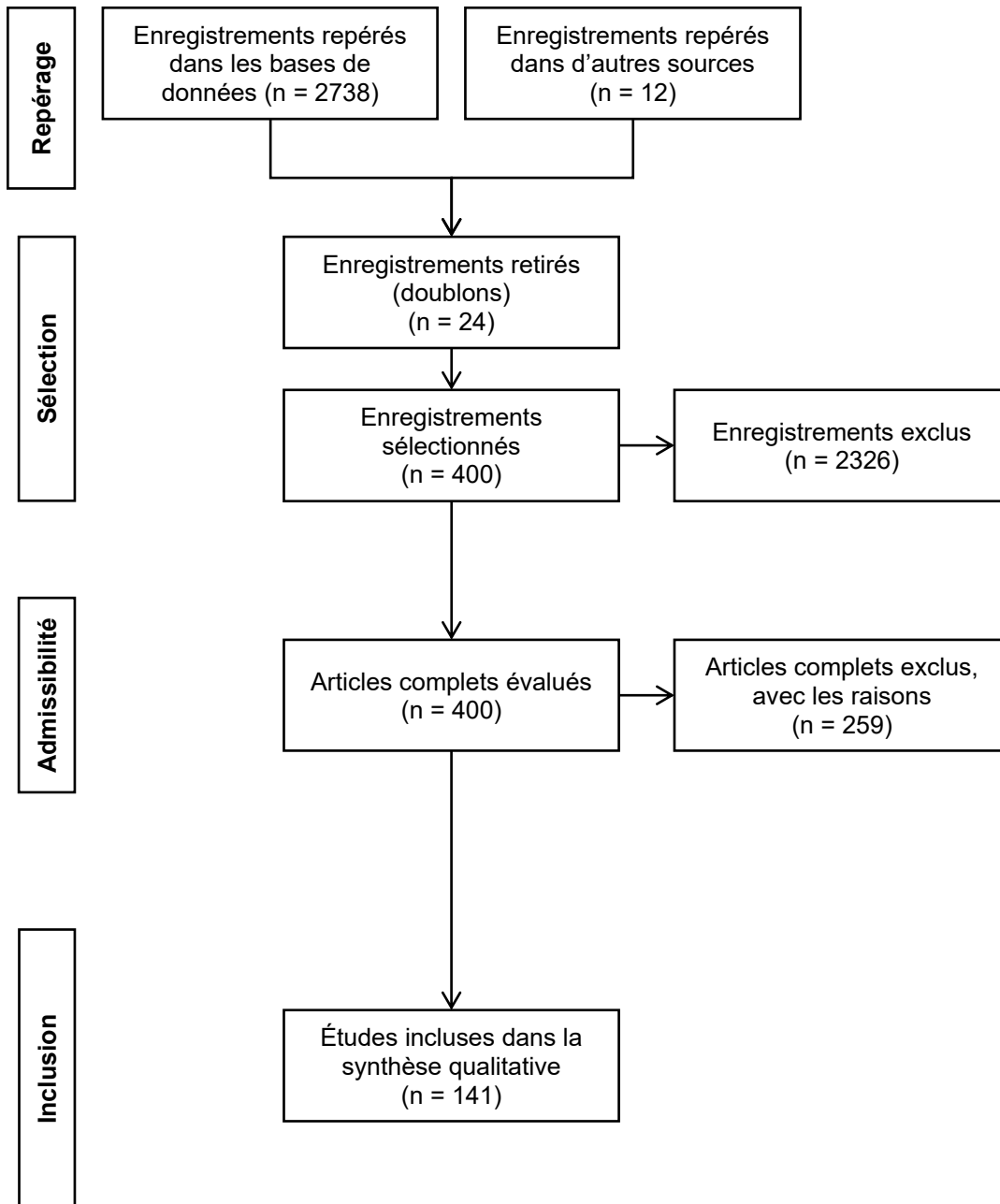
Les sites suivants répertoriant les études en cours ont été visités :

- ClinicalTrials.gov : <https://clinicaltrials.gov/>
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO) : <http://apps.who.int/trialsearch/>

ANNEXE B

Sélection des documents (diagramme de flux)

Figure B-1 Diagramme de flux



Liste des documents retenus

Tableau B-1 Liste des documents retenus pour répondre aux questions de recherche

Identification	Référence	Type d'étude
Trouble dépressif majeur		
Atkinson 2014	Atkinson, S. D., A. Prakash, et al. (2014). "A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder." <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 24(4): 180-189.	ECRA
Badyal 2006	Badyal, D. K., P. P. Khosla, et al. (2006). "Safety and efficacy of duloxetine versus venlafaxine in major depression in Indian patients." <i>JK Science</i> 8(4): 195-199.	ECRA
Baldwin 2012	Baldwin, D. S., H. Loft, et al. (2012). "A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD)." <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 22(7): 482-491.	ECRA
Boulenger 2014	Boulenger, J. P., H. Loft, et al. (2014). "Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder." <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 29(3): 138-149.	ECRA
Brannan 2005	Brannan, S. K., C. H. Mallinckrodt, et al. (2005). "Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder." <i>J Psychiatr Res</i> 39(1): 43-53.	ECRA
Brecht 2007	Brecht, S., C. Courtecuisse, et al. (2007). "Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial." <i>J Clin Psychiatry</i> 68(11): 1707-1716.	ECRA
Cheung 2018	Cheung, A. H., et al. (2018). "Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and Ongoing Management." <i>Pediatrics</i> 141(3).	GPC
Cleare 2015	Cleare, A., et al. (2015). "Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines." <i>J Psychopharmacol</i> 29(5): 459-525.	GPC
Cipriani 2016	Cipriani, A., et al. (2016). "Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis." <i>Lancet</i> 388(10047): 881-890.	RS avec méta-analyse
Cipriani 2018	Cipriani, A., et al. (2018). "Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis." <i>Lancet</i> 391(10128): 1357-1366.	RS avec méta-analyse
Clayton 2007	Clayton, A., S. Kornstein, et al. (2007). "Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder." <i>J Sex Med</i> 4 (4 Pt 1): 917-929.	ECRA
Cutler 2009	Cutler, A. J., S. A. Montgomery, et al. (2009). "Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study." <i>J Clin Psychiatry</i> 70(4): 526-539.	ECRA
Detke 2002a	Detke, M. J., Y. Lu, et al. (2002). "Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial." <i>J Clin Psychiatry</i> 63(4): 308-315.	ECRA
Detke 2002b	Detke, M. J., et al. (2002). "Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression." <i>J Psychiatr Res</i> 36(6): 383-390.	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
Detke 2004	Detke, M. J., C. G. Wiltse, et al. (2004). "Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial." <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> 14(6): 457-470.	ECRA
Dubey 2012	Dubey, A. K., O. M. Raichandani, et al. (2012). "Efficacy of duloxetine compared with imipramine in the treatment of major depressive disorder in Indian patients." <i>International Journal of Pharma and Bio Sciences</i> 3(4): 133-141.	ECRA
Dunlop 2017	Dunlop, B. W., M. E. Kelley, et al. (2017). "Effects of Patient Preferences on Outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PRedICT) Study." <i>Am J Psychiatry</i> 174(6): 546-556.	ECRA
Emslie 2014	Emslie, G. J., A. Prakash, et al. (2014). "A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder." <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 24(4): 170-179.	ECRA
Emslie 2015	Emslie, G. J., T. G. Wells, et al. (2015). "Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder." <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 25(4): 293-305.	Analyse de 2 ECRA poolées
Gaynor 2011a	Gaynor, P. J., M. Gopal, et al. (2011). "Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study." <i>Curr Med Res Opin</i> 27(10): 1859-1867.	ECRA
Gaynor 2011b	Gaynor, P. J., M. Gopal, et al. (2011). "A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms." <i>Curr Med Res Opin</i> 27(10): 1849-1858.	ECRA
Goldstein 2004	Goldstein, D. J., Y. Lu, et al. (2004). "Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine." <i>J Clin Psychopharmacol</i> 24(4): 389-399.	ECRA
Goldstein 2002	Goldstein, D. J., C. Mallinckrodt, et al. (2002). "Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial." <i>J Clin Psychiatry</i> 63(3): 225-231.	ECRA
HAS 2017	Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premiers secours – recommandation de bonne pratique	GPC
Katona 2012	Katona, C., T. Hansen, et al. (2012). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder." <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 27(4): 215-223.	ECRA
Kelin 2010	Kelin, K., M. Berk, et al. (2010). "Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: post hoc analyses from a recurrence prevention study." <i>Int J Clin Pract</i> 64(6): 719-726.	Analyse après-coup
Kennedy 2016	Kennedy, S. H., et al. (2016). "Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments." <i>Can J Psychiatry</i> 61(9): 540-560.	GPC
Khan 2007	Khan, A., A. Bose, et al. (2007). "Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder." <i>Clin Drug Investig</i> 27(7): 481-492.	ECRA
Lam 2008	Lam, R. W., H. F. Andersen, et al. (2008). "Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials." <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 23(4): 181-187.	Analyse de 2 ECRA poolées
Lee 2007	Lee, P., L. Shu, et al. (2007). "Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil." <i>Psychiatry Clin Neurosci</i> 61(3): 295-307.	ECRA
Mahableshwarkar 2013	Mahableshwarkar, A. R., P. L. Jacobsen, et al. (2013). "A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder." <i>Curr Med Res Opin</i> 29(3): 217-226.	ECRA
Mahableshwarkar 2015a	Mahableshwarkar, A. R., P. L. Jacobsen, et al. (2015). "A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
	tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD." <i>Psychopharmacology (Berl)</i> 232(12): 2061-2070.	
Mahableshwarkar 2015b	Mahableshwarkar, A. R., J. Zajecka, et al. (2015). "A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder." <i>Neuropsychopharmacology</i> 40(8): 2025-2037.	ECRA
Montejo 2011	Montejo, A. L., D. G. Perahia, et al. (2011). "Sexual function during long-term duloxetine treatment in patients with recurrent major depressive disorder." <i>J Sex Med</i> 8(3): 773-782.	Étude ouverte puis ECRA
Mowla 2016	Mowla, A., S. A. Dastgheib, et al. (2016). "Comparing the Effects of Sertraline with Duloxetine for Depression Severity and Symptoms: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial." <i>Clin Drug Investig</i> 36(7): 539-543.	ECRA
Nagao 2013	Nagao, K., T. Kishi, et al. (2013). "Comparative clinical profile of mirtazapine and duloxetine in practical clinical settings in Japan: a 4-week open-label, parallel-group study of major depressive disorder." <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 9: 781-786.	Cohorte
NICE CG 90 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management [Internet]. [London]: NICE; 2009 [updated 2018 Apr; cited 2020 Jan 28]. (Clinical guideline [CG90]). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg90	GPC
NICE NG 134	National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management [Internet]. [London]: NICE; 2019 (Clinical guideline [NG134]). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng134	GPC
Nierenberg 2007	Nierenberg, A. A., J. H. Greist, et al. (2007). "Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study." <i>Curr Med Res Opin</i> 23(2): 401-416.	ECRA
Oakes 2012	Oakes, T. M., A. L. Myers, et al. (2012). "Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol." <i>Hum Psychopharmacol</i> 27(1): 47-56.	ECRA
Perahia 2006a	Perahia, D. G., I. Gilaberte, et al. (2006). "Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study." <i>Br J Psychiatry</i> 188: 346-353.	ECRA
Perahia 2006b	Perahia, D. G., D. K. Kajdasz, et al. (2006). "Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder." <i>Int J Clin Pract</i> 60(5): 613-620.	Analyse après-coup
Perahia 2009	Perahia, D. G., G. Maina, et al. (2009). "Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>J Clin Psychiatry</i> 70(5): 706-716.	Étude ouverte puis ECRA
Perahia 2008	Perahia, D. G., Y. L. Pritchett, et al. (2008). "A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder." <i>J Psychiatr Res</i> 42(1): 22-34.	ECRA
Perahia 2006c	Perahia, D. G., F. Wang, et al. (2006). "Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial." <i>Eur Psychiatry</i> 21(6): 367-378.	ECRA
Pigott 2007	Pigott, T. A., A. Prakash, et al. (2007). "Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder." <i>Curr Med Res Opin</i> 23(6): 1303-1318.	ECRA
Polychroniou 2018	Polychroniou, P. E., H. S. Mayberg, et al. (2018). "Temporal Profiles and Dose-Responsiveness of Side Effects with Escitalopram and Duloxetine in Treatment-Naïve Depressed Adults." <i>Behav Sci (Basel)</i> 8(7).	ECRA
Raskin 2008	Raskin, J., C. G. Wiltse, et al. (2008). "Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder." <i>J Clin Psychopharmacol</i> 28(1): 32-38.	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
Raskin 2007	Raskin, J., C. G. Wiltse, et al. (2007). "Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial." <i>Am J Psychiatry</i> 164(6): 900-909.	ECRA
Robinson 2014	Robinson, M., T. M. Oakes, et al. (2014). "Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo." <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> 22(1): 34-45.	ECRA
Russell 2007	Russell, J., et al. (2007). "Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms." <i>Psychiatry (Edgmont)</i> 4(6): 33.	ECRA
Tourian 2009	Tourian, K. A., S. K. Padmanabhan, et al. (2009). "Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies." <i>Clin Ther</i> 31 Pt 1: 1405-1423.	ECRA
US Department of veteran affairs 2016	VA/DoD Clinical Practice Guidelines for the management of major depressive disorder – Prepared by the management of major depressive disorder working group.	GPC
Wade 2007	Wade, A., K. Gembert, et al. (2007). "A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder." <i>Curr Med Res Opin</i> 23(7): 1605-1614.	ECRA
Wang 2015	Wang, Z., X. Xu, et al. (2015). "Treatment of major depressive disorders with generic duloxetine and paroxetine: a multi-centered, double-blind, double-dummy, randomized controlled clinical trial." <i>Shanghai Arch Psychiatry</i> 27(4): 228-236.	ECRA
Wise 2007	Wise, T. N., C. G. Wiltse, et al. (2007). "The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity." <i>Int J Clin Pract</i> 61(8): 1283-1293.	ECRA
Wohlschlag 2009	Wohlschlag, M. M., M. D. Sullivan, et al. (2009). "Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: treatment outcomes in patients with comorbid arthritis." <i>Psychosomatics</i> 50(4): 402-412.	ECRA
Trouble d'anxiété généralisé		
Alaka 2014	Alaka KJ, Noble W, Montejó A, Duenas H, Munshi A, Strawn JR, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>International journal of geriatric psychiatry</i> 2014;29(9):978-86.	ECRA
Allgulander 2008	Allgulander C, Nutt D, Detke M, Erickson J, Spann M, Walker D, et al. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2008 ; 22(4):417-25.	Étude de non-infériorité réalisée à partir de 2 ECRA
Andrews 2018	Andrews G, Bell C, Boyce P, Gale C, Lampe L, Marwat O, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of panic disorder, social anxiety disorder and generalised anxiety disorder. <i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> 2018;52(12):1109-72.	GPC
Baldwin 2014	Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2014;28(5):403-39.	GPC

Identification	Référence	Type d'étude
Bandelow 2015	Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2015;265(5):363-73.	GPC
Davidson 2008	Davidson JR, Wittchen HU, Llorca PM, Erickson J, Detke M, Ball SG, Russell JM. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: a double-blind placebo-controlled trial. European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2008;18(9):673-81.	Étude ouverte puis ECRA
Hartford 2007	Hartford J, Kornstein S, Liebowitz M, Pigott T, Russell J, Detke M, et al. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. International clinical psychopharmacology 2007;22(3):167-74.	ECRA
Hartford 2008	Hartford JT, Endicott J, Kornstein SG, Allgulander C, Wohlreich MM, Russell JM, et al. Implications of pain in generalized anxiety disorder: efficacy of duloxetine. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry 2008;10(3):197-204.	Analyse après-coup
He 2019	He H, Xiang Y, Gao F, Bai L, Gao F, Fan Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of first-line drugs for the acute treatment of generalized anxiety disorder in adults: A network meta-analysis. Journal of psychiatric research 2019;118:21-30.	RS et méta-analyse
Katzman 2014	Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry 2014;14 Suppl 1:S1.	GPC
Koponen 2007	Koponen H, Allgulander C, Erickson J, Dunayevich E, Pritchett Y, Detke MJ, et al. Efficacy of duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry 2007;9(2):100-7.	ECRA
Li 2018	Li X, Zhu L, Zhou C, Liu J, Du H, Wang C, Fang S. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. PLoS One 2018;13(3):e0194501.	RS et méta-analyse
Mahabeshwarkar 2014	Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. International journal of clinical practice 2014;68(1):49-59.	ECRA
NICE (mise à jour 2019)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. NICE; 2019. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/cg113 .	GPC
Nicolini 2009	Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. Psychological medicine 2009;39(2):267-76.	ECRA
Russell 2008	Russell JM, Weisberg R, Fava M, Hartford JT, Erickson JS, D'Souza DN. Efficacy of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder in patients with clinically significant pain symptoms. Depression and anxiety 2008;25(7):E1-11.	Analyse après-coup
Rynn 2008	Rynn M, Russell J, Erickson J, Detke MJ, Ball S, Dinkel J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
	flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. Depression and anxiety 2008;25(3):182-9.	
Slee 2019	Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet (London, England) 2019;393(10173):768-77.	RS et méta-analyse
Strawn 2015	Strawn JR, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Stroud CE, Cai N, Findling RL. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2015;54(4):283-93.	ECRA
Wu 2011	Wu WY, Wang G, Ball SG, Desai D, Ang QQ. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. Chinese medical journal 2011;124(20):3260-8.	ECRA
Zhang 2016	Zhang Y, Huang G, Yang S, Liang W, Zhang L, Wang C. Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: A meta-analysis of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists 2016;8(3):215-25.	RS et méta-analyse
Neuropathie diabétique périphérique		
Boyle 2012	Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, Kerr D. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. Diabetes care 2012;35(12):2451-8.	ECRA
Enomoto 2018	Enomoto H, Yasuda H, Nishiyori A, Fujikoshi S, Furukawa M, Ishida M, et al. Duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain in Japan: a randomized, double-blind, noninferiority comparative study with pregabalin. Journal of pain research 2018;11:1857-68.	ECRA
Gao 2015	Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. International journal of clinical practice 2015;69(9):957-66.	ECRA
Gao 2010	Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. Chinese medical journal 2010;123(22):3184-92.	ECRA
Goldstein 2005	Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005;116(1-2):109-18.	ECRA
Joharchi 2019	Joharchi K, Memari M, Azargashb E, Saadat N. Efficacy and safety of duloxetine and Pregabalin in Iranian patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a double-blind, randomized clinical trial. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders 2019.	ECRA
Kajdasz 2007	Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. Clinical therapeutics 2007;29 Suppl:2536-46.	Analyse après-coup
Kaur 2011	Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. Diabetes care 2011;34(4):818-22.	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
Majdinasab 2019	Majdinasab N, Kaveyani H, Azizi M. A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy. Drug design, development and therapy 2019;13:1985-92.	ECRA
Moulin 2014	Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2014;19(6):328-35.	GPC
NICE (mise à jour 2019)	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE; 2019. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/cg173 .	GPC
Ogawa 2015	Ogawa K, Fujikoshi S, Montgomery W, Alev L. Correlation between pain response and improvements in patient-reported outcomes and health-related quality of life in duloxetine-treated patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Neuropsychiatric disease and treatment 2015;11:2101-7.	Analyse après-coup
Raskin 2005	Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain medicine (Malden, Mass) 2005;6(5):346-56.	ECRA
SIGN (mise à jour 2019)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. 2019. Disponible à : https://www.sign.ac.uk/sign-136-management-of-chronic-pain .	GPC
Shahid 2019	Shahid W, Kumar R, Shaikh A, Kumar S, Jameel R, Fareed S. Comparison of the Efficacy of Duloxetine and Pregabalin in Pain Relief Associated with Diabetic Neuropathy. Cureus 2019;11(7):e5293.	Étude ouverte
Tanenberg 2011	Tanenberg RJ, Irving GA, Risser RC, Ahl J, Robinson MJ, Skljarevski V, Malcolm SK. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. Mayo Clinic proceedings 2011;86(7):615-26.	Étude ouverte
Tesfaye 2013	Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2013;154(12):2616-25.	ECRA
Wasan 2009	Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, Wernicke JF, Robinson MJ, Hall JA, et al. Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. Current drug safety 2009;4(1):22-9.	Analyse après-coup
Wernicke 2009	Wernicke JF, Prakash A, Kajdasz DK, Houston J. Safety and tolerability of duloxetine treatment of diabetic peripheral neuropathic pain between patients with and without cardiovascular conditions. Journal of diabetes and its complications 2009;23(5):349-59.	Analyse après-coup
Wernicke 2006	Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006;67(8):1411-20.	ECRA
Yasuda 2011	Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. Journal of diabetes investigation 2011;2(2):132-9.	ECRA
Zakerkish 2017	Zakerkish M, Amiri F, Nasab NM, Ghorbani A. Comparative efficacy of duloxetine versus nortriptyline in patients with diabetic peripheral	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
	neuropathic pain: A double blind randomized controlled trial. Iranian Red Crescent Medical Journal 2017;19(8).	
Fibromyalgie		
Arnold 2010	Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of rheumatology 2010;37(12):2578-86.	ECRA
Arnold 2004	Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis and rheumatism 2004;50(9):2974-84.	ECRA
Arnold 2005	Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005;119(1-3):5-15.	ECRA
Arnold 2012	Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. The Clinical journal of pain 2012;28(9):775-81.	ECRA
Bidari 2019	Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences 2019;27(1):149-58.	Étude ouverte
Chappell 2008	Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. International journal of general medicine 2008;1:91-102.	ECRA
Evcik 2019	Evcik D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Turkish journal of physical medicine and rehabilitation 2019;65(2):111-23.	GPC
Gilron 2016	Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. Pain 2016;157(7):1532-40.	ECRA
Lunn 2015	Lunn, Michael PT, Hughes, Richard AC, Wiffen, Philip J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(10).	RS et méta-analyse
Macfarlane 2017	Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Annals of the rheumatic diseases 2017;76(2):318-28.	GPC
Murakami 2015	Murakami M, Osada K, Mizuno H, Ochiai T, Alev L, Nishioka K. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients. Arthritis research & therapy 2015;17:224.	ECRA
Russell 2008	Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008;136(3):432-44.	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
SIGN (mise à jour 2019)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. 2019. Disponible à : https://www.sign.ac.uk/sign-136-management-of-chronic-pain .	GPC
Upadhyaya 2019	Upadhyaya HP, Arnold LM, Alaka K, Qiao M, Williams D, Mehta R. Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial. Pediatric rheumatology online journal 2019;17(1):27.	ECRA
Welsch 2018	Welsch P, Uceyler N, Klose P, Walitt B, Hauser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2018;2:Cd010292.	RS et méta-analyse
Arthrose du genou		
Abou-Raya 2012	Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. Age and ageing 2012;41(5):646-52.	ECRA
Bannuru 2019	Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage 2019.	GPC
Chappell 2011	Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, Brown JP. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain 2011;11(1):33-41.	ECRA
Chappell 2009	Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. Pain 2009;146(3):253-60.	ECRA
Chen 2019	Chen L, Gong M, Liu G, Xing F, Liu J, Xiang Z. Efficacy and Tolerability of Duloxetine in Patients with Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Internal medicine journal 2019.	RS et méta-analyse
VA/DoD 2014	Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). The Non-Surgical Management of Hip & Knee Osteoarthritis. VA/DoD; 2014. Disponible à : https://www.healthquality.va.gov/guidelines/cd/oa/index.asp .	GPC
Enteshari-Moghaddam 2019	Enteshari-Moghaddam A, Azami A, Isazadehfar K, Mohebbi H, Habibzadeh A, Jahanpanah P. Efficacy of duloxetine and gabapentin in pain reduction in patients with knee osteoarthritis. Clinical rheumatology 2019.	ECRA
Frakes 2011	Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Current medical research and opinion 2011;27(12):2361-72.	ECRA
RACGP 2018	Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. RAGCP; 2018. Disponible à : https://www.racgp.org.au/clinical-resources/clinical-guidelines/key-racgp-guidelines/view-all-racgp-guidelines/hip-and-knee-osteoarthritis .	GPC
SIGN (mise à jour 2019)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. 2019. Disponible à : https://www.sign.ac.uk/sign-136-management-of-chronic-pain .	GPC
Uchio 2018	Uchio Y, Enomoto H, Alev L, Kato Y, Ishihara H, Tsuji T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. Journal of pain research 2018;11:809-21.	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
Wang 2017	Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Osteoarthritis and cartilage 2017;25(6):832-8.	ECRA
Lombalgie chronique		
KCE 2017	Belgian Health Care Knowledge Center (KCE). Low back pain and radicular pain: evaluation and management [site Web]. KCE; 2017. Disponible à : https://kce.fgov.be/en/low-back-pain-and-radicular-pain-evaluation-and-management (consulté le 12 août 2019).	GPC
Chou 2016	Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Dans : Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.	RS
Chou 2017	Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med 2017;166(7):480-92.	RS
VA/DoD 2017	Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LOW BACK PAIN [site Web]. VA/DOD; 2017. Disponible à : https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/lbp/VADoDLBPCPG092917.pdf (consulté le 12 août 2019).	GPC
HAS 2019	Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge du patient présentant une lombalgie commune [site Web]. HAS; 2019. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2961499/fr/prise-en-charge-du-patient-presentant-une-lombalgie-commune (consulté le 12 août 2019).	GPC
Konno 2016	Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. Spine 2016;41(22):1709-17.	ECRA
Mazza 2010	Mazza M, Mazza O, Pazzaglia C, Padua L, Mazza S. Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain. Expert opinion on pharmacotherapy 2010;11(7):1049-52.	Étude ouverte
NICE 2016	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. 2016. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/ng59 .	GPC
Qaseem 2017	Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2017;166(7):514-30.	GPC
SIGN (mise à jour 2019)	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. 2019. Disponible à : https://www.sign.ac.uk/sign-136-management-of-chronic-pain .	GPC
Skljarevski 2010	Skljarevski V, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. Spine 2010;35(13):E578-85.	ECRA
Skljarevski 2009	Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. European journal of neurology 2009;16(9):1041-8.	ECRA

Identification	Référence	Type d'étude
Skljarevski 2010	Skljarevski V, Zhang S, Desai D, Alaka KJ, Palacios S, Miazgowski T, Patrick K. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. The journal of pain: official journal of the American Pain Society 2010;11(12):1282-90.	ECRA

Liste des documents exclus

Tableau B-2 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Trouble dépressif majeur

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Trouble dépressif majeur	
Études primaires	
Ali MK et Lam RW. Comparative efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 2011;7:39-49.	Type de publication
Arnold LM, Meyers AL, Sunderajan P, Montano CB, Kass E, Trivedi M, Wohlreich MM. The effect of pain on outcomes in a trial of duloxetine treatment of major depressive disorder. <i>Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists</i> 2008;20(4):187-93.	Pas de comparateurs
Bailey RK, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Watkin JG, Plewes JM. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and efficacy. <i>Journal of the National Medical Association</i> 2006;98(3):437-47.	Pas de nouvelle issue jugée pertinentes
Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, Reines E. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2016;30(3):242-52.	Mauvaise intervention
Bansal R, Hellerstein DJ, Peterson BS. Evidence for neuroplastic compensation in the cerebral cortex of persons with depressive illness. <i>Molecular psychiatry</i> 2018;23(2):375-83.	Participants avec dysthymie et non dépression majeure
Barros, B. R., A. Schacht, et al. (2014). "Impact of pretreatment with antidepressants on the efficacy of duloxetine in terms of mood symptoms and functioning: an analysis of 15 pooled major depressive disorder studies." <i>Prim Care Companion CNS Disord</i> 16(5).	Études poolées - pas de nouvel outcome pertinent
Bech P, Kajdasz DK, Porsdal V. Dose-response relationship of duloxetine in placebo-controlled clinical trials in patients with major depressive disorder. <i>Psychopharmacology</i> 2006;188(3):273-80.	Non pertinent
Brecht, S., D. Kajdasz, et al. (2008). "Clinical impact of duloxetine treatment on sleep in patients with major depressive disorder." <i>Int Clin Psychopharmacol</i> 23(6): 317-324.	Type et année de publication
Buoli, M., C. Cumerlato Melter, et al. (2015). "Are antidepressants equally effective in the long-term treatment of major depressive disorder?" <i>Hum Psychopharmacol</i> 30(1): 21-27.	Non pertinent
Canete-Masse C, Pero-Cebollero M, Gudayol-Ferre E, Guardia-Olmos J. Longitudinal Estimation of the Clinically Significant Change in the Treatment of Major Depression Disorder. <i>Frontiers in psychology</i> 2018;9:1406.	Non pertinent
Cheon EJ, Lee JY, Choi JH, Lee YJ, Koo BH. Effectiveness of Duloxetine Monotherapy Compared to Combination Therapy with Other Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: A Short-Term, Retrospective Study. <i>Psychiatry investigation</i> 2016;13(4):447-52.	Comparaison entre duloxetine donnée seule vs la duloxetine combinée à d'autres antidépresseurs – Étude rétrospective
Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive	Non pertinent

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. Journal of affective disorders 2018;227:787-94.	
Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: An indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. Journal of affective disorders 2016;196:225-33.	Type de publication
Cookson, J., I. Gilaberte, et al. (2006). "Treatment benefits of duloxetine in major depressive disorder as assessed by number needed to treat." Int Clin Psychopharmacol 21(5): 267-273.	Type de publication
de Heer EW, Dekker J, Beekman ATF, van Marwijk HWJ, Holwerda TJ, Bet PM, et al. Comparative Effect of Collaborative Care, Pain Medication, and Duloxetine in the Treatment of Major Depressive Disorder and Comorbid (Sub)Chronic Pain: Results of an Exploratory Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial (CC:PAINDIP). Frontiers in psychiatry 2018;9:118.	Type de publication
Delgado PL, Brannan SK, Mallinckrodt CH, Tran PV, McNamara RK, Wang F, et al. Sexual functioning assessed in 4 double-blind placebo- and paroxetine-controlled trials of duloxetine for major depressive disorder. The Journal of clinical psychiatry 2005;66(6):686-92.	Non pertinent
Demyttenaere K, Desai D, Petit C, Croenlein J, Brecht S. Patient-assessed versus physician-assessed disease severity and outcome in patients with nonspecific pain associated with major depressive disorder. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry 2009;11(1):8-15.	Non pertinent (évaluation patient vs évaluation médecin)
Demyttenaere K, Desai D, Petit C, Croenlein J, Brecht S. Time course of improvement of different symptom clusters in patients with major depression and pain treated with duloxetine or placebo. Current medical research and opinion 2012;28(1):41-8.	Non pertinent
Dodd, S., P. B. Mitchell, et al. (2018). "Monitoring for antidepressant-associated adverse events in the treatment of patients with major depressive disorder: An international consensus statement." World J Biol Psychiatry 19(5): 330-348.	Type de publication
Duenas H, Brnabic AJ, Lee A, Montejó AL, Prakash S, Casimiro-Querubin ML, et al. Treatment-emergent sexual dysfunction with SSRIs and duloxetine: effectiveness and functional outcomes over a 6-month observational period. International journal of psychiatry in clinical practice 2011;15(4):242-54.	Type de publication
Duenas H, Lee A, Brnabic AJ, Chung KF, Lai CH, Badr MG, et al. Frequency of treatment-emergent sexual dysfunction and treatment effectiveness during SSRI or duloxetine therapy: 8-week data from a 6-month observational study. International journal of psychiatry in clinical practice 2011;15(2):80-90.	Type de publication
Dunlop BW, Polychroniou PE, Rakofsky JJ, Nemeroff CB, Craighead WE, Mayberg HS. Suicidal ideation and other persisting symptoms after CBT or antidepressant medication treatment for major depressive disorder. Psychological medicine 2019;49(11):1869-78.	Pas de distinction pour la duloxétine (comparaison entre la psychothérapie et la médication en général)
Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Wohlreich MM. The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? The Journal of clinical psychiatry 2004;65(4):521-30.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Fishbain DA, Detke MJ, Wernicke J, Chappell AS, Kajdasz DK. The relationship between antidepressant and analgesic responses: findings from six placebo-controlled trials assessing the efficacy of duloxetine in patients with major depressive disorder. <i>Current medical research and opinion</i> 2008;24(11):3105-15.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)
Freeman MP, Hirschberg AM, Wang B, Petrillo LF, Connors S, Regan S, et al. Duloxetine for major depressive disorder and daytime and nighttime hot flashes associated with the menopausal transition. <i>Maturitas</i> 2013;75(2):170-4.	Pas de groupe comparateur
Gartlehner G, Gaynes BN, Amick HR, Asher GN, Morgan LC, Coker-Schwimmer E, et al. Comparative Benefits and Harms of Antidepressant, Psychological, Complementary, and Exercise Treatments for Major Depression: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. <i>Annals of internal medicine</i> 2016;164(5):331-41.	Les résultats propres à la duloxétine ne peuvent être isolés
Girardi, P., M. Pompili, et al. (2009). "Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods." <i>Hum Psychopharmacol</i> 24(3): 177-190.	Type et année de publication
Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Hudson J, Iyengar S, Demitrack MA. Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression. <i>Psychosomatics</i> 2004;45(1):17-28.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)
Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J. Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. <i>Clinical therapeutics</i> 2004;26(9):1446-55.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)
Harada E, Kato M, Fujikoshi S, Wohlreich MM, Berggren L, Tokuoka H. Changes in energy during treatment of depression: an analysis of duloxetine in double-blind placebo-controlled trials. <i>International journal of clinical practice</i> 2015;69(10):1139-48.	Non pertinent
Harada E, Shirakawa O, Sato Y, Marangell LB, Escobar R. Treatment discontinuation and tolerability as a function of dose and titration of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> 2016;12:89-97.	Non pertinent
Harada E, Tokuoka H, Fujikoshi S, Funai J, Wohlreich MM, Ossipov MH, Iwata N. Is duloxetine's effect on painful physical symptoms in depression an indirect result of improvement of depressive symptoms? Pooled analyses of three randomized controlled trials. <i>Pain</i> 2016;157(3):577-84.	Non pertinent
Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Abarca JE, Herrera-Guzman D, Montelongo-Pedraza P, Padros Blazquez F, et al. Major Depressive Disorder in recovery and neuropsychological functioning: effects of selective serotonin reuptake inhibitor and dual inhibitor depression treatments on residual cognitive deficits in patients with Major Depressive Disorder in recovery. <i>Journal of affective disorders</i> 2010;123(1-3):341-50.	Non pertinent
Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Guardia-Olmos J, Hinojosa-Calvo E, Herrera-Abarca JE. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. <i>Journal of psychiatric research</i> 2009;43(9):855-63.	Non pertinent
Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca JE, Gudayol-Ferre E, Herrera-Guzman D, Gomez-Carbajal L, Pena-Olvira M, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic	Non pertinent

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. Psychiatry research 2010;177(3):323-9.	
Hirschfeld RM, Mallinckrodt C, Lee TC, Detke MJ. Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. Depression and anxiety 2005;21(4):170-7.	Non pertinent
Hong J, Novick D, Moneta MV, El-Shafei A, Duenas H, Haro JM. Functional Impairment and Painful Physical Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Treated with Antidepressants: Real-World Evidence from the Middle East. Clinical practice and epidemiology in mental health : CP & EMH 2017;13:145-55.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)
Hong J, Novick D, Montgomery W, Moneta MV, Duenas H, Peng X, Haro JM. Health-related quality of life in patients with depression treated with duloxetine or a selective serotonin reuptake inhibitor in a naturalistic outpatient setting. Patient preference and adherence 2015;9:1481-90.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)
Hong J, Novick D, Montgomery W, Moneta MV, Duenas H, Peng X, Haro JM. Real-world outcomes in patients with depression treated with duloxetine or a selective serotonin reuptake inhibitor in East Asia. Asia-Pacific psychiatry: official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists 2016;8(1):51-9.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)
Huang J, Wang Y, Chen J, Zhang Y, Yuan Z, Yue L, et al. Clinical outcomes of patients with major depressive disorder treated with either duloxetine, escitalopram, fluoxetine, paroxetine, or sertraline. Neuropsychiatric disease and treatment 2018;14:2473-84.	Non pertinent (analyse post hoc sur une issue déjà mesurée dans les ECRA retenus pour la présente RS)
Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Martynov OV. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. Human psychopharmacology 2005;20(5):327-41.	Non pertinent (analyse de 8 études poolées)
Jacob J, Albert D, Heard K. Single-agent duloxetine ingestions. Human & experimental toxicology 2013;32(4):427-33.	Pas de groupe témoin
Jacobson, W., W. Zhong, et al. (2019). "Effects of vortioxetine on functional capacity across different levels of functional impairment in patients with major depressive disorder: a University of California, San Diego Performance-based Skills Assessment (UPSA) analysis." Curr Med Res Opin: 1-8.	Non pertinent
Katz MM, Meyers AL, Prakash A, Gaynor PJ, Houston JP. Early symptom change prediction of remission in depression treatment. Psychopharmacology bulletin 2009;42(1):94-107.	Pas de groupe de comparaison
Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sorensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion - a population-based study. PloS one 2013;8(8):e72095.	Issue non pertinente
Kollhorst B, Jobski K, Krappweis J, Schink T, Garbe E, Schmedt N. Antidepressants and the risk of death in older patients with depression: A population-based cohort study. PloS one 2019;14(4):e0215289.	Participants avec différents types de dépression (pas uniquement dépression majeure)
Kornstein SG, Li D, Mao Y, Larsson S, Andersen HF, Papakostas GI. Escitalopram versus SNRI antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: integrative analysis of four double-blind, randomized clinical trials. CNS spectrums 2009;14(6):326-33.	Non pertinent

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Kornstein SG, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Stewart DE. Duloxetine efficacy for major depressive disorder in male vs. female patients: data from 7 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. The Journal of clinical psychiatry 2006;67(5):761-70.	Non pertinent
Lai CH. Observational study of the impact of short-term duloxetine treatment on body weight in patients with major depressive disorder: a taiwanese perspective. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry 2010;12(1): Pcc.08100768.	Pas de comparaison avec un groupe témoin
Landabaso-Vazquez MA, Iraurgi-Castillo I, Jimenez-Lerma JM, Larrazabal-Antia A, De Onzono HSI, Blanco-Barrio I, et al. Depressive symptomatology and response to treatment with antidepressants in patients with a dual diagnosis. Addictive Disorders and their Treatment 2014;13(3):125-32.	Non pertinent (" <i>patient with a dual diagnosis</i> ")
Lewis-Fernandez R, Blanco C, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Watkin JG, Plewes JM. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and efficacy in U.S. Hispanic and majority Caucasian patients. The Journal of clinical psychiatry 2006;67(9):1379-90.	Non pertinent
Lin ND, Norman H, Regev A, Perahia DG, Li H, Chang CL, Dore DD. Hepatic outcomes among adults taking duloxetine: a retrospective cohort study in a US health care claims database. BMC gastroenterology 2015;15:134.	Participants avec différents types de dépression (pas uniquement dépression majeure)
Lisinski A, Hieronymus F, Naslund J, Nilsson S, Eriksson E. Item-based analysis of the effects of duloxetine in depression: a patient-level post hoc study. Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology 2019.	Participants avec différents types de dépression (pas uniquement dépression majeure)
Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants--a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists 2010;22(3):148-56.	Type et année de publication
Mahableshwarkar, A. R., J. Affinito, et al. (2019). "Suicidal ideation and behavior in adults with major depressive disorder treated with vortioxetine: post hoc pooled analyses of randomized, placebo-controlled, short-term and open-label, long-term extension trials." CNS Spectr: 1-11.	Type de publication
Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ, Lu Y, Watkin JG, Tran PV. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry 2003;5(1):19-28.	Non pertinent
Mallinckrodt CH, Prakash A, Andorn AC, Watkin JG, Wohlreich MM. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: a closer look at efficacy and safety data across the approved dose range. Journal of psychiatric research 2006;40(4):337-48.	Non pertinent
Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP, Swindle R, Detke MJ, Fava M. Differential antidepressant symptom efficacy: placebo-controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). Neuropsychobiology 2007;56(2-3):73-85.	Non pertinent
Mallinckrodt CH, Watkin JG, Liu C, Wohlreich MM, Raskin J. Duloxetine in the treatment of Major Depressive Disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features. BMC psychiatry 2005;5:1.	Non pertinent

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Mancini M, Sheehan DV, Demyttenaere K, Amore M, Deberdt W, Quail D, Sagman D. Evaluation of the effect of duloxetine treatment on functioning as measured by the Sheehan disability scale: pooled analysis of data from six randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. <i>International clinical psychopharmacology</i> 2012;27(6):298-309.	Non pertinent
Maund E, Tendal B, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Lundh A, Schroll J, Gotzsche PC. Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications. <i>BMJ (Clinical research ed)</i> 2014;348: g3510.	Non pertinent
McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Functioning in Working Patients With Major Depressive Disorder. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2017;78(1):115-21.	Non pertinent
Mohr P, Bitter I, Svestka J, Seifritz E, Karamustafalioglu O, Koponen H, Sartorius N. Management of depression in the presence of pain symptoms. <i>Psychiatria Danubina</i> 2010;22(1):4-13.	Type de publication
Nelson JC, Lu Pritchett Y, Martynov O, Yu JY, Mallinckrodt CH, Detke MJ. The safety and tolerability of duloxetine compared with paroxetine and placebo: a pooled analysis of 4 clinical trials. <i>Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry</i> 2006;8(4):212-9.	Type de publication
Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients. <i>The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry</i> 2005;13(3):227-35.	Pas de référence précise sur les études inclus dans les analyses
Oakes TM, Katona C, Liu P, Robinson M, Raskin J, Greist JH. Safety and tolerability of duloxetine in elderly patients with major depressive disorder: a pooled analysis of two placebo-controlled studies. <i>International clinical psychopharmacology</i> 2013;28(1):1-11.	Non pertinent
Perahia DG, Kajdasz DK, Royer MG, Walker DJ, Raskin J. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: an assessment of the relationship between outcomes and episode characteristics. <i>International clinical psychopharmacology</i> 2006;21(5):285-95.	Non pertinent
Pritchett YL, Marciniak MD, Corey-Lisle PK, Berzon RA, Desai AH, Detke MJ. Use of effect size to determine optimal dose of duloxetine in major depressive disorder. <i>Journal of psychiatric research</i> 2007;41(3-4):311-8.	Non pertinent
Qu W, Gu S, Luo H, Tang Q, Guo J. Effects of olanzapine-fluoxetine combination treatment of major depressive disorders on the quality of life during acute treatment period. <i>Cell biochemistry and biophysics</i> 2014;70(3):1799-802.	Non pertinent
Raskin J, Xu JY, Kajdasz DK. Time to response for duloxetine 60 mg once daily versus placebo in elderly patients with major depressive disorder. <i>International psychogeriatrics</i> 2008;20(2):309-27.	Non pertinent
Richards C, Iosifescu DV, Mago R, Sarkis E, Geibel B, Dauphin M, et al. A 12-Month Open-Label Extension Study of the Safety and Tolerability of Lisdexamfetamine Dimesylate for Major Depressive Disorder in Adults. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2018;38(4):336-43.	Les résultats sur la duloxétine ne peuvent être isolés

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Robinson MJ, Sheehan D, Gaynor PJ, Marangell LB, Tanaka Y, Lipsius S, et al. Relationship between major depressive disorder and associated painful physical symptoms: analysis of data from two pooled placebo-controlled, randomized studies of duloxetine. International clinical psychopharmacology 2013;28(6):330-8.	Non pertinent
Rosso G, Rigardetto S, Bogetto F, Maina G. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression. Journal of affective disorders 2012;136(1-2):172-6.	Étude sur les dépressions résistantes au traitement
Scuteri A, Modestino A, Fedullo F, Assisi AP, Gianni W. Depression treatment selectively modifies arterial stiffness in older participants. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences 2013;68(6):719-25.	Différents types de dépression (pas seulement dépression majeure)
Sekine A, Hozumi S, Shimizu T. Influence of painful physical symptoms in the treatment of Japanese patients with melancholic major depressive disorder: A prospective cohort study. Psychiatry research 2016;242:240-4.	Pas de comparaison d'intérêt pour la présence TS
Shelton RC, Andorn AC, Mallinckrodt CH, et al. Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(6):348-355. doi:10.1097/YIC.0b013e32821c6189.	Type de publication et non pertinent
Signorovitch J, Ramakrishnan K, Ben-Hamadi R, Yu AP, Wu EQ, Dworak H, Erder MH. Remission of major depressive disorder without adverse events: a comparison of escitalopram versus serotonin norepinephrine reuptake inhibitors. Current medical research and opinion 2011;27(6):1089-96.	Non pertinent
Sourdeau A et Zdanowicz N. The therapeutic alliance - its impact on antidepressant therapies in major depressive conditions and on the overall health. Psychiatria Danubina 2019;31(Suppl 3):411-5.	Les résultats propres à la duloxétine ne peuvent être isolés
Stewart DE, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Kornstein SG. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: comparisons of safety and tolerability in male and female patients. Journal of affective disorders 2006;94(1-3):183-9.	Non pertinent
Thase, M. E., P. V. Tran, et al. (2005). "Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine." J Clin Psychopharmacol 25(2): 132-140.	Type et année de publication
Tokuoka H, Nishihara M, Fujikoshi S, Yoshikawa A, Kuga A. Predicting treatment outcomes of major depressive disorder by early improvement in painful physical symptoms: a pooled analysis of double-blind, placebo-controlled trials of duloxetine. Neuropsychiatric disease and treatment 2017;13:2457-67.	Non pertinent
Tokuoka H, Takahashi H, Ozeki A, Kuga A, Yoshikawa A, Tsuji T, Wohlreich MM. Trajectories of depression symptom improvement and associated predictor analysis: An analysis of duloxetine in double-blind placebo-controlled trials. Journal of affective disorders 2016;196:171-80.	Non pertinent
Ucan Gunduz G, Parmak Yener N, Kilincel O, Gunduz C. How Does Usage of Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors Affect Intraocular Pressure in Depression Patients? Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics 2018;34(4):354-9.	Type de publication
Voss S, Gandhi P, Porkess S, Viktrup L. Duloxetine a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of both major depressive disorder and female stress urinary incontinence: The implication of more than one indication for a	Non pertinent

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
new therapeutic agent. Primary Care Mental Health 2005;3(2):83-92.	
Wade AG, Schlaepfer TE, Andersen HF, Kilts CD. Clinical milestones predict symptom remission over 6-month and choice of treatment of patients with major depressive disorder (MDD). Journal of psychiatric research 2009;43(5):568-75.	Non pertinent
Wernicke, J., A. Lledo, et al. (2007). "An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies." Drug Saf 30(5): 437-455.	Type et année de publication
Wise TN, Meyers AL, Desai D, Mallinckrodt CH, Robinson MJ, Kajdasz DK. The significance of treating somatic symptoms on functional outcome improvement in patients with major depressive disorder: a post hoc analysis of 2 trials. Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry 2008;10(4):270-5.	Non pertinent
Zdanowicz N, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Dubois T. Selective Serotonergic (SSRI) Versus Noradrenergic (SNRI) Reuptake Inhibitors with and without Acetylsalicylic Acid in Major Depressive Disorder. Psychiatria Danubina 2017;29(Suppl 3):270-3.	Les résultats propres à la duloxétine ne peuvent être isolés
Zdanowicz N, Reynaert C, Jacques D, Lepiece B, Godenir F, Pivont V, Dubois T. Depression and physical health, the therapeutic alliance and antidepressants. Psychiatria Danubina 2018;30(Suppl 7):401-4.	Les résultats propres à la duloxétine ne peuvent être isolés
Guides de pratiques cliniques	
Avasthi A et Grover S. Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly. Indian journal of psychiatry 2018;60(Suppl 3):S341-s62.	Qualité méthodologique
Bauer M, Severus E, Kohler S, Whybrow PC, Angst J, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders. part 2: maintenance treatment of major depressive disorder-update 2015. The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2015;16(2):76-95.	Pas de comparaison et pas de recommandation sur les antidépresseurs
Bennabi D, Charpeaud T, Yrondi A, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. BMC psychiatry 2019;19(1):262.	Hors contexte
Bennabi D, Yrondi A, Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental). BMC psychiatry 2019;19(1):50.	Hors contexte
Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Yrondi A, Lancrenon S, Alaili N, et al. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and Fondation FondaMental task force: Formal Consensus for the management of treatment-resistant depression]. L'Encephale 2017;43(4s):S1-s24.	Hors contexte
Croke L. Depression in adolescents: AAP updates guidelines on diagnosis and treatment. American family physician 2018;98(7):462-3.	Type de publication

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Feng Y, Xiao L, Wang WW, Ungvari GS, Ng CH, Wang G, Xiang YT. Guidelines for the diagnosis and treatment of depressive disorders in China: The second edition. Journal of affective disorders 2019;253:352-6.	Qualité méthodologique
Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. Indian journal of psychiatry 2017;59(Suppl 1):S34-s50.	Qualité méthodologique
Grover S et Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for the management of depression in children and adolescents. Indian journal of psychiatry 2019;61(Suppl 2):226-40.	Qualité méthodologique
Lam RW, Parikh SV, Michalak EE, Dewa CS, Kennedy SH. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) consensus recommendations for functional outcomes in major depressive disorder. Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists 2015;27(2):142-9.	Type de publication
McIntyre RS, Suppes T, Tandon R, Ostacher M. Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults With Major Depressive Disorder. The Journal of clinical psychiatry 2017;78(6):703-13.	Type de publication
Piotrowski P, Gondek TM, Rymaszewska J, Beszlej JA, Czachowski S, Parmentier H, Kurpas D. Guidelines of the polish psychiatric association - wroclaw division, the Polish society of family medicine and the college of family physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. Family Medicine and Primary Care Review 2017;19(3):335-46.	Qualité méthodologique
Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Annals of internal medicine 2016;164(5):350-9.	Hors contexte
Zuckerbrot RA, Cheung A, Jensen PS, Stein REK, Laraque D. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part I. Practice Preparation, Identification, Assessment, and Initial Management. Pediatrics 2018;141(3).	Hors contexte
Revue systématique	
Barros BR, Schacht A, Happich M, Televantou F, Berggren L, Walker DJ, Duenas HJ. Impact of pretreatment with antidepressants on the efficacy of duloxetine in terms of mood symptoms and functioning: an analysis of 15 pooled major depressive disorder studies. The primary care companion for CNS disorders 2014;16(5).	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Baune BT et Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression--a systematic review. Psychiatry research 2014;219(1):25-50.	Non pertinent
Breilmann J, Furukawa TA, Becker T, Koesters M. Differences in the placebo response in duloxetine and venlafaxine trials. Acta psychiatrica Scandinavica 2018;137(6):472-80.	Pas d'évaluation de l'efficacité directe entre la duloxétine et placebo ou de la duloxétine et le comparateur actif
Cipriani, Andrea, Santilli, Claudio, Furukawa, Toshi A, et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;(5)	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Dodd S, Schacht A, Kelin K, Duenas H, Reed VA, Williams LJ, et al. Nocebo effects in the treatment of major depression: results	Seuls les patients avec placebo sont inclus dans les analyses

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
from an individual study participant-level meta-analysis of the placebo arm of duloxetine clinical trials. The Journal of clinical psychiatry 2015;76(6):702-11.	
Dold M, Bartova L, Rupprecht R, Kasper S. Dose Escalation of Antidepressants in Unipolar Depression: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized Controlled Trials. Psychotherapy and psychosomatics 2017;86(5):283-91.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, et al. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. Acta psychiatrica Scandinavica 2018;137(6):450-8.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. CNS drugs 2015;29(8):695-712.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2017;7:Cd011520.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Krause M, Gutmiedl K, Bighelli I, Schneider-Thoma J, Chaimani A, Leucht S. Efficacy and tolerability of pharmacological and non-pharmacological interventions in older patients with major depressive disorder: A systematic review, pairwise and network meta-analysis. European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2019;29(9):1003-22.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. Basic & clinical pharmacology & toxicology 2016;118(1):32-6.	Non pertinent (hors contexte)
Li G, Wang X, Ma D. Vortioxetine versus Duloxetine in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Clinical drug investigation 2016;36(7):509-17.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Llorca PM, Lancon C, Brignone M, Rive B, Salah S, Ereshefsky L, Francois C. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. Current medical research and opinion 2014;30(12):2589-606.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
MacQueen G, Santaguida P, Keshavarz H, Jaworska N, Levine M, Beyene J, Raina P. Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie 2017;62(1):11-23.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Maneeton B, Maneeton N, Likhitsathian S, Woottiluk P, Wiriyaosol P, Boonyanaruthee V, Srisurapanont M. Escitalopram vs duloxetine in acute treatment of major depressive disorder: meta-analysis and systematic review. Neuropsychiatric disease and treatment 2018;14:1953-61.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Monden R, Roest AM, van Ravenzwaaij D, Wagenmakers EJ, Morey R, Wardenaar KJ, de Jonge P. The comparative evidence basis for the efficacy of second-generation antidepressants in the treatment of depression in the US: A Bayesian meta-analysis of Food and Drug Administration reviews. Journal of affective disorders 2018;235:393-8.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Sobieraj DM, Baker WL, Martinez BK, Hernandez AV, Coleman CI, Ross JS, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Dans : Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Tham A, Jonsson U, Andersson G, Soderlund A, Allard P, Bertilsson G. Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder - A systematic review and a meta-analysis. Journal of affective disorders 2016;205:1-12.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Thorlund K, Druyts E, Wu P, Balijepalli C, Keohane D, Mills E. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. Journal of the American Geriatrics Society 2015;63(5):1002-9.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Wagner G, Schultes MT, Titscher V, Teufer B, Klerings I, Gartlehner G. Efficacy and safety of levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine compared with other second-generation antidepressants for major depressive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. Journal of affective disorders 2018;228:1-12.	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)
Xu Y, Bai SJ, Lan XH, Qin B, Huang T, Xie P. Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas 2016;49(6).	Non pertinent (inclusion d'une RS jugée de meilleure qualité et avec résultats d'intérêt)

Tableau B-3 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Trouble d'anxiété généralisé

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Trouble d'anxiété généralisé	
Études primaires	
Allgulander C, Hartford J, Russell J, Ball S, Erickson J, Raskin J, Rynn M. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder: results of duloxetine treatment from a pooled analysis of three clinical trials. <i>Current medical research and opinion</i> 2007;23(6):1245-52.	Analyse de 3 ECRA sans valeur ajoutée
Angersbach D. Generalized anxiety disorder: Duloxetine reduces the anxiety symptoms in elderly patients. <i>Psychopharmakotherapie</i> 2015;22(4):217-9.	Article publié en Allemand
Anonymous. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder (GAD): Results from a placebo and active-controlled trial. <i>African Journal of Psychiatry (South Africa)</i> 2010;13(1):69.	Article complet non disponible
Bodkin JA, Allgulander C, Llorca PM, Spann ME, Walker DJ, Russell JM, Ball SG. Predictors of relapse in a study of duloxetine treatment for patients with generalized anxiety disorder. <i>Human psychopharmacology</i> 2011;26(3):258-66.	Analyse d'un ECRA, sans valeur ajoutée
Davidson J, Allgulander C, Pollack MH, Hartford J, Erickson JS, Russell JM, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in elderly patients with generalized anxiety disorder: a pooled analysis of four randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Human psychopharmacology</i> 2008;23(6):519-26.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Detke MJ. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. <i>Depression and anxiety</i> 2003;18(2):53-61.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Endicott J, Russell JM, Raskin J, Detke MJ, Erickson J, Ball SG, et al. Duloxetine treatment for role functioning improvement in generalized anxiety disorder: three independent studies. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> 2007;68(4):518-24.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Piero A et Locati E. An open, non-randomised comparison of escitalopram and duloxetine for the treatment of subjects with Generalized Anxiety Disorder. <i>Human psychopharmacology</i> 2011;26(1):63-71.	Type d'étude
Pollack MH, Endicott J, Liebowitz M, Russell J, Detke M, Spann M, et al. Examining quality of life in patients with generalized anxiety disorder: clinical relevance and response to duloxetine treatment. <i>Journal of psychiatric research</i> 2008;42(12):1042-9.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME, Crits-Christoph P, Raskin J, Russell JM. Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. <i>Journal of psychiatric research</i> 2008;42(14):1176-84.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Guides de pratiques cliniques	
Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The diagnosis of and treatment recommendations for anxiety disorders. <i>Deutsches Arzteblatt international</i> 2014;111(27-28):473-80.	Version courte d'un GPC uniquement disponible en Allemand
Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Gautam A. Clinical Practice Guidelines for the Management of Generalised Anxiety Disorder (GAD) and Panic Disorder (PD). <i>Indian journal of psychiatry</i> 2017;59(Suppl 1):S67-s73.	Qualité méthodologique

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Lim L, Chan HN, Chew PH, Chua SM, Ho C, Kwek SK, et al. Ministry of Health Clinical Practice Guidelines: Anxiety Disorders. Singapore medical journal 2015;56(6):310-5; quiz 6.	Qualité méthodologique
Manson CCF et Baldwin DS. Anxiety disorders: New guidelines, new treatments, new targets. Minerva Psichiatrica 2014;55(3):107-30.	Article complet non disponible
Subramanyam AA, Kedare J, Singh OP, Pinto C. Clinical practice guidelines for Geriatric Anxiety Disorders. Indian journal of psychiatry 2018;60(Suppl 3):S371-s82.	Qualité méthodologique

Tableau B-4 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Neuropathie diabétique périphérique

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Neuropathie diabétique périphérique	
Études primaires	
Abhilash P, Manasa M, Subrahmanyam BS, Venkateshwarlu E, Goverdhan P, Nagesh A, et al. Efficacy of epalrestat, duloxetine and epalrestat in combination with methylcobalamine in diabetic peripheral neuropathy. <i>Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases</i> 2016;23(4):361-7.	Comparaison de la duloxétine avec un médicament non approuvé par Santé Canada. Pas de placebo
Anonymous. Duloxetine decreases pain of diabetic neuropathy. <i>Dialysis and Transplantation</i> 2007;36(4):234-5.	Article non disponible
Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, Kajdasz DK, Backonja M, D'Souza DN, Russell JM. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. <i>Pain medicine (Malden, Mass)</i> 2007;8(5):410-8.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, Kajdasz DK, Backonja M, D'Souza DN, Russel JM. Erratum: Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Evaluation of functional outcomes (<i>Pain Medicine</i> (2007) vol. 8 (5) (410-418)). <i>Pain Medicine</i> 2007;8(8):690.	Erratum d'une étude non sélectionnée
Devi P, Madhu K, Ganapathy B, Sarma G, John L, Kulkarni C. Evaluation of efficacy and safety of gabapentin, duloxetine, and pregabalin in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. <i>Indian journal of pharmacology</i> 2012;44(1):51-6.	Qualité de l'étude et résultats difficilement exploitables
Fishbain DA, Hall JA, Risser RC, Gonzales JS. Does pain cause the perception of fatigue in patients with chronic pain? Findings from studies for management of diabetic peripheral neuropathic pain with duloxetine. <i>Pain practice: the official journal of World Institute of Pain</i> 2009;9(5):354-62.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Geerts M, Landewe-Cleuren SANT, Kars M, Vrijhoef HJM, Schaper NC. Effective Pharmacological Treatment of Painful Diabetic Neuropathy by Nurse Practitioners: Results of an Algorithm-Based Experience. <i>Pain Medicine (United States)</i> 2012;13(10):1324-33.	Étude hors contexte
Hall JA, Wang F, Oakes TM, Utterback BG, Crucitti A, Acharya N. Safety and tolerability of duloxetine in the acute management of diabetic peripheral neuropathic pain: analysis of pooled data from three placebo-controlled clinical trials. <i>Expert opinion on drug safety</i> 2010;9(4):525-37.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Happich M, Schneider E, Boess FG, Wilhelm S, Schacht A, Birklein F, Ziegler D. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. <i>The Clinical journal of pain</i> 2014;30(10):875-85.	Type d'étude
Hardy T, Sachson R, Shen S, Armbruster M, Boulton AJ. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? <i>Diabetes care</i> 2007;30(1):21-6.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Irving G, Tanenberg RJ, Raskin J, Risser RC, Malcolm S. Comparative safety and tolerability of duloxetine vs. pregabalin vs. duloxetine plus gabapentin in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. <i>International journal of clinical practice</i> 2014;68(9):1130-40.	Analyse d'une étude sans valeur ajoutée
Marchettini P, Wilhelm S, Petto H, Tesfaye S, Tolle T, Bouhassira D, et al. Are there different predictors of analgesic response	Analyse d'études primaires, sans valeur ajoutée

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
between antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy? European journal of pain (London, England) 2016;20(3):472-82.	
Patel KV, Allen R, Burke L, Farrar JT, Gewandter JS, Gilron I, et al. Evaluation of composite responder outcomes of pain intensity and physical function in neuropathic pain clinical trials: an ACTION individual patient data analysis. Pain 2018;159(11):2245-54.	Analyse d'études primaires, sans valeur ajoutée
Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. Pain medicine (Malden, Mass) 2007;8(5):397-409.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. Pain medicine (Malden, Mass) 2006;7(5):373-85.	Pas de comparateur
Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, Wernicke JF. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. Journal of palliative medicine 2006;9(1):29-40.	Mélange de comparateur qui ne permet pas d'isoler l'effet de la duloxétine
Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain 2012;153(4):862-8.	Analyse de 2 ECRA, sans valeur ajoutée
Roy MK, Kuriakose AS, Varma SK, Jacob LA, Beegum NJ. A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain. Diabetes & metabolic syndrome 2017;11(1):31-5.	Type d'étude
Skljarevski V, Frakes EP, Sagman D, Lipsius S, Heinloth AN, Duenas Tentori HJ. Review of Efficacy and Safety of Duloxetine 40 to 60 mg Once Daily in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Pain research and treatment 2012;2012:898347.	Analyse de 5 études primaires, sans valeur ajoutée
Tanenberg RJ, Clemow DB, Giaconia JM, Risser RC. Duloxetine Compared with Pregabalin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients with Suboptimal Pain Response to Gabapentin and Treated with or without Antidepressants: A Post Hoc Analysis. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain 2014;14(7):640-8.	Analyse d'une étude primaire, sans valeur ajoutée
Wernicke JF, Wang F, Pritchett YL, Smith TR, Raskin J, D'Souza DN, et al. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine care in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. Pain medicine (Malden, Mass) 2007;8(6):503-13.	Comparateurs non pertinents
Wernicke JF, Raskin J, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain: An open-label, 52-week extension of a randomized controlled clinical trial. Current therapeutic research, clinical and experimental 2006;67(5):283-304.	Mélange de comparateur qui ne permet pas d'isoler l'effet de la duloxétine
Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. Pain 2012;153(6):1193-8.	Pas de comparateur
Yasuda H, Hotta N, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R, Yamada T, et al. Efficacy and safety of 40 mg or 60 mg duloxetine in Japanese adults with diabetic neuropathic pain: Results from a	Pas de comparateur

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
randomized, 52-week, open-label study. Journal of diabetes investigation 2016;7(1):100-8.	
Zhao Y, Liu J, Zhao Y, Thethi T, Fonseca V, Shi L. Predictors of duloxetine versus other treatments among veterans with diabetic peripheral neuropathic pain: a retrospective study. Pain practice: the official journal of World Institute of Pain 2012;12(5):366-73.	Type d'étude
Ziegler D, Pritchett YL, Wang F, Desai D, Robinson MJ, Hall JA, Chappell AS. Impact of disease characteristics on the efficacy of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Diabetes care 2007;30(3):664-9.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Guides de pratiques cliniques	
Bril V, Breiner A, Perkins BA, Zochodne D. Neuropathy. Canadian journal of diabetes 2018;42 Suppl 1:S217-s21.	Qualité méthodologique
Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian pain society consensus statement. Canadian Family Physician 2017;63(11):844-52.	Ne cible pas la neuropathie diabétique périphérique
Patel S. Guidelines for the treatment of neuropathic pain in South Africa. SA Pharmaceutical Journal 2018;85(2):40-7.	Qualité méthodologique Ne cible pas la neuropathie diabétique périphérique
Revue systématique	
Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Dans : Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. Annals of internal medicine 2014;161(9):639-49.	La RS de Lunn et collaborateurs est plus récente.
Hossain SM, Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. The Clinical journal of pain 2016;32(11):1005-10.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. Clinical therapeutics 2018;40(6):828-49.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Ney JP, Devine EB, Watanabe JH, Sullivan SD. Comparative efficacy of oral pharmaceuticals for the treatment of chronic peripheral neuropathic pain: meta-analysis and indirect treatment comparisons. Pain medicine (Malden, Mass) 2013;14(5):706-19.	La RS de Lunn et collaborateurs est plus récente.
Rosenberg CJ et Watson JC. Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. Prosthetics and orthotics international 2015;39(1):17-28.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8 % Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. Clinical therapeutics 2017;39(4):787-803.e18.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Vilar S, Castillo JM, Munuera Martinez PV, Reina M, Pabon M. Therapeutic alternatives in painful diabetic neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. The Korean journal of pain 2018;31(4):253-60.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Waldvogel JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. Neurology 2017;88(20):1958-67.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.

Tableau B-5 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Fibromyalgie

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Fibromyalgie	
Études primaires	
Arnold LM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. Pain medicine (Malden, Mass) 2007;8 Suppl 2:S63-74.	Article non disponible
Arnold LM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Improvement in multiple dimensions of fatigue in patients with fibromyalgia treated with duloxetine: secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial. Arthritis research & therapy 2011;13(3):R86.	Analyse d'un ECRA, sans valeur ajoutée
Bennett R, Russell IJ, Choy E, Spaeth M, Mease P, Kajdasz D, et al. Evaluation of patient-rated stiffness associated with fibromyalgia: a post-hoc analysis of 4 pooled, randomized clinical trials of duloxetine. Clinical therapeutics 2012;34(4):824-37.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Bradley LA, Bennett R, Russell IJ, Wohlreich MM, Chappell AS, Wang F, et al. Effect of duloxetine in patients with fibromyalgia: tiredness subgroups. Arthritis research & therapy 2010;12(4):R141.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Bradley LA, Wohlreich MM, Wang F, Gaynor PJ, Robinson MJ, D'Souza DN, Mease PJ. Pain response profile of patients with fibromyalgia treated with duloxetine. The Clinical journal of pain 2010;26(6):498-504.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Crits-Christoph P, Walker DJ, Chappell AS. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. Clinical rheumatology 2009;28(9):1035-44.	Analyse de 5 ECRA, sans valeur ajoutée
Curran MP. Duloxetine: in patients with fibromyalgia. Drugs 2009;69(9):1217-27.	Type d'étude
Del Giorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies. Pain and therapy 2015;4(2):169-78.	Impossible d'isoler l'effet de la duloxétine
Hudson JI, Arnold LM, Bradley LA, Choy EH, Mease PJ, Wang F, et al. What makes patients with fibromyalgia feel better? Correlations between Patient Global Impression of Improvement and changes in clinical symptoms and function: a pooled analysis of 4 randomized placebo-controlled trials of duloxetine. The Journal of rheumatology 2009;36(11):2517-22.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Johnston SS, Udall M, Cappelleri JC, Johnson BH, Shrady G, Chu BC, Silverman SL. Potential drug-drug and drug-condition interactions among fibromyalgia patients initiating pregabalin or duloxetine: prevalence and health care expenditure impact. Pain medicine (Malden, Mass) 2014;15(8):1282-93.	Type d'étude
Leombruni P, Miniotti M, Colonna F, Sica C, Castelli L, Bruzzone M, et al. A randomised controlled trial comparing duloxetine and acetyl L-carnitine in fibromyalgic patients: preliminary data. Clinical and experimental rheumatology 2015;33(1 Suppl 88):S82-5.	Type d'étude
Lipkovich IA, Choy EH, Van Wambeke P, Deberdt W, Sagman D. Typology of patients with fibromyalgia: cluster analysis of duloxetine study patients. BMC musculoskeletal disorders 2014;15:450.	Type d'étude

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Marangell LB, Clauw DJ, Choy E, Wang F, Shoemaker S, Bradley L, et al. Comparative pain and mood effects in patients with comorbid fibromyalgia and major depressive disorder: secondary analyses of four pooled randomized controlled trials of duloxetine. <i>Pain</i> 2011;152(1):31-7.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Mease PJ, Russell IJ, Kajdasz DK, Wiltse CG, Detke MJ, Wohlreich MM, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of duloxetine in the treatment of fibromyalgia. <i>Seminars in arthritis and rheumatism</i> 2010;39(6):454-64.	Pas de comparateur durant l'extension
Mease PJ, Spaeth M, Clauw DJ, Arnold LM, Bradley LA, Russell IJ, et al. Estimation of minimum clinically important difference for pain in fibromyalgia. <i>Arthritis care & research</i> 2011;63(6):821-6.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Mohs R, Mease P, Arnold LM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. The effect of duloxetine treatment on cognition in patients with fibromyalgia. <i>Psychosomatic medicine</i> 2012;74(6):628-34.	Outcome non pertinent
Murakami M, Osada K, Ichibayashi H, Mizuno H, Ochiai T, Ishida M, et al. An open-label, long-term, phase III extension trial of duloxetine in Japanese patients with fibromyalgia. <i>Modern rheumatology</i> 2017;27(4):688-95.	Pas de comparateur
Robinson RL, Kroenke K, Williams DA, Mease P, Chen Y, Faries D, et al. Longitudinal observation of treatment patterns and outcomes for patients with fibromyalgia: 12-month findings from the reflections study. <i>Pain medicine (Malden, Mass)</i> 2013;14(9):1400-15.	Type d'étude
Shakiba M, Moazen-Zadeh E, Noorbala AA, Jafarinia M, Divsalar P, Kashani L, et al. Saffron (<i>Crocus sativus</i>) versus duloxetine for treatment of patients with fibromyalgia: A randomized double-blind clinical trial. <i>Avicenna journal of phytomedicine</i> 2018;8(6):513-23.	Comparateur non pertinent
Wang F, Ruberg SJ, Gaynor PJ, Heinloth AN, Arnold LM. Early improvement in pain predicts pain response at endpoint in patients with fibromyalgia. <i>The journal of pain: official journal of the American Pain Society</i> 2011;12(10):1088-94.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Guides de pratiques cliniques	
Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Hauser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. <i>Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM</i> 2013;2013:485272.	Type de publication et publié avant 2014
Bennett RM. Guidelines for the successful management of fibromyalgia patients. 2014;9(S2):S13-S21.	Qualité méthodologique
Hauser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines. <i>Polish archives of internal medicine</i> 2017;127(1):47-56.	Type de publication
Kia S et Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. <i>Biomedicine</i> 2017;5(2).	Type de publication
Revue systématique	
Angel Garcia D, Martinez Nicolas I, Saturno Hernandez PJ. "Clinical approach to fibromyalgia: Synthesis of Evidence-based recommendations, a systematic review". <i>Reumatologia clinica</i> 2016;12(2):65-71.	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Bernardy K, Klose P, Welsch P, Hauser W. Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of pain (London, England) 2018;22(2):242-60.	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. Jama 2014;311(15):1547-55.	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Derry, Sheena, Cording, Malene, Wiffen, Philip J, et al. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019;(5).	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Forte ML, Butler M, Andrade KE, Vincent A, Schousboe JT, Kane RL. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Dans : Treatments for Fibromyalgia in Adult Subgroups. Rockville (MD) : Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Gentile S et Fusco ML. Managing fibromyalgia syndrome in pregnancy no bridges between USA and EU. Archives of women's mental health 2019;	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Lee YH et Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology international 2016;36(5):663-72.	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Lian YN, Wang Y, Zhang Y, Yang CX. Duloxetine for pain in fibromyalgia in adults: a systematic review and a meta-analysis. The International journal of neuroscience 2019:1-12.	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Thorpe J, Shum B, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2018;2:Cd010585.	Les RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.

Tableau B-6 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Arthrose du genou

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Arthrose du genou	
Études primaires	
Enomoto H, Fujikoshi S, Tsuji T, Sasaki N, Tokuoka H, Uchio Y. Efficacy of duloxetine by prior NSAID use in the treatment of chronic osteoarthritis knee pain: A post hoc subgroup analysis of a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japan. Journal of orthopaedic science: official journal of the Japanese Orthopaedic Association 2018;23(6):1019-26.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. The Journal of rheumatology 2012;39(2):352-8.	Analyse de 2 ECRA sans valeur ajoutée
Itoh N, Tsuji T, Ishida M, Ochiai T, Konno S, Uchio Y. Response to duloxetine in patients with knee pain due to osteoarthritis: an exploratory post hoc analysis of a Japanese Phase III randomized study. Journal of pain research 2018;11:2603-16.	Analyse d'un ECRA, sans valeur ajoutée
Micca JL, Ruff D, Ahl J, Wohlreich MM. Safety and efficacy of duloxetine treatment in older and younger patients with osteoarthritis knee pain: a post hoc, subgroup analysis of two randomized, placebo-controlled trials. BMC musculoskeletal disorders 2013;14:137.	Analyse de 2 ECRA sans valeur ajoutée
Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, D'Souza DN, Frakes EP. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain. Osteoarthritis and cartilage 2013;21(5):691-4.	Analyse d'un ECRA, sans valeur ajoutée
Sullivan MD, Bentley S, Fan MY, Gardner G. A single-blind, placebo run-in study of duloxetine for activity-limiting osteoarthritis pain. The journal of pain: official journal of the American Pain Society 2009;10(2):208-13.	Étude dont la conception expérimentale et la puissance statistique sont de faibles qualités
Uchio Y, Enomoto H, Ishida M, Tsuji T, Ochiai T, Konno S. Safety and efficacy of duloxetine in Japanese patients with chronic knee pain due to osteoarthritis: an open-label, long-term, Phase III extension study. Journal of pain research 2018;11:1391-403.	Extension ouverte d'un ECRA sans comparateur
Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, et al. Maintenance of effect of duloxetine in Chinese patients with pain due to osteoarthritis: 13-week open-label extension data. BMC musculoskeletal disorders 2019;20(1):174.	Extension ouverte d'un ECRA sans comparateur
Yue L, Luo S, Wang Y, Wang CN, Duenas HJ, Skljarevski V. Clinical meaningfulness of duloxetine's effect in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: post hoc analyses of a phase 3 randomized trial. Open access rheumatology : research and reviews 2019;11:67-76.	Analyse d'un ECRA, sans valeur ajoutée
Guides de pratiques cliniques	
Hauk L. Treatment of knee osteoarthritis: a clinical practice guideline from the AAOS. American family physician 2014;89(11):918-20.	Qualité méthodologique
Kielly J, Davis EM, Marra C. Practice guidelines for pharmacists: The management of osteoarthritis. Canadian pharmacists journal : CPJ = Revue des pharmaciens du Canada : RPC 2017;150(3):156-68.	Qualité méthodologique

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage 2014;22(3):363-88.	Version antérieure du GPC de Bannuru et al, 2019.
National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Dans : Osteoarthritis: Care and Management in Adults. London : National Institute for Health and Care Excellence (UK). Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.	La section du traitement pharmacologique date de 2008 et n'a toujours pas été mise à jour.
Steinmeyer J, Bock F, Stove J, Jerosch J, Flechtenmacher J. Pharmacological treatment of knee osteoarthritis: Special considerations of the new German guideline. Orthopedic reviews 2018;10(4):7782.	Qualité méthodologique
Revue systématique	
Ananias J et Irarrazaval S. Is duloxetine an alternative in the treatment of osteoarthritis? Medwave 2017;17(8):e7063.	La RS de Chen et collaborateurs est plus récente.
Geenen R, Overman CL, Christensen R, Asenlof P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases 2018;77(6):797-807.	La RS de Chen et collaborateurs est plus récente.
Myers J, Wielage RC, Han B, Price K, Gahn J, Paget MA, Happich M. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. BMC musculoskeletal disorders 2014;15:76.	La RS de Chen et collaborateurs est plus récente.
Osani MC et Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. The Korean journal of internal medicine 2019;34(5):966-73.	La RS de Chen et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, Lin JM. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain medicine (Malden, Mass) 2015;16(7):1373-85.	La RS de Chen et collaborateurs est plus récente.

Tableau B-7 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Lombalgie chronique

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Lombalgie chronique	
Études primaires	
Alev L, Fujikoshi S, Yoshikawa A, Enomoto H, Ishida M, Tsuji T, et al. Duloxetine 60 mg for chronic low back pain: post hoc responder analysis of double-blind, placebo-controlled trials. Journal of pain research 2017;10:1723-31.	Analyse de 4 ECRA, sans valeur ajoutée
Andrews JS, Wu N, Chen SY, Yu X, Peng X, Novick D. Real-world treatment patterns and opioid use in chronic low back pain patients initiating duloxetine versus standard of care. Journal of pain research 2013;6:825-35.	Étude de cohorte hors contexte
Cawston H, Davie A, Paget MA, Skljarevski V, Happich M. Efficacy of duloxetine versus alternative oral therapies: an indirect comparison of randomised clinical trials in chronic low back pain. European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society 2013;22(9):1996-2009.	Méta-analyse antérieure à la période 2014-2019
Enomoto H, Fujikoshi S, Funai J, Sasaki N, Ossipov MH, Tsuji T, et al. Assessment of direct analgesic effect of duloxetine for chronic low back pain: post hoc path analysis of double-blind, placebo-controlled studies. Journal of pain research 2017;10:1357-68.	Analyse de 3 ECRA, sans valeur ajoutée
Konno SI, Alev L, Oda N, Ochiai T, Enomoto H. An Open-Label, 52-Week, Phase III Trial of Duloxetine in Japanese Patients with Chronic Low Back Pain. Pain medicine (Malden, Mass) 2019.	Étude ouverte sans comparateur
Skljarevski V, Zhang S, Chappell AS, Walker DJ, Murray I, Backonja M. Maintenance of effect of duloxetine in patients with chronic low back pain: a 41-week uncontrolled, dose-blinded study. Pain medicine (Malden, Mass) 2010;11(5):648-57.	Étude non contrôlée sans comparateur
Skljarevski V, Liu P, Zhang S, Ahl J, Martinez JM. Efficacy and Safety of Duloxetine in Patients with Chronic Low Back Pain Who Used versus Did Not Use Concomitant Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs or Acetaminophen: A Post Hoc Pooled Analysis of 2 Randomized, Placebo-Controlled Trials. Pain research and treatment 2012;2012:296710.	Analyse de 2 ECRA, sans valeur ajoutée
Tsuji T, Itoh N, Ishida M, Ochiai T, Konno S. Response to duloxetine in chronic low back pain: exploratory post hoc analysis of a Japanese Phase III randomized study. Journal of pain research 2017;10:2157-68.	Analyse d'un ECRA, sans valeur ajoutée
Guides de pratiques cliniques	
Almeida M, Saragiotto B, Maher CG. Primary care management of non-specific low back pain: key messages from recent clinical guidelines. The Medical journal of Australia 2018;209(5):235-.	Type de publication
Chenot JF, Greitemann B, Kladny B, Petzke F, Pfingsten M, Schorr SG. Non-Specific Low Back Pain. Deutsches Arzteblatt international 2017;114(51-52):883-90.	Hors contexte
Hauk L. Low Back Pain: American College of Physicians Practice Guideline on Noninvasive Treatments. American family physician 2017;96(6):407-8.	Article complet non disponible
Oliveira CB, Maher CG, Pinto RZ, Traeger AC, Lin CC, Chenot JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview.	Hors contexte

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society 2018;27(11):2791-803.	
Paganoni S. Evidence-Based Physiatry: Clinical Practice Guideline: Noninvasive Treatments for Low Back Pain. American journal of physical medicine & rehabilitation 2018;97(10):763.	Qualité méthodologique
Pangarkar SS, Kang DG, Sandbrink F, Bevevino A, Tillisch K, Konitzer L, Sall J. VA/DoD Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Treatment of Low Back Pain. Journal of general internal medicine 2019.	Résumé d'un GPC qui a été conservé pour cet état des connaissances
Revue systématique	
Meroni R, Piscitelli D, Ravasio C, Vanti C, Bertozzi L, De Vito G, et al. Evidence for managing chronic low back pain in primary care: a review of recommendations from high-quality clinical practice guidelines. Disability and rehabilitation 2019:1-15.	Les RS de Chou et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Strudwick K, McPhee M, Bell A, Martin-Khan M, Russell T. Review article: Best practice management of low back pain in the emergency department (part 1 of the musculoskeletal injuries rapid review series). EMA - Emergency Medicine Australasia 2018;30(1):18-35.	Les RS de Chou et collaborateurs présentent une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.

Tableau B-8 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Maladies mentales

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Maladie mentales	
Études primaires	
Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. <i>CNS spectrums</i> 2016;21(5):367-78.	Analyse de sept études, sans valeur ajoutée
Nelson JC. Anxiety does not predict response to duloxetine in major depression: results of a pooled analysis of individual patient data from 11 placebo-controlled trials. <i>Depression and anxiety</i> 2010;27(1):12-8.	Analyse de onze études, sans valeur ajoutée
Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Spann ME, Thompson HF, Prakash A. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. <i>International clinical psychopharmacology</i> 2011;26(2):75-83.	Analyse de trois études, sans valeur ajoutée
Sheehan DV, Meyers AL, Prakash A, Robinson MJ, Swindle RW, Russell JM, Mallinckrodt CH. The relationship between functional outcomes and the treatment of anxious and painful somatic symptoms in patients with generalized anxiety disorder. <i>Current medical research and opinion</i> 2008;24(9):2457-66.	Analyse de deux études, sans valeur ajoutée
Revues systématiques	
Driot D, Bismuth M, Maurel A, Soulie-Albouy J, Birebent J, Oustric S, Dupouy J. Management of first depression or generalized anxiety disorder episode in adults in primary care: A systematic metareview. <i>Presse medicale (Paris, France : 1983)</i> 2017;46(12 Pt 1):1124-38.	Effet de la duloxétine non isolée
Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J. Withdrawal Symptoms after Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor Discontinuation: Systematic Review. <i>Psychotherapy and psychosomatics</i> 2018;87(4):195-203.	Hors contexte
Hathaway EE, Walkup JT, Strawn JR. Antidepressant Treatment Duration in Pediatric Depressive and Anxiety Disorders: How Long is Long Enough? <i>Current problems in pediatric and adolescent health care</i> 2018;48(2):31-9.	Type d'étude
Orsolini L et Bellantuono C. Serotonin reuptake inhibitors and breastfeeding: a systematic review. <i>Human psychopharmacology</i> 2015;30(1):4-20.	Hors contexte

Tableau B-9 Liste des documents exclus et raisons d'exclusion – Douleurs chroniques

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Douleurs chroniques	
Études primaires	
Beesdo K, Hartford J, Russell J, Spann M, Ball S, Wittchen HU. The short- and long-term effect of duloxetine on painful physical symptoms in patients with generalized anxiety disorder: results from three clinical trials. Journal of anxiety disorders 2009;23(8):1064-71.	Analyse de trois études, sans valeur ajoutée
Farrar JT, Pritchett YL, Robinson M, Prakash A, Chappell A. The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders. The journal of pain : official journal of the American Pain Society 2010;11(2):109-18.	Analyse de cinq études, sans valeur ajoutée
Fishbain DA, Hall J, Meyers AL, Gonzales J, Mallinckrodt C. Does pain mediate the pain interference with sleep problem in chronic pain? Findings from studies for management of diabetic peripheral neuropathic pain with duloxetine. Journal of pain and symptom management 2008;36(6):639-47.	Analyse de trois études, sans valeur ajoutée
Gaynor PJ, Liu P, Weller MA, Wohlreich MM. Comparison of safety outcomes among Caucasian, Hispanic, Black, and Asian patients in duloxetine studies of chronic painful conditions. Current medical research and opinion 2013;29(5):549-60.	Analyse de quinze études, sans valeur ajoutée
Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tolle TR. Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder analysis. European journal of pain (London, England) 2014;18(1):67-75.	Analyse de quatre études, sans valeur ajoutée
Williamson OD, Schroer M, Ruff DD, Ahl J, Margherita A, Sagman D, Wohlreich MM. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials. Clinical therapeutics 2014;36(4):544-51.	Analyse de trois études, sans valeur ajoutée
Consensu	
Amescua-Garcia C, Colimon F, Guerrero C, Jreige Iskandar A, Berenguel Cook M, Bonilla P, et al. Most Relevant Neuropathic Pain Treatment and Chronic Low Back Pain Management Guidelines: A Change Pain Latin America Advisory Panel Consensus. Pain medicine (Malden, Mass) 2018;19(3):460-70.	Type d'étude
Guides de pratiques cliniques	
Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain research & management 2014;19(6):328-35.	Hors contexte
Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, Stepień A, Krajnik M, Leppert W, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society - Part Two. Neurologia i neurochirurgia polska 2014;48(6):423-35.	Qualité méthodologique
Revue systématiques	
Aurilio C, Pace MC, Passavanti MB, Pota V, Sansone P, Barbarisi M, et al. Chronic pain pharmacological treatment in patients with depressive disorders. African Journal of Psychiatry (South Africa) 2015;18(5).	La RS de Cipriani et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.

Titres et références (par ordre alphabétique selon le nom du 1 ^{er} auteur)	Raison d'exclusion
Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. BMC anesthesiology 2016;16:12.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2015;1:Cd011209.	Hors contexte
Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology 2015;14(2):162-73.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.
Rolim LC, Koga da Silva EM, De Sa JR, Dib SA. A Systematic Review of Treatment of Painful Diabetic Neuropathy by Pain Phenotype versus Treatment Based on Medical Comorbidities. Frontiers in neurology 2017;8:285.	La RS de Lunn et collaborateurs présente une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts.

ANNEXE C

Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique des études primaires à partir de la grille CASP

Trouble dépressif majeur - ECRA

Questions		Atkinson 2014		Badyal 2006		Baldwin 2012		Boulenger2014		Brannan 2005	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	1	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflit d'intérêt potentiel car étude financée par le manufacturier des deux médicaments testés		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Lundbeck qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Lundbeck qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	10	6	6	9	9	9	9	8	8

Questions		Clayton 2007		Cutler 2009		Detke 2002a		Detke 2002b	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0	1	1	1	0	1	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0	0	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	0	0	0	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	1	1	1	0	1	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de AstraZeneca qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car les auteurs sont tous des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car les auteurs sont tous des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		7	5	7	7	9	7	9	7

Questions		Detke 2004		Dubey 2012		Dunlop 2017		Emslie 2014		Emslie 2015	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	0	nsp	1	1	1	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	0	0	nsp	0	0	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car les auteurs sont tous des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Aucune information		Conflit d'intérêt potentiel		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	7	2	4	6	6	7	7	7	7

na = non applicable ; nsp = ne sais pas

Questions		Gaynor 2011		Gaynor 2011 (replication study)		Goldstein 2004		Goldstein 2002		Katona 2012	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car les auteurs sont tous des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car les auteurs sont tous des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Lundbeck qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		9	9	9	9	9	8	9	8	9	9

Questions		Kelin 2010		Khan 2007		Lam 2008		Lee 2007	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	1	1	1	1	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	0	0	0	0	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Pas de conflit d'intérêt apparent		Conflit d'intérêt potentiel		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		7	7	8	8	8	8	7	7

Questions		Mahableshwarkar 2013		Mahableshwarkar 2015		Mahableshwarkar 2015		Montejo 2011		Perahia 2008	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Takeda qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Takeda qui a financé l'étude		Conflit d'intérêt potentiel		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		7	7	8	8	7	7	5	5	6	6

Questions		Mowla 2016		Nierenberg 2007		Oakes 2012		Pigott 2007	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	1	1	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	0	1	1	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	0	0
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	1	0	1	1	1	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Pas de conflit d'intérêt potentiel		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		6	6	8	7	9	9	5	4

Questions		Perahia 2006 (DLX in the prevention of relapse of MDD)		Perahia 2006 (Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial)		Perahia 2006 (Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder)		Polychroniou 2018		Raskin 2007	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	0	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflit d'intérêt potentiel		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflit d'intérêt potentiel		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		6	6	7	7	8	8	7	7	8	8

Questions		Raskin 2008		Robinson 2014		Russell 2007		Tourian 2009	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	0	0	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	1	1	0	0	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	0	0	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflit d'intérêt potentiel	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	8	8	7	7	8	9	9

Questions		Wade 2007		Wang 2015		Wise 2007		Wohlreich 2009	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	0	0	1	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	0	0	0	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	0	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	1	1	1	1	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Lundbeck qui a financé l'étude		Conflit d'intérêt potentiel		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		7	7	6	6	8	8	7	7

Trouble dépressif majeur - Cohorte

Questions		Nagao COHORTE	
		1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	1	1
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	1	1
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	1	1
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	1	1
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et (ou) dans leur analyse?	0	0
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	1	1
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	0	0
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	0	0
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	0	0
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	0	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Aucun conflit d'intérêt potentiel	
Total de oui (questions 1 à 11)		5	5

Trouble d'anxiété généralisé

Questions		Alaka 2014		Davidson 2008		Hartford 2007		Hartford 2008		Koponen 2007	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		9	9	9	9	9	8	7	8	9	8

Questions		Mahableshwarkar 2014		Nicolini 2009		Russell 2008		Rynn 2008		Strawn 2015	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	0	0	na	1	0	0	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Takeda qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car étude financée en partie par Pfizer (prégabaline - Lyrica)	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	7	8	8	4	8	8	8	9	9

Questions		Wu 2011		Allgulander 2008	
		1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	0	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	0
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	7	6	7

Neuropathie diabétique périphérique

Questions		Wernicke 2006		Goldstein 2005		Raskin 2005		Tanenberg 2011		Gao 2010	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	0	1	0	1	0	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		9	8	9	8	9	8	7	7	8	8

Questions		Gao 2015		Yasuda 2011		Enomoto 2018		Tesfaye 2013		Joharchi 2019	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car Eli Lilly a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		na	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	8	8	7	8	8	9	8	6	7

Questions		Kajdasz 2007		Kaur 2011		Majdinasab 2019		Ogawa 2015		Shahid 2019	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	1	1	0	nsp
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Aucun conflit d'intérêt potentiel rapporté		Aucun conflit d'intérêt potentiel rapporté		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Aucun conflit d'intérêt potentiel rapporté	
Total de oui (questions 1 à 11)		5	7	6	6	5	6	6	9	2	3

Questions		Zakerkish 2017		Wasan 2009		Wernicke 2009		Boyle 2012	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	0	1	0	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	0	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	1	0	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	0	0	0	0	0	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0	1	0	1	1	1	0	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	1	1	1	1	0	0
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		na		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étud.		Conflits d'intérêts potentiels car l'étude est financée par une bourse d'un fabricant. Plusieurs auteurs ont reçu des honoraires des fabricants des médicaments testés	
Total de oui (questions 1 à 11)		6	7	6	8	6	8	5	7

Fibromyalgie

Questions		Arnold 2004		Arnold 2005		Arnold 2010		Arnold 2012		Chappell 2008	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude	
Total de oui (questions 1 à 11)		9	8	9	8	9	8	9	9	9	9

Questions		Russell 2008		Murakami 2015		Upadhyaya 2019		Bidari 2019		Gildron 2016	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	nsp
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude		na		Conflits d'intérêts potentiels car étude financée en partie par Pfizer (prégabaline - Lyrica)	
Total de oui (questions 1 à 11)		9	9	8	7	9	9	4	6	9	7

Arthrose du genou

Questions		Abou-Raya 2012		Chappell 2009		Chappell 2011		Enteshari-Moghaddam 2019		Frakes 2012	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	0	0	1	1	1	1	0	0	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car Eli Lilly a fourni les médicaments nécessaires à l'étude. Pas d'informations sur le financement.		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.		na		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.	
Total de oui (questions 1 à 11)		6	7	9	9	8	8	6	6	9	9

Questions		Uchio 2018		Wang 2017	
		1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	0	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	0	0
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	7	8	8

Lombalgie chronique

Questions		Konno 2016		Mazza 2010		Skljarevski 2009		Skljarevski 2010 (dose variable)		Skljarevski 2010 (dose fixe)	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7 & 8	Quelle était l'ampleur de l'effet du traitement? Dans quelle mesure l'évaluation de l'effet du traitement était-elle précise?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	na	0	na	0	na	0	na	0	na	0
Considération éthique et conflits d'intérêts		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.		Aucun conflit d'intérêt rapporté.		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.		Conflits d'intérêts potentiels car certains auteurs sont des employés de Eli Lilly qui a financé l'étude.	
Total de oui (questions 1 à 11)		8	8	8	8	8	8	9	9	9	9

Tableau C-2 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille R-AMSTAR

Trouble dépressif majeur

	Cipriani et coll. 2016		Cipriani et coll. 2018	
Évaluateurs	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	4	3	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	3	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	4	4	4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	1	1	1	2
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	3	4	3
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	4	3	4	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	3	4	3
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	3	4	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	4	3	2
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	4	3	4	4
Total (/44)	38	36	38	36
Moyenne	37		37	

Trouble d'anxiété généralisé

	He 2019		Slee 2019		Li 2018		Zhang 2016	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	2	2	3	4	2	4	2	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	3	4	4	4	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	3	4	4	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	3	4	4	2	2	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	2	2	1	1	2	1	1	1
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	3	4	4	1	3	4	3	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3	3	3	3	4	2	1
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	2	2	4	3	3	3	2	2
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	2	2	4	4	4	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	4	2	2	4	4	3	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	4	3	4	3	4	4	4	4
Total (/44)	36	34	34	31	35	38	32	33
Moyenne	35		32.5		36.5		32.5	

Neuropathie diabétique périphérique

	Lunn 2015	
Évaluateurs	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	2	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	4
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	4
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3
Total (/44)	39	41
Moyenne	40	

Fibromyalgie

	Lunn 2015		Welsch 2018	
Évaluateurs	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	2	3	2	3
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	4	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4	4	4
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3	4	4
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	4	3	4
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	3	3
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	4	3	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3	4	3
Total (/44)	39	41	38	39
Moyenne	40		38.5	

Arthrose du genou

	Chen 2019	
Évaluateurs	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	4	4
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	3
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	2	1
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	2
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	3	2
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	3	3
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	2
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	3	3
Total (/44)	35	32
Moyenne	33.5	

Lombalgie chronique

	Chou 2016		Chou 2017	
Évaluateurs	1	2	1	2
1. Un plan de recherche établi a priori est-il fourni?	4	4	4	4
2. La sélection des études et l'extraction des données ont-ils été confiés à au moins deux personnes?	3	2	3	2
3. La recherche documentaire était-elle exhaustive?	3	4	3	4
4. La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	4	4	4	4
5. Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	3	3	3	2
6. Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	4	4	4	3
7. La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3	3	2
8. La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	4	4	4	4
9. Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	3	3	3	3
10. La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	3	2	3	3
11. Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	4	4	4	4
Total (/44)	38	37	38	35
Moyenne	37.5		36.5	

Tableau C-3 Évaluation de la qualité méthodologique des GPC à partir de la grille AGREE-GRS

Trouble dépressif majeur

	NICE CG90 2019		NICE NG134 2019		HAS 2017		CANMAT 2016		VA/DoD 2016		Cheung 2018		Cleare 2015	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices	7	7	7	7	6	7	7	6	7	7	4	4	5	5
2. Qualité globale de la présentation des lignes directrices	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	4	6	5	4
3. Qualité globale de l'information rapportée	7	7	7	7	6	5	6	4	7	6	4	3	4	4
4. Qualité globale des recommandations du guide	6	7	6	7	6	7	6	7	6	7	4	6	4	6
Total (/28 points)	27	28	27	28	25	26	26	24	27	27	16	18	18	19
Moyenne	27.5		27.5		25.5		25		27		17		18.5	

Trouble d'anxiété généralisé

	NICE 2019		Katzman 2014		Baldwin 2014		Bandelow 2015		Andrews 2018	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices	7	7	6	5	4	4	5	6	5	6
2. Qualité globale de la présentation des lignes directrices	7	7	6	5	6	6	4	5	5	5
3. Qualité globale de l'information rapportée	6	6	5	4	5	4	4	4	5	5
4. Qualité globale des recommandations du guide	6	7	6	7	6	7	4	5	5	6
Total (/28 points)	26	27	23	21	21	21	17	20	20	22
Moyenne	26.5		22		21		18.5		21	

Neuropathie diabétique périphérique

	NICE 2019		SIGN 2019		Moulin 2014	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
1. Qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices	7	6	6	7	4	4
2. Qualité globale de la présentation des lignes directrices	7	7	4	5	4	4
3. Qualité globale de l'information rapportée	6	6	5	5	3	4
4. Qualité globale des recommandations du guide	7	7	5	6	5	5
Total (/28 points)	27	26	20	23	16	17
Moyenne	26.5		21.5		16.5	

Fibromyalgie

	SIGN 2019		Evcik 2019		Macfarlane 2017	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2
1. Qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices	6	7	5	5	6	6
2. Qualité globale de la présentation des lignes directrices	4	5	6	6	7	6
3. Qualité globale de l'information rapportée	5	5	3	4	6	6
4. Qualité globale des recommandations du guide	5	6	4	5	5	6
Total (/28 points)	20	23	18	20	24	24
Moyenne	21.5		19		24	

Arthrose du genou

	SIGN 2019		VA/DoD 2014		RACGP 2018		Bannuru 2019	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices	6	7	6	7	6	7	5	5
2. Qualité globale de la présentation des lignes directrices	4	5	7	7	5	6	5	6
3. Qualité globale de l'information rapportée	5	5	7	6	6	6	6	5
4. Qualité globale des recommandations du guide	5	6	7	7	6	7	5	6
Total (/28 points)	20	23	27	27	23	25	21	22
Moyenne	21.5		27		24		21.5	

Lombalgie chronique

	NICE 2016		SIGN 2019		KCE 2017		HAS 2019		VA/DoD 2017		Qaseem 2017	
Évaluateurs	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1. Qualité globale des méthodes de développement des lignes directrices	7	7	6	2	4	4	5	4	6	7	6	6
2. Qualité globale de la présentation des lignes directrices	6	7	4	7	6	5	5	5	6	7	5	6
3. Qualité globale de l'information rapportée	7	7	5	5	4	3	5	4	6	6	5	5
4. Qualité globale des recommandations du guide	6	7	5	5	6	6	5	6	6	7	6	7
Total (/28 points)	26	28	20	6	20	18	20	19	24	27	22	24
Moyenne	27		21.5		19		19.5		25.5		23	

ANNEXE D

Tableaux d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Tableau D-1 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble de dépression majeure?						
Population : Personnes atteintes de trouble de dépression majeure – <u>population adulte</u>						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placébo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif	Amélioration SS en faveur de la duloxétine	N = 7978 (30)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 30 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Faible (ECRA à double insu) Précision : Les études comptent entre 124 et 528 participants. Le plan statistique de 8 des études n'a pas été élaboré pour comparer la duloxétine à un placebo, mais un autre comparateur actif à un placebo.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Amélioration SS en faveur de la duloxétine dans quasiment toutes les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Élevée	17 études réalisées en Amérique du Nord 5 études réalisées en Amérique du nord et en Europe 1 étude réalisée en Asie, Europe et Amérique du nord 1 étude réalisée en Europe et Afrique du Sud 2 études réalisées en Europe uniquement 4 études multisites (à travers le monde) Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (entre 2 et 3 mois) ne permet d'évaluer l'efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble de dépression majeure?						
Population : Personnes atteintes de trouble de dépression majeure – <u>population adulte</u>						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					Les participants devaient généralement avoir au moins un degré modéré de sévérité de leur dépression majeure pour être sélectionnés.	
Soulagement de la douleur	Amélioration SS en faveur de la duloxétine	N = 3564 (18)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 18 études Plan d'étude : ECRA et 3 analyses après-coup Risque de biais : Modérée (ECRA à double insu et analyse après coup) Précision : Les études comptent entre 124 et 528 participants.	Modéré
			Cohérence	Modérée	Amélioration SS en faveur de la duloxétine sauf dans 3 études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Élevée	Les données analysées proviennent de participants qui viennent Amérique du nord (majorité) ou d'Europe. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (entre 2 et 3 mois) ne permet pas d'évaluer l'efficacité à long terme. Les participants devaient généralement avoir au moins un degré modéré de sévérité de leur dépression majeure pour être sélectionnés. Sélection des participants qui ont à minima un niveau de douleur modéré, selon l'échelle du VAS ou BPI dans 4 études.	
La rechute (temps avant la rechute et taux de rechute)	Différence SS en faveur de la duloxétine	N = 278 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Modéré (double insu, la sélection des participants ayant répondu à la duloxétine durant la phase ouverte introduit un biais de sélection important; toutefois ce biais est	Faible

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble de dépression majeure?						
Population : Personnes atteintes de trouble de dépression majeure – <u>population adulte</u>						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placébo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					atténué par le fait que l'étude vise à évaluer le risque de rechute des participants qui ont répondu à la duloxétine. Précision : L'étude compte 278 participants (phase d'extension).	
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	Différence SS en faveur de la duloxétine sur une longue période (26 semaines vs placebo).	
			Généralisabilité	Élevée	Étude réalisée en Amérique du nord et en Europe. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. Les participants devaient avoir au moins eu un autre épisode de dépression avant leur entrée dans l'étude.	
La récurrence (temps avant la récurrence et taux de récurrence)	Différence SS en faveur de la duloxétine	N = 288 (2)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 2 ECRA Risque de biais : Modéré (Étude ouverte suivie d'une extension randomisée à double insu + 1 étude après coup). La sélection des participants ayant répondu à la duloxétine durant la phase ouverte introduit un biais de sélection important. Toutefois ce biais est atténué par le fait que l'étude vise à évaluer le risque de récurrence des participants qui ont répondu à la duloxétine. Précision : Il y avait 288 participants au total.	Modéré
			Cohérence	Élevé	Amélioration SS en faveur de la duloxétine dans les 2 études.	
			Impact clinique de l'intervention	Élevé	Différence SS en faveur de la duloxétine sur une longue période (52 semaines vs placebo).	
			Généralisabilité	Élevée	Études réalisées en Amérique du nord et en Europe.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble de dépression majeure?						
Population : Personnes atteintes de trouble de dépression majeure – <u>population adulte</u>						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placébo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
					Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. Les participants devaient avoir eu au moins 3 épisodes dépressifs (dont celui en cours) dans les 5 dernières années et devaient être en rémission entre les 3 épisodes pour être sélectionnés.	
Amélioration du fonctionnement global, de la détérioration ou l'amélioration ainsi que la sévérité des symptômes et la qualité de vie	Amélioration SS en faveur de la duloxétine	N = 7978 (30)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 30 études Plan d'étude : ECRA Risque de biais : Faible (double insu) Précision : Les études comptent entre 124 et 528 participants. Les participants devaient généralement avoir au moins un degré modéré de sévérité de leur dépression majeure pour être sélectionnés. Le plan statistique de 8 des études n'a pas été élaboré pour comparer la duloxétine à un placebo, mais un autre comparateur actif à un placebo.	Modéré
			Cohérence	Modérée	Amélioration SS en faveur de la duloxétine dans la majorité des études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS en faveur de la duloxétine.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble de dépression majeure?						
Population : Personnes atteintes de trouble de dépression majeure – <u>population adulte</u>						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placébo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Généralisabilité	Élevée	17 études réalisées en Amérique du Nord 5 études réalisées en Amérique du nord et en Europe 1 étude réalisée en Asie, Europe et Amérique du nord 1 étude réalisée en Europe et Afrique du Sud 1 étude réalisée en Europe uniquement 5 études multisites (à travers le monde) Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (entre 2 et 3 mois) ne permet d'évaluer l'efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement au placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble dépressif majeur?						
Population : Personnes atteintes de trouble dépressif majeur– Population mineure (enfants et adolescents)						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif	Pas de différence SS entre la duloxétine et le placebo (études considérées comme non conclusive – "fail study")	N = 800 (2)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 2 ECRA multicentriques à double insu Risque de biais : Faible Précision : Les études comptent entre 220 et 346 participants. Les participants devaient avoir un score d'au moins 40 sur l'échelle utilisé (Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R)) au cours 3 visites de "screening" indiquant la présence d'une symptomatologie dépressive.	Faible
			Cohérence	Élevée	Les 2 ECRA n'ont pas montré de différence SS entre la duloxétine et le placebo (ni entre la référence active et le placebo - "fail studies").	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Pas de Différence SS entre la duloxétine et le placebo.	
			Généralisabilité	Élevée	1 étude réalisée aux États-Unis, en Europe et en Afrique du sud et 1 autre aux États-Unis, au Canada, au Mexique et en Argentine L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période (10 semaines) qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la sertraline, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble dépressif majeur?						
Population : Personnes atteintes de trouble dépressif majeur						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Sertraline						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la sertraline	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif et du fonctionnement global	Pas de différence SS	N = 63 (1)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRA à double insu Risque de biais : Modéré (faible taille d'échantillon et courte durée de l'étude à savoir 6 semaines) Précision : l'étude compte 63 participants.	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	La duloxétine aurait une efficacité similaire à celle de la sertraline pour traiter les personnes avec un trouble dépressif majeur.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée en Iran. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à l'imipramine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble dépressif majeur?						
Population : Personnes atteintes de trouble dépressif majeur						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Imipramine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs l'imipramine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif	Amélioration SS en faveur de l'imipramine et donc en défaveur de la duloxétine	N = 60 (1)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : 1 ECRA en simple insu Risque de biais : Élevé (simple insu; étude de courte durée à savoir 6 semaines) Précision : l'étude compte 60 participants.	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	La duloxétine aurait une efficacité moins élevée que celle de l'imipramine pour traiter les personnes avec un trouble dépressif majeur.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée en Inde. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la mirtazapine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble dépressif majeur?						
Population : Personnes atteintes de trouble dépressif majeur						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Mirtazapine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la mirtazapine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif	Pas de différence SS entre les deux antidépresseurs pour une échelle (MADRS) mais différence en faveur de la mirtazapine pour l'autre échelle (HRDS) – résultats non concluants	N = 66 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : Étude de cohorte Risque de biais : Élevé (certaines caractéristiques de base sont différentes entre les deux groupes (les participants prenant la mirtazapine ont plus d'hospitalisation, un score plus élevé sur l'échelle HRDS et MADRS et prennent davantage de somnifères comparativement à ceux exposé à la duloxétine). Précision : L'étude compte 66 participants.	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	L'évaluation de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la mirtazapine pour traiter le trouble dépressif majeur au Japon requiert davantage d'études.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée au Japon. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités. La durée de l'étude est de 4 semaines.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la venlafaxine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble dépressif majeur?						
Population : Personnes atteintes de trouble dépressif majeur						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Venlafaxine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un autre SNRI, la venlafaxine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif	La duloxétine n'est pas non-inférieure dans une étude alors que l'efficacité est similaire entre la duloxétine et la venlafaxine dans l'autre étude.	N = 693 (2)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : 2 ECRA Risque de biais : Modéré (double insu - faible échantillon de 26 participants pour une étude) Précision : Les études comptent entre 26 et 667 participants.	Faible
			Cohérence	Faible	La non-infériorité de la duloxétine par rapport à la venlafaxine n'a pas été démontrée dans une étude et dans l'autre l'efficacité des 2 antidépresseurs serait similaires.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	La duloxétine ne serait pas non inférieure à la venlafaxine pour traiter les personnes avec un trouble dépressif majeur.	
			Généralisabilité	Modérée	1 étude réalisée à travers le monde et l'autre en Inde L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités. Les participants devaient généralement avoir au moins un degré modéré de sévérité de leur dépression majeure pour être sélectionnés. L'étude de non-infériorité a utilisé une mesure inhabituelle pour comparer l'efficacité et l'innocuité des antidépresseurs (Global Risk – Benefit ou GBR).	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la venlafaxine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble dépressif majeur?						
Population : Personnes atteintes de trouble dépressif majeur						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Paroxétine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la paroxétine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif, de la douleur, du fonctionnement global et de l'anxiété	Non-infériorité statistique de la duloxétine Pas de différence SS pour ce qui est de la douleur (sauf pour la douleur du dos qui serait moins réduite dans le groupe duloxétine), le fonctionnement global, et l'anxiété	N = 1070 (3)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : 3 ECRA dont 2 études de non-infériorité Risque de biais : faible (double insu) Précision : Les résultats ne sont pas détaillés pour une étude de non-infériorité. Les études comptent entre 293 et 478 participants.	Modérée
			Cohérence	Modéré	Une étude a évalué l'efficacité des 2 antidépresseurs en comparant les changements de score entre l'entrée et la fin de l'étude et deux autres ont eu recours à l'évaluation de la non-infériorité de la duloxétine par rapport à la paroxétine.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	La duloxétine est non-inférieure à la paroxétine pour traiter les personnes atteintes de trouble dépressif majeur.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée en Europe et les 2 autres en Asie L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités. Les participants devaient généralement avoir au moins un degré modéré de sévérité de leur dépression majeure pour être sélectionnés.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à l'escitalopram, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble dépressif majeur?						
Population : Personnes atteintes de trouble dépressif majeur						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Escitalopram						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs l'escitalopram	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Amélioration de l'état dépressif, la rapidité du début d'action du médicament, du fonctionnement global, de l'anxiété et de la qualité de vie	Non infériorité statistique de la duloxétine pour la rapidité du début d'action;	N = 1348 (6)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : 5 ECRA (dont deux études de non-infériorité) Risque de biais : faible (double insu) Précision : Les études comptent entre 278 et 547 participants.	Modérée
	Différence SS en faveur de l'escitalopram (et donc en défaveur de la duloxétine) à court terme (8 semaines de traitement) mais pas de différence SS entre les 2 médicaments à long terme (jusqu'à 8 mois de traitement).		Cohérence	Élevée	Les études montrent de meilleurs résultats en faveur de l'escitalopram à court terme mais ceux-ci deviennent similaires à long terme.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	La duloxétine serait moins efficace que l'escitalopram pour ce qui est de l'état dépressif et du fonctionnement global sur un traitement à court terme (8 semaines) mais il n'y a pas de différence SS quant à l'efficacité des deux antidépresseurs sur une période de traitement plus longue (8 mois).	
	En général, pas de différence SS pour ce qui est du fonctionnement global, de l'anxiété et de la qualité de vie (sauf pour l'amélioration des troubles du sommeil et le fonctionnement global à court terme en faveur de l'escitalopram)		Généralisabilité	Élevé	1 étude réalisée en Europe au Canada et 4 études aux États-Unis L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte et une longue période, ce qui permet d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités. Les participants devaient généralement avoir au moins un degré modéré de sévérité de leur dépression majeure pour être sélectionnés. Le groupe exposé à l'escitalopram avaient une augmentation progressive de la dose mais ce n'était pas le cas pour le groupe exposé à la duloxétine (dose fixe). Le recours à la méthode LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>) dans deux des études est une méthode critiquée dans la littérature. Pour une des études à long terme, le manque de différence SS entre les groupes pourrait aussi être expliqué par un manque de puissance statistique étant donné que la puissance de l'étude avait été déterminée en fonction de l'issue primaire de la phase aiguë (non-infériorité de la rapidité de début d'action à 2 semaines).	

Tableau D-2 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisé

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé?						
Population : Personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placébo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux d'anxiété et de fonctionnement des personnes	Amélioration SS en faveur de la duloxétine	N = 3014 (8)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 8 études Plan d'étude : ECRA multicentriques à double insu Risque de biais : Faible Précision : Les études comptent entre 272 et 581 participants. Le plan statistique d'une des études n'a pas été élaboré pour comparer la duloxétine à un placebo, mais un autre comparateur actif à un placebo.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Amélioration SS en faveur de la duloxétine dans toutes les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Élevée	5 études réalisées en Amérique du nord et en Europe. 2 études réalisées à travers le monde. 1 étude réalisée en Chine sur 210 personnes. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (entre 2 et 3 mois) ne permet d'évaluer l'efficacité à long terme.	
Soulagement de la douleur	Amélioration SS en faveur de la duloxétine	N = 869 (2)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : Analyse après-coup de 2 ECRA multicentriques Risque de biais : Élevé Précision : Les études comptent entre 515 et 984 participants. Sélection des participants qui ont à minima un niveau de douleur modéré, selon l'échelle du VAS.	Modéré
			Cohérence	Élevée	Amélioration SS en faveur de la duloxétine dans les deux études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Élevée	Les données analysées proviennent de participants qui viennent d'Amérique du nord ou d'Europe. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (entre 2 et 3 mois) ne permet pas d'évaluer l'efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé?

Population : Personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé

Intervention : Duloxétine

Comparaison : Placébo

Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Risque de rechute sur des personnes qui ont répondu à un traitement de 6 mois avec la duloxétine	Différence SS en faveur de la duloxétine	N = 429 (1)	Qualité méthodologique	Modéré	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : Étude ouverte suivie d'une extension randomisée à double insu. Risque de biais : Modéré Précision : La sélection des participants ayant répondu à la duloxétine durant la phase ouverte introduit un biais de sélection important. Toutefois ce biais est atténué par le fait que l'étude vise à évaluer le risque de rechute des participants qui ont répondu à la duloxétine.	Modéré
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS en faveur de la duloxétine sur une longue période (6 mois + 6 mois vs placebo).	
			Généralisabilité	Modéré	Une seule étude réalisée en Amérique du nord et en Europe. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la venlafaxine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé?						
Population : Personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Venlafaxine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un autre SNRI, la venlafaxine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux d'anxiété	Non-infériorité statistique de la duloxétine comparativement à la venlafaxine.	N = 1088 (3)	Qualité méthodologique	Modérée	Quantité d'études : 3 études Plan d'étude : 2 ECRA multicentriques à double insu et une étude de non-infériorité qui a utilisé les données des deux ECRA Risque de biais : Modéré Précision : Les modèles statistiques des 2 ECRA visent à comparer l'efficacité de la duloxétine à un placebo et ne permettent donc pas de comparer l'efficacité des deux médicaments, à l'inverse de l'étude de non-infériorité.	Modéré
			Cohérence	Modérée	Les résultats des 2 ECRA vont dans le sens des résultats de l'étude de non-infériorité qui a assez de puissance statistique pour démontrer la non-infériorité de la duloxétine, comparativement à la venlafaxine.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible à modéré	Différence SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine et de la venlafaxine comparativement au placebo.	
			Généralisabilité	Modérée à élevée	1 étude réalisée aux États-Unis et 1 autre à travers le monde. L'étude de non-infériorité a repris les résultats de ces deux études. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des deux médicaments en présence de nombreuses comorbidités.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la vortioxétine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé?						
Population : Personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisé						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Vortioxétine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la vortioxétine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux d'anxiété et de fonctionnement des personnes	Pas de différence SS entre les deux médicaments	N = 781 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA multicentrique à double insu Risque de biais : Modéré Précision : L'étude compte 781 participants. Le modèle statistique de l'étude vise à comparer l'efficacité de la vortioxétine à un placebo.	Insuffisant
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Pas de comparaison statistique possible entre les deux médicaments	
			Généralisabilité	Faible	Étude réalisée aux États-Unis. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des interventions en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	

Tableau D-3 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une neuropathie diabétique périphérique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique?						
Population : Personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux de douleur et de fonctionnement des personnes	Amélioration SS en faveur de la duloxétine.	N = 2098 (9)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 9 études Plan d'étude : 6 ECRA multicentriques à double insu et 3 analyses après-coup des 3 mêmes ECRA multicentriques Risque de biais : Faible à Modéré Précision : Les ECRA comptent entre 215 et 457 participants. Les analyses après-coup comptent entre 665 et 1024 participants.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Amélioration SS en faveur de la duloxétine dans toutes les études, à l'exception d'une étude dans laquelle l'ampleur de l'effet est comparable aux autres mais où l'effet placebo est plus important.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Modérée à élevée	2 études réalisées aux États-Unis 2 études réalisées en Chine 1 étude réalisée à travers le monde 1 étude réalisée au Japon Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (12 semaines) ne permet d'évaluer l'efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la prégabaline, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique?						
Population : Personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Prégabaline						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la prégabaline	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux de douleur et de fonctionnement des personnes	Non-infériorité statistique de la duloxétine comparativement à la prégabaline.	N = 2158 (6)	Qualité méthodologique	Faible à modérée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : 4 ECRA à double insu et deux études ouvertes à répartition aléatoire, incluant deux études de non-infériorité Risque de biais : Modéré à élevé Précision : Les études comptent entre 83 et 804 participants. Le modèle statistique d'une étude vise à comparer l'efficacité de la combinaison duloxétine/prégabaline à une monothérapie à dose élevée d'un des deux médicaments. Faible puissance statistique dans trois études qui visent à comparer l'efficacité de la duloxétine à la prégabaline.	Modéré
			Cohérence	Modérée	Les résultats de toutes les études vont dans le sens des résultats des études de non-infériorité qui ont assez de puissance statistique pour démontrer la non-infériorité de la duloxétine, comparativement à la prégabaline.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Amélioration SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine et de la prégabaline dans toutes les études.	
			Généralisabilité	Modérée	2 études réalisées à travers le monde 1 étude réalisée au Japon 1 étude réalisée au Royaume-Uni 1 étude réalisée au Pakistan 1 étude réalisée en Iran La durée limitée des études ne permet d'évaluer l'efficacité à long terme. Une étude de très courte durée (4 semaines) réalisée sur un faible nombre de participants (n = 83).	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à l'amitriptyline, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique?						
Population : Personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Amitriptyline						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs l'amitriptyline	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux de douleur et de fonctionnement des personnes	Pas de différence SS	N = 148 (2)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : un ECRA à double insu et une étude à devis croisé à double insu Risque de biais : Modéré Précision : Faible nombre de participants dans chacune des études : 65 et 83 participants. Plusieurs critères de sélection ne sont utilisés que dans ces études. Puissance statistique insuffisante pour comparer la duloxétine à l'amitriptyline.	Faible
			Cohérence	Faible	Pas de différence SS en faveur de l'un de deux médicaments comparés dans les deux études.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Amélioration SS d'amplitude faible à modérée pour les deux médicaments sur un faible nombre de participants.	
			Généralisabilité	Faible	1 étude réalisée en Angleterre 1 étude réalisée en Inde Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des interventions en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la gabapentine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique?						
Population : Personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Gabapentine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la gabapentine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux de douleur et de fonctionnement des personnes	Pas de différence SS	N = 104 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : un ECRA à double insu Risque de biais : Modéré Précision : Nombre de participants relativement faible (n = 104). Critères de sélection et plan statistique imprécis.	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Amélioration d'amplitude faible à modérée pour les deux médicaments.	
			Généralisabilité	Faible	Étude réalisée en Iran. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la nortriptyline, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique?						
Population : Personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Nortriptyline						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la nortriptyline	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Niveaux de douleur et de fonctionnement des personnes	Pas de différence SS	N = 134 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : un ECRA à double insu Risque de biais : Élevé Précision : Critères de sélection imprécis. Différence non négligeable entre les groupes au début de l'étude sur l'échelle utilisée comme critère principal d'efficacité.	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Amélioration SS d'amplitude faible à modérée pour les deux médicaments.	
			Généralisabilité	Faible	Étude réalisée en Iran. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des interventions en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	
Proportion e participants qui présentent une diminution de la douleur d'au moins 50 % sur l'échelle du VAS	Différence SS en faveur de la duloxétine	N = 134 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : un ECRA à double insu Risque de biais : Élevé Précision : Critères de sélection imprécis. Différence non négligeable entre les groupes au début de l'étude sur l'échelle utilisée comme critère principal d'efficacité.	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Amélioration SS en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Faible	Étude réalisée en Iran. Les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ne permettent pas d'apprécier l'efficacité des interventions en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	

Tableau D-4 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une fibromyalgie

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de fibromyalgie?						
Population : Personnes atteintes de fibromyalgie						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placébo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Soulagement de la douleur	Différence SS en faveur de la duloxétine.	N = 2826 (8)	Qualité méthodologique	Modérée à élevée	Quantité d'études : 8 études Plan d'étude : ECRA à double insu Risque de biais : Faible Précision : Les études comptent entre 184 et 534 participants. Les écart-types et IC 95 % sont parfois élevés.	Modéré
			Cohérence	Faible à modérée	5 études montrent une augmentation SS du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 30 ou 50 % chez les participants qui ont reçu la duloxétine (60 à 120 mg par jour). 3 études montrent une amélioration SS du principal critère d'évaluation d'efficacité qui mesure le niveau d'intensité de la douleur des participants. Aucune différence SS observée sur l'efficacité d'une dose de duloxétine inférieure à 60 mg par jour, comparativement au placebo.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible à modéré	Différence d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine sur le soulagement de la douleur.	
			Généralisabilité	Modérée à élevée	2 études réalisées aux États-Unis 2 études réalisées aux États-Unis et à Porto Rico 2 études internationales 1 étude réalisée au Japon Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. 7 des études effectuées sur une courte durée qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité à long terme.	
Niveau de fonctionnement des personnes	Différence SS en faveur de la duloxétine.	N = 2826 (8)	Qualité méthodologique	Modérée à élevée	Quantité d'études : 8 études Plan d'étude : ECRA à double insu Risque de biais : Faible Précision : Les études comptent entre 184 et 534 participants. Les écart-types et IC 95 % sont parfois élevés.	Modéré
			Cohérence	Modérée	5 études montrent une amélioration SS du niveau de fonctionnement global des participants qui ont reçu la duloxétine, comparativement au placebo. Aucune différence SS observée sur l'efficacité d'une dose de duloxétine inférieure à 60 mg par jour, comparativement au placebo.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de fibromyalgie?

Population : Personnes atteintes de fibromyalgie

Intervention : Duloxétine

Comparaison : Placebo

Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Impact clinique de l'intervention	Faible à modéré	Différence d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine sur plusieurs échelles qui mesurent le niveau de fonctionnement global des participants.	
			Généralisabilité	Modérée à élevée	2 études réalisées aux États-Unis 2 études réalisées aux États-Unis et à Porto Rico 2 études internationales 1 étude réalisée au Japon Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. 7 des études effectuées sur une courte durée qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité à long terme.	
Soulagement de la dépression	Différence SS en faveur de la duloxétine.	N = 2826 (8)	Qualité méthodologique	Modérée à élevée	Quantité d'études : 8 études Plan d'étude : ECRA à double insu Risque de biais : Faible Précision : Les études comptent entre 184 et 534 participants. Les écart-types et IC 95 % sont parfois élevés.	Modéré
			Cohérence	Modérée	5 études montrent une amélioration SS du niveau de dépression des participants qui ont reçu la duloxétine, comparativement au placebo. Aucune différence SS observée sur l'efficacité d'une dose de duloxétine inférieure à 60 mg par jour, comparativement au placebo.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible à modéré	Différence d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine sur deux échelles qui mesurent le niveau de dépression des participants.	
			Généralisabilité	Modérée à élevée	2 études réalisées aux États-Unis 2 études réalisées aux États-Unis et à Porto Rico 2 études internationales 1 étude réalisée au Japon Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. 7 des études effectuées sur une courte durée qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la prégabaline, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de fibromyalgie?						
Population : Personnes atteintes de fibromyalgie						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Prégabaline						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la prégabaline	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Soulagement de la douleur	Différence SS en faveur de la duloxétine	N = 107 (2)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : Une étude ouverte à répartition aléatoire et une étude à devis croisé à répartition aléatoire Risque de biais : Élevé Les scores de plusieurs échelles montrent une différence SS entre les groupes avant même le début d'une des études. Précision : Faible nombre de participants dans les deux études. Une étude de très courte durée (4 semaines). Une étude vise à comparer la combinaison duloxétine-prégabaline à une monothérapie avec un des deux médicaments.	Faible
			Cohérence	Modérée	Les deux études montrent une différence SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine au niveau de la douleur en utilisant des échelles différentes.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Diminution de la douleur d'amplitude faible à modérée.	
			Généralisabilité	Faible à Modérée	1 étude réalisée en Iran 1 étude réalisée au Canada Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	
Niveau de fonctionnement des personnes	Pas de différence SS entre la duloxétine et la prégabaline	N = 107 (2)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 2 études Plan d'étude : Une étude ouverte à répartition aléatoire et une étude à devis croisé à répartition aléatoire Risque de biais : Élevé Les scores de plusieurs échelles montrent une différence SS entre les groupes avant même le début d'une des études. Précision : Faible nombre de participants dans les deux études. Une étude de très courte durée (4 semaines). Une étude vise à comparer la combinaison duloxétine-prégabaline à une monothérapie avec un des deux médicaments.	Faible
			Cohérence	Modérée	Les deux études ne montrent pas de différence SS en faveur d'un des médicaments en utilisant des échelles différentes.	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Amélioration de certains paramètres secondaires d'amplitude faible à modérée pour les deux médicaments.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la prégabaline, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de fibromyalgie?						
Population : Personnes atteintes de fibromyalgie						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Prégabaline						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la prégabaline	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
			Généralisabilité	Faible à modérée	1 étude réalisée en Iran 1 étude réalisée au Canada Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	

Tableau D-5 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une arthrose du genou

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'arthrose du genou?						
Population : Personnes atteintes d'arthrose du genou						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placebo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Soulagement de la douleur et niveau de fonctionnement des personnes	Amélioration SS en faveur de la duloxétine	N = 2060 (6)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 6 études Plan d'étude : ECRA à double insu Risque de biais : Faible Précision : Les études comptent entre 231 et 524 participants.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Amélioration SS en faveur de la duloxétine dans toutes les études.	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Élevée	3 études réalisées en Amérique du Nord et en Europe 1 étude réalisée en Égypte 1 étude réalisée en Chine 1 étude réalisée au Japon Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (entre 10 et 16 semaines) ne permet d'évaluer l'efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la gabapentine, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'arthrose du genou ?						
Population : Personnes atteintes d'arthrose du genou						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Gabapentine						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs la gabapentine	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Soulagement de la douleur et niveau de fonctionnement des personnes	Pas de différence SS entre les deux médicaments	N = 150 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : ECRA à double insu Risque de biais : Modéré à élevé Précision : Manque d'information sur le plan statistique utilisé. Manque de clarté dans la présentation des résultats. Manque de données au départ de l'étude.	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Amélioration SS pour les deux médicaments, comparativement au départ de l'étude et au bras acétaminophène, mais le manque de données au départ de l'étude ne permet pas d'apprécier l'ampleur des effets observés.	
			Généralisabilité	Faible	Étude réalisée en Iran. Grande proportion de femmes comparativement aux hommes. Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	

Tableau D-6 Appréciation du niveau de preuve scientifique concernant l'efficacité de la duloxétine sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une lombalgie chronique

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de lombalgie chronique?						
Population : Personnes atteintes de lombalgie chronique						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Placébo						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un placebo	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Soulagement de la douleur et niveau de fonctionnement des personnes	Amélioration SS en faveur de la duloxétine	N = 1499 (4)	Qualité méthodologique	Élevée	Quantité d'études : 4 études Plan d'étude : ECRA multicentriques à double insu Risque de biais : Faible Précision : Les études comptent entre 236 et 458 participants.	Élevé
			Cohérence	Élevée	Différence SS en faveur de la duloxétine dans toutes les études (une des études n'observe pas de différence SS sur le critère principal d'évaluation en fin d'étude mais la différence est SS durant la majorité de l'étude et une différence SS est observée en fin d'étude sur plusieurs critères secondaires).	
			Impact clinique de l'intervention	Modéré	Différence SS d'amplitude faible à modérée en faveur de la duloxétine.	
			Généralisabilité	Élevée	3 études réalisées en Amérique du Nord et en Europe 1 étude réalisée au Japon Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. La durée limitée des études (entre 12 et 14 semaines) ne permet d'évaluer l'efficacité à long terme.	

Question de recherche : Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à l'escitalopram, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes de lombalgie chronique?						
Population : Personnes atteintes de lombalgie chronique						
Intervention : Duloxétine						
Comparaison : Escitalopram						
Paramètres de résultat	Efficacité de la duloxétine vs un SSRI, l'escitalopram	Nb participants (nb études)	Appréciation de la qualité de la preuve			Niveau de preuve
			Critères	Appréciation	Commentaires	
Soulagement de la douleur et niveau de fonctionnement des personnes	Pas de différence SS entre les deux médicaments	N = 85 (1)	Qualité méthodologique	Faible	Quantité d'études : 1 étude Plan d'étude : Étude ouverte à répartition aléatoire Risque de biais : Élevé Précision : Faible nombre de participants.	Faible
			Cohérence	s.o.	s.o. (1 seule étude)	
			Impact clinique de l'intervention	Faible	Amélioration d'amplitude faible à modérée pour les deux médicaments.	
			Généralisabilité	Faible	Étude réalisée en Italie Les critères d'inclusion et d'exclusion des études ne permettent pas d'apprécier l'efficacité de l'intervention en présence de nombreuses comorbidités. L'effet des médicaments comparés est mesuré sur une courte période qui ne permet pas d'évaluer leur efficacité à long terme.	

ANNEXE E

Efficacité et innocuité de la duloxétine provenant des études primaires

Tableau E-1 Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nbre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
ÉTUDES FAITES CHEZ LES ENFANTS								
A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder.								
Atkinson et al. (2014) Internation- al	ECRA (N=65)	Inclusion: Outpatient patient (7–17 years) with DSM-IV-TR criteria for MDD without psychotic features, CDRS-R total score ≥ 40, Clinical Global Impressions of Severity (CGI-S) score ≥ 4 at the 3 screening visits; Be medically stable (physical examination, laboratory tests, and ECG completed at the screening visits; Negative serum pregnancy test. Exclusion: Pregnant or lactating; < 20 kg baseline weight; current Axis I disorder (other than MDD) that require pharmacotherapy; first-degree relative with bipolar I disorder; serious or unstable medical illness; serious suicide risk; history of substance abuse/ dependence within the past year; unexplained positive urine drug screen.	DLX (n =117; 60-120mg QD) Durée: 10 weeks acute treatment + 26 week long-term treatment Mean age, y (SD): 13.1 (3.0) Female: 54.7 %	Fluoxetine (n = 117; 20–40mg QD) Durée: 10 weeks acute treatment + 26 weeks long-term treatment Mean age, y (SD): 13.1 (3.3) Female: 52.1 %	CDRS – R (Mean (SE))	Baseline 59.2 (10.5)	Baseline 58.8 (10.6)	Baseline: no significant between-group differences in baseline At 10 weeks: No significant differences for either active drug treatment group compared with placebo Subgroup analyses (mean change from baseline to last observation): 7-11 yrs: DLX vs placebo: no statistically significant differences (mean change: - 23.1) 12-17 yrs: Duloxetine vs placebo: no statistically
						At 10 weeks 35.0	At 10 weeks 35.6	
						At 36 weeks 26.0	At 36 weeks 25.7	
							Baseline 60.2 (11.7)	
							At 10 weeks 35.0	
							At 36 weeks (transition du placebo vers DLX) 25.1	

		Mean age of first episode of MDD = 11.6 yrs Mean nbr of previous episode= 0.5 (median 0). First episode of MDD = 71,5 %					significant differences (mean change: - 21.6) No significant differences between treatment groups in the probabilities of remission (CDRS-R total score ≤ 28) at 10 weeks: duloxetine 41 %, fluoxetine 33 %, placebo 41 %.	
					CGI-S) (Mean (SE))	Baseline: 4.5 (0.6) At 10 weeks: 2.7 At 36 weeks: 1.9	Baseline 4.5 (0.6) At 10 weeks: 2.7 At 36 weeks (transition du placebo vers DLX): 1.8	NR
						Baseline 4.6 (0.7) At 10 weeks 2.6 At 36 weeks (transition du placebo vers DLX): 1.6		
					Probabilities of remission (CDRS-R total score ≤ 28)	At 10 weeks: 41 % At 36 weeks: 72 %	At 10 weeks: 33 % At 36 weeks: 83 %	No significant differences between treatment groups at 10 nor 36 weeks
						At 10 weeks: 41 % At 36 weeks: NA		

					Probabilities of response (50% improvement in CDRS-R) at 10 weeks	67 %	63 % 62 %	No significant differences between treatment groups at 10 nor 36 weeks
					Early discontinuation due to AE	7.7 %	0.9 % 2.9 %	p = 0.019 for duloxetine vs. fluoxetine
					Treatment-emergent adverse event (TEAE)	At 10 weeks: 59.8 % At 36 weeks: 63,9 %	At 10 weeks: 62.4 % At 36 weeks: 62.0 % At 10 weeks: 66.0 % At 36 weeks: NA	No significant differences between active drug treatment groups and placebo
					C-SSRS Any occurrence during treatment a) Suicidal ideation b) Suicidal behaviors c) Suicidal acts d) Non-suicidal self-injurious behavior	ACUTE TREATMENT (n (%)) a) 16/113 (14.2) b) 1/113 (0.9) c) 0/113 (0.0) d) 4/113 (3.5) EXTENSION TREATMENT (n (%)) a) 13/81 (16.0) b) 1/81 (1.2) c) 1/81 (1.2) d) 4/81 (4.9)	ACUTE TREATMENT (n (%)) a) 16/113 (14.2) b) 1/113 (0.9) c) 1/113 (0.9) d) 6/113 (5.3) EXTENSION TREATMENT (n (%)) a) 13/91 (14.3) b) 1/91 (1.1) c) 1/91 (1.1) d) 2/91 (2.2) ACUTE TREATMENT (n (%)) a) 15/103 (14.6) b) 0/103 (0.0) c) 0/103 (0.0) d) 2/103 (1.9) EXTENSION TREATMENT (TRANSITION VERS DLX)	No statistically significant differences between any treatment groups for any outcome on the C-SSRS during acute treatment

							(n (%))	
							a) 8/85 (9.4) b) 0/85 (0.0) c) 0/85 (0.0) d) 2/85 (2.4)	
Conclusion des auteurs Trial results were inconclusive, as neither the investigational drug (duloxetine) nor the active control (fluoxetine) separated from placebo on the CDRS-R at 10 weeks. No new duloxetine safety signals were identified relative to those seen in adults. Forces ECRA multicentrique – Analyse en ITT – Recours à des échelles validées- Comparateur actif et placebo – Suivi à long terme (jusqu'à 26 semaines). Faiblesses Critères d'inclusion et d'exclusion un peu restrictifs limitant la validité externe des résultats sur l'innocuité (<i>exclusion of patients with significant suicidal risk, comorbid psychiatric conditions requiring medication to manage, or other significant or unstable medical conditions</i>). Étude menée que chez les enfants pouvant avaler les 6 capsules quotidiennes. Effet placebo élevé peut être dû au fait qu'il y avait 2 groupes avec traitement actif (patient a 67 % de chance d'avoir un traitement actif vs 50 % quand juste 2 groupes).								
CDRS-R: Children's Depression rating scale-revised; CGI-S; Clinical global impressions- Severity; CSSRS: Columbia-suicide severity rating scale; DLX: Duloxetine; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event								

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A Double-Blind Efficacy and Safety Study of Duloxetine Fixed Doses in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
Emslie et al 2014 USA Canada Mexico Argentina	ECRA (n=60 sites via 4 pays : USA (78.6 ou ~80 % of subjects), Canada, Mexico, and Argentina)	Inclusion : outpatient children (7–11 yrs) and adolescents (12–17 yrs) medically stable; MMD (DSM-IV-TR) without psychotic features, CDRS-R total score ≥ 40 and CGI-S score ≥ 4 at the 3 screening visits; negative serum pregnancy test at screening. Exclusion : pregnant or lactating; baseline weight < 20 kg; current Axis I disorder (other than MDD) requiring pharmacotherapy, first-degree relative with bipolar I disorder, serious or unstable medical illness, serious suicide risk, history of substance abuse/dependence within the last year, or an unexplained	DLX (n= 116; 30 mg/d; 10 wks fixed dose (+ 26 wks flexible dose : 60-120mg/d)); Mean age (SD) 12.9 (2.9) ; Age category (%) 7–11 yrs : 42.2 % 12–17 yrs : 57.8 % Female : 40.5%* NB : *p < 0.05 : greater proportion of males in the DLX 30 mg arm vs. DLX 60 mg and placebo CDRS-R total score : Mean (SD) : 59.8 (11.0) ; CGI-Severity score Mean (SD) : 4.6 (0.7)	Placebo (n=122; 10 wks) Mean age, (SD) 13.1 (2.9) Age category (%) 7–11 yrs : 40.2 % 12–17 yrs : 59.8 % Female : 56.6 % CDRS-R total score Mean (SD) : 58.2 (9.4) CGI-Severity score Mean (SD) : 4.5 (0.6)	Mean CDRS-R total scores at week 10	DLX 30mg : 34.4 DLX 60mg : 35.0	Placebo : 37.4 Fluoxetine : 36.4	NS
			Mean CGI-S scores at wk 10	DLX 30mg : 3.1 DLX 60mg : 3.1	Placebo : NR Fluoxetine : 3.1	NS		
			Mean change on the CDRS-R total score for children	DLX 30mg : - 19.0 DLX 60mg : - 23.0	Placebo : - 18.5	NS		
			Mean change on the CDRS-R total score for adolescents	DLX 30mg : -24.2 DLX 60mg : -22.2	Placebo : - 19.8	NS		
			Mean change on the CDRS-R in females	DLX 30mg : -25.6 DLX 60mg : -24.4	Placebo : - 19.3	Statistically significantly greater improvement for DLX-treated female vs with placebo but no difference for male		
			Probabilities of treatment response (50% improvement in CDRS-R total score from baseline to week 10)	DLX 30mg : 69 % DLX 60mg : 69 %	Placebo : 60% Fluoxetine : 61%	Non sign		
			Probabilities of remission (CDRS-R total score ≤28) at week 10	DLX 30mg : 46 % DLX 60mg : 40 %	Placebo : 30 % Fluoxetine : 32 %	No significant between-group differences except for DLX 30mg (p < 0.05 vs placebo)		

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A Double-Blind Efficacy and Safety Study of Duloxetine Fixed Doses in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
		positive urine drug screen. Use of concomitant medications having primarily central nervous system activity, use of antidepressants, antipsychotics, anticonvulsants, anorexics, benzodiazepines, psychostimulants (excluding caffeine), and herbal preparations strictly prohibited during the study.	12–17 yrs : 59.3 % ; Female : 55.6 %; CDRS-R total score Mean (SD) : 59.3 (10.9) ; CGI-Severity score Mean (SD) : 4.6 (0.7)	7–11 yrs : 42.7 % 12–17 yrs : 57.3 % Female : 52.1 % CDRS-R total score Mean (SD) : 57.9 (10.1) ; CGI-Severity score Mean (SD) : 4.6 (0.6)	Mean CDRS-R total scores at wk 36	DLX 30mg : 25.1 DLX 60mg : 24.3	Transition placebo-DLX : 25.8; Fluoxetine : 25.0	NR
					Mean CGI-S scores at wk 36	DLX 30mg : 2.0 DLX 60mg : 1.8	Transition placebo-DLX : 1.9; Fluoxetine : 1.8	NR
					Probabilities of remission (CDRS-R total score ≤28) at week 36	DLX 30mg : NR DLX 60mg : 81 %	Placebo : NA Fluoxetine : 74 %	Non sign

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A Double-Blind Efficacy and Safety Study of Duloxetine Fixed Doses in Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
					Discontinuation due to AE during acute treatment	DLX 30mg : 6 % DLX 60mg : 11.1 %	Placebo : 3.3 % Fluoxetine : 5.1 %	p < 0.05 : higher for DLX 60mg vs placebo
					Proportion with at least one treatment-emergent adverse event (TEAE) during acute phase	DLX 30mg : 57.8 % DLX 60mg : 73.1 %	Placebo : 58.2 % Fluoxetine : 61.5 %	p = 0.02 DLX 60mg vs placebo; p = 0.02 DLX 30mg vs placebo;
					Proportion with at least one TEAE during extension treatment	DLX 30 mg : 56.8 % DLX 60 mg : 68.5 %	Transition placebo to DLX : 67.1 %; Fluoxetine (53.6%).	NR
					C-SSRS during acute treatment	NR	NR	NS
					Most frequently reported TEAEs (≥ 10 %) during the study	DLX : Nausea, vomiting, upper abdominal pain, headache, and somnolence	Fluoxetine : Headache	NR
Conclusion des auteurs : Trial results were inconclusive , as neither the investigational drug (duloxetine) nor the active control (fluoxetine) separated from placebo on the CDRS-R at 10 weeks. No new duloxetine safety signals were identified relative to those seen in adults.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 60) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle.								
Faiblesses No active comparator (fluoxetine = active control only). “Fixed-dose” design used in this trial may not accurately reflect a typical clinical setting, where dose titration is used to optimize responses. Limited external validity as patients with significant suicidal risk, comorbid psychiatric conditions requiring medication to manage, or other significant or unstable medical conditions were excluded (limited generalizability to a broader pediatric MDD population with greater suicide risk as well as greater psychiatric or medical burden). Because of blinding, all patients were required to take six capsules of study drug per day (swallowing capsules may be difficult for pediatric patients, especially in the younger age range. Only a subset of pediatric patients who could swallow capsules were enrolled. Although the inclusion of active and placebo-controlled arms helped in the interpretation of the study results, increasing the number of treatment arms, and, therefore, the likelihood of receiving active drug versus placebo, may have also contributed to the placebo response observed.								
AE: Adverse effect; CDRS-R: Children’s Depression rating scale-revised; CGI-S; Clinical global impressions- Severity; CSSRS: Columbia-suicide severity rating scale; DLX: Duloxetine; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
Emslie et al. 2015	Études poolées (2 ECRA) N=125 sites via 12 pays	Voir Atkinson et al 2014 et Emslie et al. 2014	Duloxetine (30–120mg DIE, n = 341; 10 weeks acute treatment phase + 26 week extension treatment phase)	Placebo (n = 225; 10 weeks acute treatment phase) NB : + 26 weeks extension phase : switch to DLX or fluoxetine on a flexible-dose regimen of (DLX 60–120 mg DIE or fluoxetine 20–40 mg DIE.) + 26 week extension treatment phase) Fluoxetine (20–40 mg QD; n = 234; 10 weeks acute treatment phase + 26 wks extension treatment phase)	Treatment-Emergent Adverse events : acute phase ≥ 1 TEAE; Most frequently Reported TEAEs	DLX 63.3 %	Placebo 61.8 %	*p ≤ .05 vs. placebo. *p ≤ .05 DLX vs. fluoxetine

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention		Résultats Comparateur	
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder									
							10 (4.3)		
							8 (3.4)		
							5 (2.1)		
							7 (3.0)		
							3 (1.3)		
							4 (1.7)*		
							TEAE : extension phase - ≥ 1 TEAE Most frequently Reported TEAEs Nausea Headache Vomiting Nasopharyngitis Upper respiratory tract infection Upper abdominal pain Dizziness Diarrhea Pyrexia Fatigue	DLX (n=237) 62.9 % 22 (9.3) 19 (8.0) 18 (7.6) 18 (7.6) 14 (5.9) 13 (5.5) 11 (4.6) 9 (3.8) 7 (3.0) 6 (2.5)	
					Serious AE (SAE): Acute phase Patients with ≥1 SAE	DLX 2.3 %	Placebo 1.3 %		
Fluoxetine									

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
							3.4 %	
					Serious AE (SAE): Acute phase	DLX	Placebo	
					Intentional overdose	2 (0.6)	0	
					Suicidal ideation	1 (0.3)	0	
					Self-injurious behavior	1 (0.3)	1 (0.4)	
					Depressive symptom	1 (0.3)	0	
					Drug abuse	1 (0.3)	0	
					Hallucination	1 (0.3)	0	
					Panic attack	1 (0.3)	0	
					Social phobia	1 (0.3)	0	
					Syncope	1 (0.3)	0	
					Aggression	0	0	
					Abnormal behavior	0	0	
					Gastritis	0	0	
					Lymphadenitis	0	0	
					Somnolence	0	0	
					Tuberculosis of peripheral lymph nodes	0	0	
					Ulna fracture	0	1 (0.4)	
					Homicidal ideation	0	1 (0.4)	
					Major depression	0	1 (0.4)	
					Suicide attempt			
							Fluoxetine	
							1 (0.4)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés				
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)		
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder										
							2 (0.9)			
							0			
							0			
							0			
							0			
							0			
							0			
							0			
							2 (0.9)			
							1 (0.4)			
							1 (0.4)			
							1 (0.4)			
							1 (0.4)			
							1 (0.4)			
							1 (0.4)			
							0			
							0			
							0			
								</		

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés				
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)		
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder										
					Stevens-Johnson syndrome	1 (0.4)	0			
					Wound	0	1 (0.6)			
					Epilepsy	0	1 (0.6)			
					Intentional overdose	0	1 (0.6)			
					Adjustment disorder with disturbance of conduct	0	1 (0.6)			
					Convulsion	0	0			
					Hypomania	0	0			
					Conversion disorder	0	0			
					Pilonidal cyst	0	0			
					Restlessness	0	0			
					Road traffic accident	0				
					Suicidal ideation					
					Adverse Events Leading to Discontinuation : acute phase		DLX		Placebo	P ≤ 0.05 vs placebo and fluoxetine
					-Patients discontinuing because of any AE		8.2 %		3.1 % Fluoxetine 3.0 %	
					AE leading to discontinuation : acute phase		DLX	Placebo	*p ≤ .05 vs. placebo.	
					Nausea	6 (1.8)*,x	0	*p ≤ .05 DLX vs. fluoxetine		
					Intentional overdose	2 (0.6) ^b	1 (0.4)			
					Upper abdominal pain		2 (0.9)			
					Depression	2 (0.6)				
					Aggression	2 (0.6)	0			
					Suicidal ideation					

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
					Self-injurious behavior	1 (0.3)	0	
					Confused state	1 (0.3) ^b	1 (0.4)	
					Decreased activity	1 (0.3) ^b	1 (0.4) ^p	
					Depressive symptom			
					Emotional disorder	1 (0.3)	0	
					Fatigue	1 (0.3)	0	
					Hallucinations, mixed		0	
					Influenza	1 (0.3)		
					Muscular weakness		0	
					Panic attack	1 (0.3)		
					Somnolence		0	
					Syncope	1 (0.3)	0	
					Upper respiratory tract infection	1 (0.3)		
					Vomiting	1 (0.3)	0	
					Frequent bowel movements	1 (0.3)	0	
					Initial insomnia	1 (0.3)	0	
					Tuberculosis of peripheral lymph nodes	1 (0.3)	0	
					Allergic sinusitis		0	
					Somnambulism	1 (0.3)		
						1 (0.3)	0	
						0	0	
						0	0	
						0	0	
						0	1 (0.4)	
						0	1 (0.4)	
							Fluoxetine	
							0	
							1 (0.4)	
							0	
							0	
							2 (0.9)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder									
							1 (0.4)		Statistical comparisons between treatment groups were not conducted for the extension phase analyses because of selection bias (lack of randomization).
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							0		
							1 (0.4)		
							1 (0.4)		
							1 (0.4)		
					0				
					0				
					Adverse Events Leading to Discontinuation : extension phase	DLX (n=237)	Fluoxetine (n=176)		
					-Patients discontinuing because of any AE	5.1 %	6.3 %		
					AE leading to discontinuation extension phase	DLX (n=237)	Fluoxetine (n=176)		
					Irritability	2 (0.8)	1 (0.6)		
					Depression		0		

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
					Suicidal ideation	2 (0.8)	1 (0.6)	
					Nausea	1 (0.4)	0	
					Suicide attempt	1 (0.4)	0	
					Electrocardiogram abnormal (sinus tachycardia)	1 (0.4)	0	
					Emotional distress	1 (0.4)	0	
					Fatigue	1 (0.4)	0	
					Maculopapular rash	1 (0.4)	0	
					Stevens-Johnson syndrome	1 (0.4)	0	
					Activation syndrome	1 (0.4)	1 (0.6)	
					Aggression	1 (0.4)	1 (0.6)	
					Diastolic blood pressure decreased	0	1 (0.6)	
					Chest pain	0	1 (0.6)	
					Convulsion	0	1 (0.6)	
					Hallucination, auditory	0	1 (0.6)	
					Hypomania	0	1 (0.6)	
					Intentional overdose	0	1 (0.6)	
					Tremor	0	1 (0.6)	
					Conversion disorder	0	1 (0.6)	
					Gastritis	0	0	
					Migraine	0	0	
Somnolence	0	0						
	0	0						
	0	0						
	0	0						
	DLX	Placebo	*p≤0.05					
	Suicidal ideation and behaviour (CSSRS): acute phase							
	Treatment- emergent compared with lead-in baseline							
	Suicidal ideation							

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés				
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)		
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder										
					Improvement in suicidal ideation (end-point)	22/333 (6.6)	18/220 (8.2)			
					Suicidal behaviors	44/52 (84.6)	32/34 (94.1)			
					Nonsuicidal self-injurious behavior	0/333 (0.0)	1/220 (0.5)			
						10/328 (3.0)	6/216 (2.8)			
						Fluoxetine				
						18/225 (8.0)				
						27/35 (77.1)*				
						2/225 (0.9)				
						8/224 (3.6)				
					Suicidal ideation and behaviour (CSSRS): extension phase	DLX	Fluoxetine			
					Treatment-emergent compared with lead-in baseline					
					Suicidal ideation				22/330 (9.6)	20/171 (11.7)
					Improvement in suicidal ideation (end-point)				10/15 (66.7)	7/8 (87.5)
					Suicidal behaviors				6/230 (2.6)	1/171 (0.6)

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Acute and Longer-Term Safety Results from a Pooled Analysis of Duloxetine Studies for the Treatment of Children and Adolescents with Major Depressive Disorder								
					Nonsuicidal self-injurious behavior	9/225 (4.0)	2/169 (1.2)	
Conclusion des auteurs : Results from this pooled analysis of two studies were consistent with the known safety and tolerability profile of duloxetine.								
Forces 2 ECRA multicentriques poolés – Recours à des échelles validées - Double aveugle.								
Faiblesses Pooled results from fixed and flexible dose drug treatment arms (no clear assessment of dose effects on safety parameters made). For safety parameters such as growth, a 38 week study is not likely to be sufficient to fully characterize longitudinal safety outcomes. In the two pediatric MDD studies included in this analysis, neither the investigational drug (duloxetine) nor the active control (fluoxetine) demonstrated a statistically significant separation from placebo on the primary efficacy analysis, thus rendering the studies inconclusive (Atkinson et al. 2014; Emslie et al. 2014); therefore, the safety results presented herein cannot be associated with efficacious treatment of MDD in the pediatric patient population. However, the drug doses used for these studies were in the approved range for pediatric use for fluoxetine and in the approved dose range in adults for duloxetine. Finally, although these studies included double-blind, fluoxetine-controlled ex tension phases, the placebo-controlled phases addressed only acute efficacy (10 weeks of treatment); therefore, longer-term safety outcomes for patients receiving antidepressant treatment could not be evaluated against a no-antidepressant control group in the current analysis.								
AE: Adverse effect; CDRS-R: Children's Depression rating scale-revised; CGI-S; Clinical global impressions- Severity; CSSRS: Columbia-suicide severity rating scale; DLX: Duloxetine; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event								

ÉTUDES FAITES CHEZ LES ADULTES								
Auteurs Année Pays	Type d'étude (nbre de sites)	Critères d'inclusion (CI) et d'exclusion (CE)	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Safety and Efficacy of Duloxetine Versus Venlafaxine in Major Depression in Indian Patients								
Badyal et al. 2006 Inde	Open, compa- rative, randomi- zed study	Inclusion: Patients with MDD (DSM-IV criteria); 18-75 years; with (HDRS-17 items score >18; newly diagnosed patients, non- responders or partial responders to the earlier prescribed AD and patients not tolerating earlier prescribed AD. Exclusion: suicidal tendencies, schizoaffective disorder, bipolar disorder, seizure disorder, alcohol or substance abuse, concurrent major illness or systemic dysfunction involving hepatic and renal system; current use of cimetidine, warfarin, tryptophan or MAO inhibitors, history of allergy to DLX and venlafaxine; pregnant women, lactating mothers and patients not using contraceptives or desiring to have children.	DLX (n = 13; 20mg BD; 6 wks) NB: increase to 40mg BD after 2 weeks if patient did not achieve response (50 % reduction in HDRS score); increase to 60 mg BD at 4 weeks if patient did not achieve response. Female: n = 4; Age (y) (Mean±SD): 41±10. Duration of illness (median months) = 19. Newly Diagnosed = 12; Partial or non Responder for Prescribed AD: 1	Venlafaxine (n = 13; 75mg DIE; 6 wks) NB: increase to 150mg DIE after 2 weeks if response not achieved (50 % reduction in HDRS score); increase to 225mg DIE at 4 weeks if patient did not achieve response. Female: n = 5; Age (y) (Mean ± SD): 43±10. Duration of illness (median months) = 14. Newly Diagnosed = 12; Partial or non Responder for Prescribed AD: 1	HDRS (Mean ± SD) Response to drugs = decrease in HDRS score >50% from as compared to baseline. Remission was defined as HDRS score	Baseline = 26.73 ± 2.5	Baseline = 28.7 ± 2.25	HDRS scores decreased significantly in both groups at every visit as compared to baseline (p<0.05) BUT NO statistically significant difference between the groups at any visit
				Response rate after 6 weeks of treatment	96 %	89 %	Number of responders was more in DLX group compared to venlafaxine at 2, 4 and 6 weeks, but this was not statistically significant	
				Remission rate	69 %	62 %		
				MADRS			MADRS total scores also significantly decreased in both groups at every visit as compared to baseline (p<0.05); BUT NO statistically	

								significant difference between the groups at any visit.
					CGI-I	NR	NR	CGI-I and CGI-S showed a statistically significant improvement (p<0.05) in both treatment groups. BUT NO statistically significant difference between treatment groups.
					CGI-S	NR	NR	
					AE ≥ 1 adverse reaction a) Nausea b) Vomiting c) Dyspepsia d) Restlessness e) Headache f) Dizziness	6 a) 4 b) 4 c) 3 d) 3 e) 2 f) 0	4 a) 4 b) 2 c) 0 d) 0 e) 2 f) 1	The incidence of adverse effects was slightly more in DLX group (no p value)
Conclusion des auteurs The findings of this study indicate that duloxetine may be an effective and safe antidepressant in Indian patients of major depressive disorder. It is equally effective to venlafaxine in patients of depression. Forces ECRA – Analyse en ITT – Recours à des échelles validées - Comparateur actif. Faiblesses N faible – suivi cours (6 weeks) – open study. Dilution de l'effet possible vu que différents patients étaient mélangés (Newly diagnosed patients, non-responders or partial responders to the earlier prescribed antidepressants and patients not tolerating earlier prescribed antidepressants) in the study Validité externe potentiellement limitée (Exclusion of patients with suicidal tendencies, schizoaffective disorder or bipolar disorder, seizure disorder, alcohol or substance abuse, concurrent major illness or systemic dysfunction involving hepatic and renal system; patients currently receiving cimetidine, warfarin, tryptophan or MAO inhibitors). AE: adverse events; CGI-I: clinical global impression-improvement; CGI-S: clinical global impression-severity; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; NR: Non rapport.								

A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD)								
Baldwin et al. 2012 In 20 countries (Australia, Bulgaria, Canada, the Czech Republic, Estonia, Finland, France, Hong Kong, India, the Republic of Korea, Latvia, Lithuania, Malaysia, the Philippines, Romania, Slovakia, Spain, Taiwan, Turkey and Ukraine) NB : DLX = Active reference	ECRA (n=100)	CI: Primary diagnosis of MDD according to DSM IV-TR criteria and a current major depressive episode (MDE) of at least 3 months' duration were with a MADRS total score ≥26 at both the screening and baseline visits; 18 to 75 years. CE: any current psychiatric disorder other than MDD as defined in the DSM-IV-TR or current or past history of manic or hypomanic episode, schizophrenia or any other psychotic disorder, including major depression with psychotic features, mental retardation, organic mental disorders, or mental disorders due to a general medical condition, any substance abuse disorder within the previous 6 months, presence or history of a clinically significant neurological disorder (including epilepsy), any neuro-degenerative disorder, or any Axis II disorder that might compromise participation in the study. serious risk of suicide, based on the investigator's clinical judgement, or score ≥5 on item 10 of the	Lu AA21004 (n =155 for 2.5 mg/day; n = 157 for 5 mg/day; n = 151 for 10 mg/day); NB₁: DLX = 155 référence active NB ₂ : Patients who completed the 8-week double-blind treatment period could continue in a 52-week open-label, flexible-dose extension study	Placebo - n =148 (8 wks- until 52 wks) Baseline data: Female: 69.6 % Age (mean ± SD): 43.4±12.5 Patients with first MDE: 32.4 % MADRS total score 31.7 ± 4.3; HAM-D24 = 29.8±5.1 ; HAM-D17 = 23.1±4.6 ; HAM-A total score = 23.1±5.6; CGI-S = 4.8±0.7; 4.7±0.7	MADRS (mean change from baseline in MADRS total score at Week 8)	NA	Placebo: LOCF analysis: -14.8±0.8 MMRM analysis: -15.9±0.8	a) LOCF analyses: Mean treatment differences to placebo were not statistically significant for Lu AA21004 (all dosages) or DLX b) MMRM analyses: In the DLX group, mean treatment difference to placebo = -3.0 (p=0.006)
						DLX results: LOCF analysis: -16.8±0.8 MMRM analysis: -18.9±0.8		
					Response to treatment (proportion of patients) defined as a ≥50 % decrease from baseline in MADRS total score at Week 8	57	NR	NS

		MADRS scale ('suicidal thoughts'), patients receiving formal psychological treatments; pregnant or breast-feeding women; those with current depressive symptoms considered by the investigator to have been resistant to 2 adequate AD treatments of at least 6-week duration; patients who had failed to respond to treatment with DLX, or who had proved hyper-sensitive to DLX; or who had previously been exposed to Lu AA21004. Patients taking disallowed concomitant medication.			mean CGI-I score at Week 8	Mean change from baseline to Week 8, difference to placebo: -0.32		P < 0.01
			DLX (n =157; 60 mg/day) – 8 wks until 52 wks)		SDS (mean change from baseline to Week 8)	Mean change from baseline to Week 8, difference to placebo: -1.80		
			Baseline data: Age (mean ± SD) : 45.3±12.0 Patients with first MDE: 29.7 %		Remission rate (proportion of patients achieving remission i.e. MADRS total score ≤10 at week 8)	35	NR	
			MADRS total score = 31.4±4.2		CGI-S	Mean change from baseline to Week 8, difference to placebo: -0.28		NS
			HAM-D24 = 29.9±5.8		HAM-A	Mean change from baseline to Week 8, difference to placebo: -2.3		P < 0.01
			HAM-D17 = 23.2±4.2		Patients with treatment-emergent adverse events (TEAEs; n (%)) with an incidence of ≥5 %	1) Lu AA21004	Placebo:	* p=0.03 (between DLX and Lu); otherwise NS between DLX and any other group NB: p-value calculated by INESSS
			HAM-A total score = 22.8±6.4 CGI-S = 4.7±0.7			2.5 mg: 92* (59.4 %) 5 mg: 100 (63.7 %) 10 mg: 99 (65.6 %) 2) DLX: 110 (71.0 %)	92 (62.2 %)	

					TEAE 1) LuAA a) 2,5mg <table><tr><td>Nausea</td><td>26 (16.8%)</td><td>13 (8.8%)</td></tr><tr><td>Headache</td><td>22 (14.2%)</td><td>24 (16.2%)</td></tr><tr><td>Diarrhoea</td><td>7 (4.5%)</td><td>10 (6.8%)</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>6 (3.9%)</td><td>5 (3.4%)</td></tr><tr><td>Dizziness</td><td>7 (4.5%)</td><td>10 (6.8%)</td></tr><tr><td>Dry mouth</td><td>6 (3.9%)</td><td>11 (7.4%)</td></tr><tr><td>Somnolence</td><td>5 (3.2%)</td><td>5 (3.4%)</td></tr><tr><td>Nasopharyngitis</td><td>12 (7.7%)</td><td>6 (4.1%)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>3 (1.9%)</td><td>6 (4.1%)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>1 (0.6%)</td><td>3 (2.0%)</td></tr><tr><td>Hyperhidrosis</td><td>1 (0.6%)</td><td>1 (0.7%)</td></tr><tr><td>Insomnia</td><td>8 (5.2%)</td><td>6 (4.1%)</td></tr><tr><td>Decreased appetite</td><td>0</td><td>2 (1.4%)</td></tr></table> b) 5mg <table><tr><td>26 (16.6%)</td></tr><tr><td>16 (10.2%)</td></tr><tr><td>3 (1.9%) b</td></tr><tr><td>6 (3.8%)</td></tr><tr><td>5 (3.2%)</td></tr><tr><td>9 (5.7%)</td></tr><tr><td>4 (2.5%)</td></tr><tr><td>11 (7.0%)</td></tr><tr><td>5 (3.2%)</td></tr><tr><td>3 (1.9%)</td></tr><tr><td>5 (3.2%)</td></tr><tr><td>11 (7.0%)</td></tr><tr><td>2 (1.3%)</td></tr></table> c) 10mg <table><tr><td>33 (21.9%)</td></tr><tr><td>19 (12.6%)</td></tr><tr><td>8 (5.3%)</td></tr><tr><td>7 (4.6%)</td></tr><tr><td>6 (4.0%)</td></tr><tr><td>6 (4.0%)</td></tr></table>	Nausea	26 (16.8%)	13 (8.8%)	Headache	22 (14.2%)	24 (16.2%)	Diarrhoea	7 (4.5%)	10 (6.8%)	Vomiting	6 (3.9%)	5 (3.4%)	Dizziness	7 (4.5%)	10 (6.8%)	Dry mouth	6 (3.9%)	11 (7.4%)	Somnolence	5 (3.2%)	5 (3.4%)	Nasopharyngitis	12 (7.7%)	6 (4.1%)	Constipation	3 (1.9%)	6 (4.1%)	Fatigue	1 (0.6%)	3 (2.0%)	Hyperhidrosis	1 (0.6%)	1 (0.7%)	Insomnia	8 (5.2%)	6 (4.1%)	Decreased appetite	0	2 (1.4%)	26 (16.6%)	16 (10.2%)	3 (1.9%) b	6 (3.8%)	5 (3.2%)	9 (5.7%)	4 (2.5%)	11 (7.0%)	5 (3.2%)	3 (1.9%)	5 (3.2%)	11 (7.0%)	2 (1.3%)	33 (21.9%)	19 (12.6%)	8 (5.3%)	7 (4.6%)	6 (4.0%)	6 (4.0%)	In the DLX gr., TEAEs with an incidence ≥5% and higher than in the placebo group (p<0.05): nausea, dizziness, hyperhidrosis, decreased appetite. In the Lu AA gr: TEAEs with an incidence ≥5% and HIGHER than in the placebo group (p<0.05): Nausea (2.5 mg and 10mg). TEAEs with an incidence ≥5% and LOWER than in the placebo group (p<0.05): Diarrhoea (5mg).
Nausea	26 (16.8%)	13 (8.8%)																																																														
Headache	22 (14.2%)	24 (16.2%)																																																														
Diarrhoea	7 (4.5%)	10 (6.8%)																																																														
Vomiting	6 (3.9%)	5 (3.4%)																																																														
Dizziness	7 (4.5%)	10 (6.8%)																																																														
Dry mouth	6 (3.9%)	11 (7.4%)																																																														
Somnolence	5 (3.2%)	5 (3.4%)																																																														
Nasopharyngitis	12 (7.7%)	6 (4.1%)																																																														
Constipation	3 (1.9%)	6 (4.1%)																																																														
Fatigue	1 (0.6%)	3 (2.0%)																																																														
Hyperhidrosis	1 (0.6%)	1 (0.7%)																																																														
Insomnia	8 (5.2%)	6 (4.1%)																																																														
Decreased appetite	0	2 (1.4%)																																																														
26 (16.6%)																																																																
16 (10.2%)																																																																
3 (1.9%) b																																																																
6 (3.8%)																																																																
5 (3.2%)																																																																
9 (5.7%)																																																																
4 (2.5%)																																																																
11 (7.0%)																																																																
5 (3.2%)																																																																
3 (1.9%)																																																																
5 (3.2%)																																																																
11 (7.0%)																																																																
2 (1.3%)																																																																
33 (21.9%)																																																																
19 (12.6%)																																																																
8 (5.3%)																																																																
7 (4.6%)																																																																
6 (4.0%)																																																																
6 (4.0%)																																																																

						5 (3.3%) 4 (2.6%) 3 (2.0%) 3 (2.0%) 3 (2.0%) 3 (2.0%) 1 (0.7%)		
						2) DLX 52 (33.5%) 22 (14.2%) 7 (4.5%) 11 (7.1%) 25 (16.1%) 12 (7.7%) 11 (7.1%) 3 (1.9%) 10 (6.5%) 8 (5.2%) 10 (6.5%) 13 (8.4%) 12 (7.7%)		
					Sexual dysfunction TEAEs in men NB: Only one woman (in the Lu AA21004 10 mg group) had a TEAE related to sexual dysfunction	Lu AA 2.5mg : 1 (2 %) Lu AA 5mg: 2 (4 %); Lu AA 10mg : 2 (4%) DLX : 7 (14 %)	Placebo: 0	Sign difference between placebo and DLX: p=0.0147
					Serious adverse events (SAEs)	NR	NR	The distribution of SAEs was similar across treatment groups.
					Withdraw because of TEAE	Lu AA21004 2.5 mg: 10 (6 %); Lu AA21004 5 mg group: 17 (11 %);	12 (8 %)	

						Lu AA21004 10 mg group: 14 (9 %)		
						DLX group: 19 (12 %)		
Conclusion des auteurs : In summary, none of the active treatment groups, including duloxetine, separated from placebo in the primary analysis in this 'failed' study. Findings on secondary outcome measures, using MMRM instead of LOCF, were supportive of likely efficacy for Lu AA21004 5 mg and 10 mg and duloxetine. Lu AA21004 (2.5, 5 and 10 mg) was well tolerated. Forces ECRA– Recours à des échelles validées. Comparateur actif + placebo – bonne validité externe (Recrutement international : 100 sites). Faiblesses Suivi cours (8 weeks) alors que l'étude se poursuit jusqu'à 52 semaines.								
AE: Adverse effect; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; LOCF: last observation carried forward; MMRM: Mixed Model with repeated measure; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

TEAEs with an incidence of ≥5 % in any group during the 8-week double-blind treatment period: Calculation by INESSS of the p-value between DLX and LU (all dosage).			
	Lu AA21004		
	2.5 mg	5 mg	10 mg
	n= 155	n= 157	n= 151
	p-value		
Patients with TEAEs	0.03	0.17	0.31
Nausea	0.0007	0.0006	0.02
Headache	1	0.28	0.68
Diarrhoea	1	0.19	0.7
Vomiting	0.7	0.8	1
Dizziness	0.0008	0.0001	0.0005
Dry mouth	0.15	0.48	0.17
Somnolence	0.12	0.06	0.13
Nasopharyngitis	0.02	0.03	0.7
Constipation	0.04	0.17	0.05
Fatigue	0.02	0.13	0.13
Hyperhidrosis	0.005	0.17	0.05
Insomnia	0.27	0.64	0.01
Decreased appetite	0.0004	0.0006	0.002

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder								
Boulenger 2014 DLX = Active reference International in 13 countries (Belgium, Estonia, Finland, France, Germany, Latvia, Lithuania, Norway, Russia, Slovakia, South Africa, Sweden and the Ukraine)	ECRA (N=72)	Inclusion: 18-75 y; MDD (DSM IV-TR); current major depressive episode> 3 months; MADRS ≥26; CGI-S ≥4 at screening and baseline visits <i>(Patients who exhibited anxiety symptoms were allowed to participate, unless they fulfilled the diagnostic criteria for a current anxiety disorder according to DSM-IV-TR criteria)</i> Exclusion: any current psychiatric disorder other than MDD as defined in the DSM-IV-TR, current or past history of a manic or hypomanic episode, schizophrenia or any other psychotic disorder, mental retardation, organic mental disorders or mental disorders due to a general medical condition, any current diagnosis of substance abuse or dependence as defined in DSM-IV-TR, the presence or history of a clinically significant neurological disorder, or any neurodegenerative disorder that might compromise their participation in the study; serious risk of suicide	Vortioxetine (n=151; 15mg; 8wks) NB: 10 mg/d in week 1 and 15mg/d from weeks 2–8	Placebo (n=158; 8 wks) Female: 69.6 %; Age (mean±SD): 48.1 ± 13.1 Median length of current MDE: 24 wks Previous MDEs ± SD: 2.0 ± 1.4	Change in MADRS total score	NA	Placebo: -11.7 DLX: -21.2	P < 0.0001
			MADRS response	Placebo: 32.3 % DLX: 74.0 %				
			CGI-I score	Placebo: 2.86 DLX: 1.75				
			Change in MADRS total score (HAM-A ≥ 20)	Placebo: -12.2 DLX: -20.9				
			MADRS remission	Placebo: 19.0 % DLX: 54.1 %				
			Change in SDS total score	Placebo: -4.5 DLX: -11.4				
			Q-LES-Q total score (LOCF, ANCOVA)	Placebo: -5.2 DLX: 7.4				
			Change in CGI-S score	Placebo: -1.3 DLX: -2.7				
			Change in HAM-A	Placebo: -7.1 DLX: -12.2				
			CGI-I ≤ 2 (response)	Placebo: 38.0 % DLX: 78.8%				
			CGI-S ≤ 2 (response)	Placebo: 21.5 % DLX: 58.9 %				
			Vortioxetine (n=151; 20mg; 8wks) NB: 10 mg/d in week 1 and 20mg/d from weeks 2–8	Duloxetine (n=147; 60 mg; 8 wks) NB: 30 mg/d in week 1 and 60mg/d from weeks 2–8. Female: 69.4 %; Age (mean±SD): 45.6±13.6 Median length of current MDE: 22 wks	Adverse events with an incidence of ≥5 % in any treatment group in the 8-week treatment period (APTS)	Vortioxetine 15mg	Placebo	*P < 0.05. ***P < 0.001 versus placebo
		Patients with TEAEs						
		Nausea	86 (57.0)	80 (50.6)				
		Headache	40	16 (10.1)				
		Diarrhea	(26.5)***	12 (7.6)				
		Dry mouth	16 (10.6)	6 (3.8)				
		Dizziness	6 (4.0)	5 (3.2)				
		Fatigue	5 (3.3)	10 (6.4)				

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés																		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)																
		(investigator's clinical judgement, or those who had a score of at least 5 on item 10 of the MADRS scale ('suicidal thoughts') ; formal psychological treatments; pregnant or breast-feeding women; patients with current depressive symptoms considered by the investigator to have been resistant to 2 adequate antidepressant treatments of at least 6-week duration; patients who had failed to respond to treatment with DLX, or who had proved hypersensitive to DLX; previous exposure to vortioxetine; patients taking disallowed concomitant medication, as described by Alvarez et al. (2012), as well as the antibiotics rifampicin and ciprofloxacin, although antiarrhythmics, antihypertensives (except metoprolol, carvedilol, timolol and Class 1C antiarrhythmics) and proton pump inhibitors (except omeprazole and cimetidine) were permitted; episodic use of zolpidem, zopiclone or zaleplon for severe insomnia was allowed for a maximum of 2 days/week, but not the		Previous MDEs ± SD: 2.1 ± 1.6	Hyperhidrosis	<table><tr><td>7 (4.6)</td></tr><tr><td>6 (4.0)</td></tr><tr><td>5 (3.3)</td></tr></table>	7 (4.6)	6 (4.0)	5 (3.3)	<table><tr><td>4 (2.5)</td></tr><tr><td>6 (3.8)</td></tr></table>	4 (2.5)	6 (3.8)												
7 (4.6)																								
6 (4.0)																								
5 (3.3)																								
4 (2.5)																								
6 (3.8)																								
						Vortioxetine 20mg	DLX																	
						<table><tr><td>100 (66.2)</td></tr><tr><td>48 (31.8)***</td></tr><tr><td>19 (12.6)</td></tr><tr><td>11 (7.3)</td></tr><tr><td>9 (6.0)</td></tr><tr><td>8 (5.3)</td></tr><tr><td>5 (3.3)</td></tr><tr><td>0 (0.0)</td></tr></table>	100 (66.2)	48 (31.8)***	19 (12.6)	11 (7.3)	9 (6.0)	8 (5.3)	5 (3.3)	0 (0.0)	<table><tr><td>96 (65.3)</td></tr><tr><td>45 (30.6)***</td></tr><tr><td>16 (10.9)</td></tr><tr><td>9 (6.1)</td></tr><tr><td>14 (9.5)*</td></tr><tr><td>15 (10.2)</td></tr><tr><td>8 (5.4)</td></tr><tr><td>11 (7.5)</td></tr></table>	96 (65.3)	45 (30.6)***	16 (10.9)	9 (6.1)	14 (9.5)*	15 (10.2)	8 (5.4)	11 (7.5)	
100 (66.2)																								
48 (31.8)***																								
19 (12.6)																								
11 (7.3)																								
9 (6.0)																								
8 (5.3)																								
5 (3.3)																								
0 (0.0)																								
96 (65.3)																								
45 (30.6)***																								
16 (10.9)																								
9 (6.1)																								
14 (9.5)*																								
15 (10.2)																								
8 (5.4)																								
11 (7.5)																								
					Incidence of AEs related to sexual dysfunction	Vortioxétine 15 mg: 2 % Vortioxétine 20 mg: 4 %	Placebo: 2.5 % DLX: 3.5 %																	
					Incidence of AEs related to suicide and self-harm	Vortioxétine: N=1 NB: intentional overdose of zolpidem	DLX : N=1; NB: intentional overdose of zolpidem and lormetazepam	NR																
					Suicidal ideation	vortioxetine 15 mg : 9.9 % vortioxetine 20 mg: 9.3 %	Placebo: 11.4 % DLX: 6.1 %	NR																

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		night before a study visit; patient with clinically significant unstable illness, a thyroid-stimulating hormone value outside the reference range, history of cancer in remission for less than 5 years, clinically significant abnormal vital signs as determined by the investigator, abnormal ECG at screening considered by the investigator to be clinically significant, or a PR interval > 250 ms, a QRS interval > 130 ms or a QTcF interval > 450 ms (for men) or > 470 ms (for women).			C-SSRS	NR	NR	No clinically relevant differences between treatment groups at screening or during the study
					Serious AE	N=2	DLX : N =3	NR
Conclusion des auteurs : Vortioxetine was efficacious and well tolerated in the treatment of patients with major depressive disorder. Forces ECRA en double aveugle et multicentrique – Recours à des échelles validées – comparaison avec un placebo - Faiblesses Suivi cours (8 weeks) – Validité externe limitée (exclusion of patients with psychiatric or medical comorbidity and of those with marked suicidal ideation ; exclusion of patients with first-episode and with the duration of the depressive episode of less than 3 months) – pas de comparateur actif (dlx = référence active seulement) - dose fixe AE: Adverse effect; CGI-I: CGI-S; Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: CGI-S; Clinical global impressions- Severity; C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

TEAEs with an incidence of $\geq 5\%$ in any group during the 8-week double-blind treatment period: Calculation by INESSS of the p-value between DLX and LU (all dosage).		
	Lu AA21004	
	15 mg	20 mg
	n= 151	n= 151
	p-value	
Patients with TEAEs	0.14	0.87
Nausea	0.43	0.82
Headache	0.93	0.64
Diarrhoea	0.41	0.68
Dry mouth	0.03	0.26
Dizziness	0.06	0.11
Fatigue	0.6	0.37
Hyperhidrosis	0.11	0.0006

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder								
Brannan et al. (2005) USA	ECRA (n=25)	Inclusion: Diagnostic criteria for MDD (DSM-IV) and diagnosis of MDD confirmed by the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI); To have a HAMD₁₇ total score ≥15 and a CGI-S score ≥ 4 at the screening and 2nd study visits, and a Brief Pain Inventory (BPI) Average Pain score ≥ 2 at the 2nd study visit; ≥ 18 yrs. Exclusion: Any diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorder; any anxiety disorder as a primary diagnosis within 6 months of study entry; a current and primary Axis II disorder that could interfere with compliance with the study protocol; serious	DLX (n = 141; 60mg DIE; 7 wks). Female: 68.1 % Age (yrs): 40.8 (13.5) Ethnicity Caucasian: 115 (81.6) Hispanic: 9 (6.4) African descent: 14 (9.9) Others: 3 (2.1) HAMD₁₇ total score: 23.4 (3.5) Significantly higher mean baseline HAMD₁₇ total score compared to placebo grp) (p = 0.022) Previous depressive episodes (median nbr) = 3	Placebo (n=141; 7 wks) Female: 62.4 % Age (yrs): 40.3 (13.5) Ethnicity Caucasian: 112 (79.4) Hispanic: 15 (10.6) African descent: 11 (7.8) Others: 3 (2.1) HAMD₁₇ total score: 22.4 (3.4) Previous depressive episodes (median nbr) = 2	BPI (Mean change (SE)) Average pain Worst pain Least pain Pain right now	(n=132) -2.32 (0.21) - 2.50 (0.27) -1.29 (0.19) - 1.94 (0.23)	(n=136) -1.80 (0.20) -2.25 (0.26) -0.87 (0.19) -1.57 (0.22)	1) Mean changes significantly greater for DLX grp at early and intermediate visits, but difference between treatment groups not significant at endpoint (p = 0,066) 2) Pooling visit: DLX grp with significantly greater mean improvement compared with placebo on all BPI pain severity measures (worst, least, average pain, pain right now), and on 6 of the 7 assessed BPI pain interference items Advantages of duloxetine over placebo greater for patients with ≥1 previous depressive episodes regarding BPI items including Average Pain (p=0.012)

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		suicidal risk; lack of response of the current depressive episode to 2 or more adequate courses of AD therapy, or treatment resistant depression; a primary pain complaint with a diagnosis such as arthritis, fibromyalgia, migraine headache or acute injury; a history of >2 abdominal surgeries (excluding tubal ligations); serious medical illness (including any cardiovascular, hepatic, respiratory, hematologic, orthopedic, endocrinologic, neurologic disease, or clinically significant laboratory abnormality); initiating, stopping or changing psychotherapy			BPI pain interference (Mean (SE))	-2.07 (0.24)	-1.69 (0.23)	P = 0.257
					HAMD17 (total score) (Mean change (SE))	-10.85 (0.69)	-10.27 (0.67)	P = 0.544
					VAS for pain - Overall pain - Back pain	NR	NR	Significantly greater improvements for DLX grp compared to placebo (p= 0.006)
					CGI-S (Mental)	- 1.54 (0.11)	- 1.58 (0.11)	P = 0.829
					PGI-I (Emotional Symptoms)	2.54 (0.11)	2.73 (0.10)	p=0.193
					Response (≥50 % reduction in HAMD17 total score from	50.5 %	55.9 %	p = 0.506

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		during the study; or a history of substance abuse or dependence within 6 months of study entry.			baseline to wk 7) probability			
					Remission (HAMD17 ≤ 7) probability	34.7 %	31.6 %	p =0.715
					Discontinuation due to adverse events	14.2 %	2. 1%	p< 0.001
					Adverse events leading to discontinuation in ≥1.0% of DLX-treated patients			
					Nausea	3.5 %	0 %	P = 0.060
					Fatigue	2.1 %	0 %	P = 0.247
					Sedation	1.4 %	0 %	P = 0.498
					Treatment-emergent adverse events occurring in ≥ 5% of DLX-treated patients (n (%))			
						56 (39.7)		<0.001
					Nausea	32 (22.7)	14 (9.9)	<0.001
					Dry mouth	25 (17.7)	9 (6.4)	0.124
					Diarrhea	23 (16.3)	15 (10.6)	<0.001
					Fatigue	20 (14.2)	2 (1.4)	1.00
					Headache	15 (10.6)	19 (13.5)	0.286
					Insomnia	14 (9.9)	9 (6.4)	0.010
					Decreased appetite	14 (9.9)	3 (2.1)	0.267
					Dizziness	13 (9.2)	8 (5.7)	0.506

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Constipation	11 (7.8)	9 (6.4)	0.466
					Dyspepsia	10 (7.1)	7 (5.0)	0.010
					Decreased weight	8 (5.7)	1 (0.7)	0.785
					Abdominal pain		6 (4.3)	
					Rate of discontinuation due to lack of efficacy	1.4 %	6.5 %	P =0.034
Conclusion des auteurs : In this study, duloxetine (60 mg QD) was shown to be an effective treatment for the painful physical symptoms which are frequently associated with depression. Improvements in pain severity occurred independently of changes in depressive symptom severity. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 25) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT. Double aveugle. Faiblesses Suivi cours (9 weeks); Validité externe limitée ("the patient population utilized in this study was somewhat different from that normally involved in a large-scale investigation of AD efficacy, as patients were screened to meet a pre-defined level of pain, and a measure of pain severity was employed as the primary outcome. As such, the study was somewhat exploratory in nature"). No active comparator. "Fixed-dose" design used in this trial may not accurately reflect a typical clinical setting, where dose titration is used to optimize responses. AE: Adverse effect; BPI: Brief pain inventory; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I: Patient global impression – improvement; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event; VAS : Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial								
Brecht et al. 2007	ECRA (5 pays)	Inclusion: ≥ 18 yrs; MDD diagnosis (DSM–IV) confirmed by MINI. -Baseline MADRS > 20 - At least moderate pain: BPI-SF≥3 on the "24-hour average pain" item; -At least moderately ill : CGI-S≥4 (at baseline and screening); - One previous depressive episode in medical history. Exclusion: pain Rx on a regular basis for the last 6 months; current Axis I disorder (other than MDD); axis II disorder that could interfere with compliance with the study protocol; lack of response of the current depressive episode to 2 or	DLX (n=162; 60 mg; 8 weeks) Female: 75.9 % Age (mean): 48.1; MADRS score mean (SD): 29.9 (4.5)	Placebo (n=165; 8 weeks) Female: 71.5 %; Age (mean): 52.3; MADRS score mean (SD):29.2 (4.5)	1) Mean change in the score for item 5 (average pain in the last 24 hours) of the BPI-SF at week 8	-2.57	-1.64	P=0.0008 (significant improvement for DLX grp)
Europe (5 pays)					2) BPI-SF (including information about the severity of the pain as worst pain and least pain in last 24 hours and pain "right now") -BPI-SF average pain (adjusted mean change (SE) from placebo with 95 % CI of BPI-SF average pain subscales of interference in patients treated with DLX) - Sustained responder (if patient was a responder at a visit and all the following visits until week 8) - Response rates in average pain reduction at week 8	NR	NR	Significant reduction at end point for the DLX grp compared to placebo in worst pain (p=0.0001), least pain (p= 0.0002) and pain right now (p= 0.0004)
					NR	NR	Mean chge = -0.79 (0.26) CI (-1.30; - 0.27); p =0.0027	
					NR	NR	DLX patients achieved sustained response for	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		more adequate course of AD therapy; serious medical illness; history of bipolar disorder, schizophrenia or other psychotic disorders; history of suicidal attempt or judged to be serious or judged to be at serious risk (MADRS item 10 scoring); history of substance abuse or dependence within 1 year of study entry; positive urine drug screen for drug abuse			<i>NB: Response in pain severity = decrease of 30 % or more after 8 weeks of treatment</i> - BPI –SF interference scale at 8 wks	NR	NR	<i>the BPI-SF average pain score faster than placebo patients (p≤0.001)</i> p =0.0045 DLX was significantly (p≤0.0001) better than placebo in improving daily functioning affected by pain; DLX significantly reduced pain interference on functioning vs placebo on the 7 items of the BPI-SF interference.
					3) MADRS -Response rate - Remission rate	-16.69 55.1 % 52.6 %	-11.31 35.2 % 28.9 %	p≤0.001 p≤0.005 p≤0.001
					4) CGI-S (at week 8) -patient rated as normal: score of 1 or 2; -patient severely ill at week 8	46.1 % 3.9 %	27.7 % 6.9 %	NR

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					5) CGI –I (at week 8) -patient rated as normal: score of 1 or 2; -patient severely ill at week 8	62.6 %	42.1 %	p=0.002
						2.6 %	Less than 1.3 %	
					6) PGI – Improvement (at week 8) (scoring 1 or 2)	51.3 %	31.4 %	p≤0.05
					-Worsening condition (score of 6 or 7)	5.8 %	5.1 %	NR
					7) SCL-90-R - Somatic average score (mean changes from baseline to endpoint (SE)) - General symptomatic index	-0.74 (0.06) -0.65 (0.04)	-0.50 (0.06) -0.45 (0.05)	p=0.0011 p=0.0008
					TEAE -At least one -Most frequent (>2 % in any group)	55.6 %	45.5 %	
					Nausea	40 (24.7)	13 (7.9)	
					Dry mouth	17 (10.5)	6 (3.6)	
					Diarrhea	7 (4.3)	3 (1.8)	
					Fatigue	13 (8.0)	3 (1.8)	
					Headache			

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Insomnia	12 (7.4)	15 (9.1)	
					Hyperhidrosis	6 (3.7)	3 (1.8)	
					Dizziness	19 (11.7)	4 (2.4)	
					Constipation	9 (5.6)	6 (3.6)	
					Nasopharyngitis	9 (5.6)	2 (1.2)	
					Vomiting	10 (6.2)	9 (5.5)	
					Influenza	7 (4.3)	2 (1.2)	
					Vertigo	4 (2.5)	2 (1.2)	
					Stomach discomfort	4 (2.5)	4 (2.4)	
						4 (2.5)	1 (0.6)	
					Discontinuation due to AE	10.5 %	5.5 %	p=0.094
Conclusion des auteurs : These results support duloxetine's efficacy and tolerability in the treatment of pain and depression in patients with at least moderate pain associated with depression.								
Forces ECRA <i>multicentrique</i> –analyse en ITT - Double aveugle.								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks); biais de sélection potentiel (recrutement de patients avec un seuil prédéfini de douleur et de dépression; inclusion possible de patient avec un syndrome de douleur non diagnostiqué; recours à des échelles initialement validées pour les "severe organic pain syndrome" (pas de relation causale pouvant être établie); No active comparator. "Fixed-dose" design.								
AE: Adverse effect; BPI: Brief pain inventory; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I: Patient global impression – improvement; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Changes in Sexual Functioning Associated with Duloxetine, Escitalopram, and Placebo in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder								
Clayton et al. 2007; USA NB : Patients completing the 8-week, acute-treatment phase continued in the 24-week, double-blind, extension phase. During the extension phase, changes in study Rx dose were permitted to optimize treatment response, and patients in the placebo group who failed to meet the predefined response criteria were "rescued" to active treatment.	ECRA (n = 36)	Inclusion : Age ≥18 yrs; MDD (DSM-IV) confirmed by the MINI; MADRS ≥ 22 and CGI-S ≥4 at the Screening study visits. Exclusion : any current primary Axis I disorder other than MDD; any previous diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorder; any anxiety disorder as a primary diagnosis within the past 6 months (including panic disorder, agoraphobia, obsessive-compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and social phobia); serious suicidal risk; serious medical illness or clinically significant laboratory abnormalities that, in	DLX 1) Acute treatment phase of 8 wks with fixed dose : n = 273; 60 mg/d; 2) + 24 wks extension phase : N=99; 60–120 mg/d Variables at baseline : Female : n = 173; Age Mean (SD) : 41.1 yrs (11.6); <i>NB : Mean age in the DLX treatment group significantly lower than that in the escitalopram group (p = 0.036)</i> HAMD ₁₇ Mean (SD) : 17.6 (4.8);	Escitalopram 1) Acute treatment phase of 8 wks with fixed dose : n = 274; 10 mg/d ; 2) + 24 wks extension phase : n= 121; 10–20 mg/d) Variables at baseline : Female : n=186 ; Age Mean (SD) : 43.3 yrs (13.0) HAMD17 Mean (SD) : 17.8 (5.1); CGI-S Mean (SD) : 4.2 (0.7) Patients meeting total CSFQ criteria for global sexual dysfunction at baseline : 83.1 %	Discontinuation rates for sexual side effects over the 8-month course study Treatment-Emergent Sexual Dysfunction: For n = 114 who did not meet total CSFQ score criteria for global sexual dysfunction at baseline 1) At 8 wks 2) At 8-month study endpoint	2/273 1) 17/51=33.3 % 2) 17/51=33.3 %	7/274 Escitalopram 1) 19/39 = 48.7%; 2) 17/39 = 43.6 %; Placebo 1) 4/24 = 16.7 %; 2) 6/24 = 25.0 %	p = 0.07 (DLX vs escitalopram) 1) P=0.13 (DLX vs placebo) 2) No p-value for comparison with placebo But no significant differences between active drugs

		the judgment of the investigator, would be likely to require intervention, hospitalization, or an excluded medication during the course of the study; lack of response of the current depressive episode to two or more adequate courses of AD therapy at a clinically appropriate dose for a minimum of 4 weeks, or treatment-resistant depression; a history of a lack of response, at any time, to an adequate trial of DLX (≥60 mg/ day for ≥4 weeks), escitalopram (≥10 mg/day for ≥4 weeks), or citalopram (≥20 mg/day for ≥ 4 weeks); a current and primary Axis II disorder that could interfere with compliance with the study protocol; DSM-IV-defined history of substance dependence within the past 6 months, excluding nicotine and caffeine; a positive urine drug screen for any substances of abuse; electroconvulsive therapy or transcranial magnetic stimulation within the past year; initiating, stopping, or changing psychotherapy during the study; treatment with a monoamine oxidase inhibitor within 14 days prior to visit 2; treatment with	CGI-S Mean (SD) : 4.2 (0.7) Patients meeting total CSFQ criteria for global sexual dysfunction at baseline : 76.8%	Placebo 1) Acute treatment phase of 8 wks with fixed dose (n=137) 2) + 24 wks extension phase n = 14 Variables at baseline : F : 87; Age Mean (SD) : 42.5 yrs (12.3); HAMD17 Mean (SD) : 17.7 (5.2); CGI-S Mean (SD) : 4.2 (0.7) Patients meeting total CSFQ criteria for global sexual dysfunction at baseline : 78.6 %	Resolution of Sexual Dysfunction at the 8 month study endpoint: among the 449 patients with global sexual dysfunction at baseline	34/169 = 20.0%	Escitalopram , 35/192 = 17.6% Placebo : 17/88 = 19.3%	No significant differences between treatment groups in the incidence of resolution of sexual dysfunction over the course of the study.
					Time Course of Changes in Sexual Functioning (All Patients with Post baseline CSFQ Data) in MALE group			
					At 8 wks : overall sexual functioning	1.82 (0.80)	Escitalopram 0.08 (0.85); Placebo : 1.02 (1.07)	Improvement from baseline in overall sexual functioning for both active drugs but significant difference.
					At 8 wks : Categorical assessment of changes in global sexual functioning i)Improvement; ii) no chang; iii) Worsening	i) 54.4 %; ii) 8.9 %; iii) 36.7 %;	escitalopram: i) 34.2; ii) 6.6 %; iii) 59.2 %	P=0.019 (DLX vs escitalopram)
					At 8 month (or last obs.) Overall sexual functioning	0.88 (1.21)	Escitalopram 1.34 (1.24); Placebo : 3.20 (2.62)	no significant differences between active drugs after the 8-week time point;
					At 8 month (or last obs.) Categorical assessment of changes in global sexual functioning i)Improvement; ii) no chang; iii) Worsening	i) 44.3 %; ii) 11.4 %; iii) 44.3 %	Escitalopram : i) 40.8 %; ii) 6.6. %; iii) 52.6 %	no significant differences between active drugs
					Time Course of Changes in Sexual Functioning (All Patients with Post baseline CSFQ Data) in FEMALE group			

		fluoxetine within 30 days prior to visit 2.			At 8 wks : Overall sexual functioning	1.12 (0.60);	Escitalopram 0.36 (0.56); Placebo : 3.42 (0.85)	Both active drugs groups experienced significantly less mean improvement from baseline at the 8-week time point compared with placebo
					At 8 wks : Categorial assessment of changes in global sexual functioning i)Improvement; ii) no chang; iii) Worsening	i) 54.9 %; ii) 9.2 %; iii) 35.9 %;	Escitalopram i) 52,5 %; ii) 8.8 %; iii) 38.8 %	P = 0.88 (DLX vs escitalopram)
					At 8 months (or last obs.) Overall sexual functioning	2.95 (0.89)	Escitalopram : 1.63 (0.81); Placebo : 3.53 (1.90)	NS
					At 8 months (or last obs.) Categorial assessment of changes in global sexual functioning i)Improvement; ii) no chang; iii) Worsening	i) 59.2 %; ii) 5.6%; iii) 35.2 %	Escitalopram : i) 56.8 %; ii)9.3 %; iii) 34.0 %	P=0.49 (DLX vs escitalopram)
					Depression remission at 8 wks	40 %	Escitalopram : 33 %	P=0.25
					Depression remission at 8 months	70 %	Escitalopram : 75 %	P=0.44

Conclusion des auteurs :

Short-term treatment demonstrated a higher incidence of treatment-emergent sexual dysfunction with escitalopram compared with duloxetine and placebo. After 12 weeks, there were no statistically significant differences between drugs; however, MDD outcome (regardless of treatment) had a significant impact on improvement in global sexual functioning.

Forces

ECRA *multicentrique* (*n de sites* = 36) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle – long suivi (total de 8 mois). This study provided blinded comparison of duloxetine and escitalopram using a validated assessment to elicit patient data related to changes in sexual functioning over the long-term course of treatment.

Faiblesses

This study was not explicitly powered to address comparisons of sexual functioning between active drug; this study employed a blinded placebo rescue option after the 8-week, acute-treatment phase, and due to normal attrition and placebo rescue, few patients contributed data on placebo (N = 14) compared with duloxetine (N = 99) or escitalopram (N = 121) by the end of the study (thus power to detect a difference between the active treatments and placebo significantly decrease). It allowed for blinded flexible dosing to optimize treatment after the acute-treatment phase, and given the distribution of doses used during longer-term treatment, a clear assessment of dose-related changes in sexual functioning over time was not possible.

CSFQ: Changes in sexual functioning questionnaire; CGI-S: Clinical global impressions- Severity ; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study								
Cutler et al. 2009 NB : 8 weeks (6 wks active treatment + 2 wks DLX = active comparator ERRATUM IN: J Clin Psychiatry. 2009 Dec;70(12):1729.	ECRA (n = 38)	Inclusion : 18-65 yrs; MDD (single or recurrent) (DSM-IV); diagnosis confirmed by MINI; HAM-D≥22 and HAM-D item 1 (depressed mood) score ≥ 2 at enrollment and randomization. Exclusion : DSM-IV axis I disorder other than MDD within 6 months prior enrollment; any DSM-IV axis II disorder; if the duration of the current MDD episode >12 months or < 4 wks; inadequate response to at least 6 wks of treatment with 2 or more classes of AD during the current episode. Psychotherapy allowed only if it has been going for at least 3 months prior to randomization; clinically significant medical illness (including diabetes) or any clinically significant finding on physical examination, lab tests, ECG; current serious suicidal or homicidal risk; antipsychotic, mood stabilizer. AD use within 7	Quetiapine XR (150mg) n=152; 6 wks; Female : 63.3 % Diagnosis of MDD : -Single episode : 11.6 %; -recurrent : 88.4 % Nbr of depressive episode in past year (mean SD) : 1.0 (1.6); Nbr of depressive episode over lifetime (mean SD) : 8.6 (13.1) Score, Mean (SD) -MADRS : 29.8 (5.3) - HAM-D total : 25.2 (2.9) - CGI-S total : 4.4 (0.6) -PSQI : 11.4 (3.6) -HAM-D total score ≥ 28 : 33 (22.4)	DLX 60mg/d; n=151; 6 wks; Female : 62.4 % Diagnosis of MDD : -Single episode : 11.3 %; -recurrent : 88.7 % Nbr of depressive episode in past year (mean SD) : 0.9 (1.4); Nbr of depressive episode over lifetime (mean SD) : 7.1 (8.8); Score, Mean (SD) -MADRS : 30.4 (4.5) - HAM-D total : 25.2 (2.6) - CGI-S total : 4.4 (0.6) -PSQI : 12.1 (4.0) -HAM-D total score ≥ 28 : 29 (20.6)	MADRS total score (change between baseline and at week 6)	NA	DLX vs Placebo : -14.64 vs -11.18;	P < 0.01
					Response rate	NA	DLX vs Placebo : 49.6% vs 36.2 %	P < 0.05
					Remission rate	NA	DLX vs Placebo : 31.9% vs 20.4 %	P < 0.05
					HAM-D total	NA	DLX vs Placebo : -12.37 vs -10.26;	P < 0.05
					HAM-D scale item 1 (depressed mood)	NA	DLX vs Placebo : -1.53 vs -1.07;	P < 0.001
					CGI-S score	NA	DLX vs Placebo : -1.53 vs -1.06;	P < 0.01
					PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index)	NA	DLX vs Placebo : -3.24 vs -2.95;	P =0.481

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		days before randomization	Quetiapine XR (300mg); n =152; 6 wks; Female* : 51.0 % <i>*lower % of women compared to the other grps</i> Diagnosis of MDD : -Single episode : 12.2 %; -recurrent : 87.8 % Nbr of depressive episode in past year (mean SD) : 0.8 (1.6); Nbr of depressive episode over lifetime (mean SD) : 6.0 (8.5); Score, Mean (SD) -MADRS : 30.1 (5.2) - HAM-D total : 25.4 (3.2) - CGI-S total : 4.4 (0.5) -PSQI : 11.3 (3.5) -HAM-D total score ≥ 28 : 38 (25.9)	Placebo n=157; 6 wks; Female : 64.5 % Diagnosis of MDD : -Single episode : 14.5 %; -recurrent 85.5 %; Nbr of depressive episode in past year (mean SD) : 1.0 (1.7); Nbr of depressive episode over lifetime (mean SD) : 9.2 (26.7) ; Score, Mean (SD) -MADRS : 30.3 (5.0) - HAM-D total : 25.2 (2.7) - CGI-S total : 4.4 (0.6) -PSQI : 11.9 (3.9) -HAM-D total score ≥ 28 : 28 (18.4)	HAM-A	NA	DLX vs Placebo : -7.83 vs -5.55	P < 0.01
					Discontinuation during the randomization phase because of AE	Quetiapine 150mgXR : 19.7 % Quetiapine 300mgXR : 15.1 %	DLX :13.1 % Placebo : 4.5 %	NR
					Most common AE leading to discontinuation during the randomization phase	Quetiapine: Sedation Somnolence	DLX : Nausea Sedation Placebo : Anxiety Depression	NR
					AE potentially related to	Quetiapine 150mg : 1.3 %	DLX : 8.7 %	NR

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					sexual dysfunction	Quetiapine 300mg : 1.3 %		
					Mean change CFSQ (change in sexual functioning questionnaire) Mean SD	Quetiapine 150mg : 0.7 (6.3) Quetiapine 300mg : 1.6 (6.5)	DLX : 1.8 (6.8) Placebo : 1.4 (7.3)	Non sign.
Conclusion des auteurs : Quetiapine XR monotherapy (150 mg/day and 300 mg/day) is effective, with safety and tolerability consistent with the known profile of quetiapine XR, in the treatment of patients with MDD, with onset of symptom improvement demonstrated at week 1. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 38) – Recours à des échelles validées – analyse en mITT - Double aveugle. Faiblesses Suivi cours (8 weeks); dose fixe pour les traitements actifs; recours à cert Rx autorisés (décision laissée à la discrétion du MD mais pas de statistiques rapportées pour les différences, pas de p-value). Validité externe limitée.								
AE: Adverse effect; CSFQ: Changes in sexual functioning questionnaire; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I: Patient global impression – improvement; PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index); SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial								
Detke et al. 2002 USA	ECRA (n=18)	Inclusion : ≥18 yrs; MDD (DSM-IV) confirmed by the MINI; HAM-D -17 ≥15; CGI-S ≥ 4 (moderate illness). Exclusion : current axis I disorder other than MDD; anxiety disorder as primary diagnosis within 1 year of study entry; any DSM-IV axis II disorder; Lack of the current depression episode to 2 or more adequate course of AD therapy; treatment-resistant therapy depression, serious medical illness, initiating or stopping psychotherapy within 6 wks prior enrollment or initiating psychotherapy anytime during the study; history of substance abuse or dependence within 1 year of study or a positive urine drug screen.	DLX (n=123; 60 mg/d; 9 wks); Female : 65 % Age (mean SD) : 42.44 (13.74) HAMD-17 total (mean SD)) : 21.42 (4.11) CGI-S Mean SD : 4.35 (0.51) VAS (overall pain) Mean SD : 29.02 (25.10)	Placebo (n=122; 9 wks) Female : 68 % Age (mean SD) : 42.34 (12.58) HAMD-17 total (mean SD)) : 21.14 (3.72) CGI-S Mean SD : 4.31 (0.50) VAS (overall pain) Mean SD : 28.16 (23.21)	HAMD-17	-10.91	-6.05	Greater improvement for the DLX group compared to placebo at 9 wks (p<0.001)
					HAMD-17 item 13 (painful physical symptoms)	-0.78	-0.49	p=0.013
					CGI-S	-1.87	-0.97	p<0.001
					VAS	Greater improvement for the DLX group compared to placebo in 5 of the 6 measures at least once during acute treatment (p<0.001). At week 9, significant superiority of DLX for overall pain (p<0.001) and marginally significant superiority of DLX for overall pain, headaches, shoulder pain, and time in pain while awake (0.05<p-value<0.10).		
					PGI-I	2.48	3.27	p<0.001
					QLDS (Quality of Life in Depression Scale)	-8.64	-4.55	P=0.001
					Rates of response	45 %	23 %	p<0.001
					Rates of remission	31 %	15 %	P=0.003
					Discontinuation because of AE	2.5 %	13.8 %	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					TEAE			
					Nausea	46.3 %	9 %	p<0.001
					Dry mouth	27.6 %	6.6 %	p<0.001
					Somnolence	21.1 %	4.9 %	p<0.001
					Dizziness	20.3 %	8.2 %	P=0.01
					Diarrhea	18.7 %	6.6 %	p=0.006
					Insomnia	15.4 %	5.7 %	P=0.021
					Anorexia	13 %	1.6 %	P=0.001
					Constipation	13 %	1.6 %	P=0.001
					Vomiting	10.6 %	1.6 %	P=0.006
Conclusion des auteurs : Duloxetine, 60 mg/day, is a well-tolerated and effective treatment for MDD that reduces painful physical symptoms. These findings suggest that duloxetine may be a first-line treatment for patients with MDD and associated painful physical symptoms. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 25) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle. Faiblesses Suivi cours (9 weeks); dose fixe; pas d'info sur le nombre d'épisode précédent, si recurrence ou nouvel épisode; pas d'info sur une éventuelle exposition à des antidépresseurs avant d'entrer dans l'étude – aucune info sur les non participants. No active comparator. AE: Adverse effect; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I: Patient global impression – improvement; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression								
Detke et al. 2002 USA	ECRA (n=21)	CI : ≥ 18 y; MDD (DSM IV -MINI); HAMD17≥15 and CGI-S ≥ 4 at the screening and 2 nd study visits. CE : current and primary Axis I disorder other than major depressive disorder; anxiety disorder as a primary diagnosis within a year of study entry; an Axis II disorder that could interfere with compliance with the study protocol; lack of response of the current depressive episode to two or more adequate courses of AD therapy, or treatment resistant depression; serious medical illness; initiating or stopping psychotherapy within 6 weeks prior to enrollment or initiating psychotherapy at any time during the study; a history of substance abuse or dependence within a year of study entry or a positive urine drug screen.	DLX (n=128; 60mg; 9wks); <i>NB : If necessary, the dose could be reduced to 2 capsules (DLX 40 mg/day or 2 capsules of placebo) but had to be escalated back to 3 capsules after no more than 3 wks, and remain so for the majority of the study.</i> Age y (mean SD) : 41 (13); Female : 66 %; HAMD17 Total (mean SD) : 20.33 (3.39); CGI-S (mean SD) : 4.20 (0.40); Overall pain severity (mean SD) : 25.40 (23.98)	Placebo (n=139; 9 wks) Age y (mean SD) : 41 (15); Female : 71 %; HAMD17 Total (mean SD) : 20.46 (3.39); CGI-S (mean SD) : 4.25 (0.47); Overall pain severity (mean SD) : 26.20 (23.10)	HAMD17	-10.46	-8.29	P=0.024
					HAMD17 subscales			
					Anxiety/somatization	-2.60	-2.29	P = 0.344
					Core factor	-5.30	-3.68	P < 0.001
					Retardation	-4.30	-3.11	P = 0.003
					Maier	-6.07	-4.52	P = 0.003
					Sleep	-1.57	-1.34	P = 0.338
					CGI-S	-1.74	-1.51	P = 0.150
					PGI-I	2.59	3.00	P = 0.014
					QLDS	-9.54	-7.04	P = 0.032
					Estimated probabilities of response at the last visit of therapy	Non rapporté	Non rapporté	P = 0.004 (greater for DLX)
					Estimated probability of remission	43 %	28 %	P = 0.064
					Rates of response (LOCF)	50 %	35 %	P = 0.017
					VAS for overall pain severity (LOCF)	Non rapporté	Non rapporté	P=0.037 (greater improvement for DLX)
					PGI-I at wk 9	Non rapporté	Non rapporté	P=0.014 (greater improvement for DLX)
					Quality of life in depression scale (QLDS)	Non rapporté	Non rapporté	P=0.032 (greater improvement for DLX)
CGI-S	Non rapporté	Non rapporté	P=0.150					
Discontinuation due to AE	12.5 %	4.3 %	P=0.024					

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					AE that had an incidence >10 % for duloxetine patients			P-Value
					Nausea	38 (29.7)	16 (11.5)	<.001
					Headache	33 (25.8)	31 (22.3)	.567
					Dry Mouth	30 (23.4)	9 (6.5)	<.001
					Rhinitis	24 (18.8)	30 (21.6)	.648
					Insomnia	21 (16.4)	19 (13.7)	.608
					Dizziness	19 (14.8)	4 (2.9)	.001
					Asthenia	18 (14.1)	10 (7.2)	.075
					Constipation	18 (14.1)	7 (5.0)	.019
					Anorexia	16 (12.5)	8 (5.8)	.085
					Diarrhea	13 (10.2)	11 (7.9)	.530
					Somnolence	13 (10.2)	9 (6.5)	.373
Conclusion des auteurs : Duloxetine 60 mg administered once daily appears to be a safe and effective treatment for MDD.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 21) – Recours à des échelles validées – analyse en mITT - Double aveugle.								
Faiblesses Suivi cours (9 weeks); validité externe limitée (study population selected to exclude medical and psychiatric co-morbidities and may be more severely ill than many patients treated in various practice settings); No active comparator; “Fixed-dose” design; biais de sélection potential (higher discontinuation rate due AE in the DLX grp); no information regarding previous.								
AE: Adverse effect; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; LOCF: last observation carried forward; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I: Patient global impression – improvement; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés																				
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)																		
Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial																										
Detke et al. 2004 Eastern Europe NB : the present study was not designed or powered to facilitate head-to-head comparisons of efficacy between paroxetine (20 mg QD) and DLX (80 or 120 mg/day).	ECRA (n=18)	CI : ≥18 yrs; MDD (DSM-IV) confirmed by the MINI; HAM-D -17 ≥15; CGI-S ≥ 4 (moderate illness at the screening and baseline study visits). CE : current axis I disorder other than MDD; anxiety disorder as primary diagnosis within 1 year of study entry; any DSM-IV axis II disorder; lack of response to at least 2 adequate courses of AD therapy (at least 4 weeks duration) within the therapeutic dose range during their current MDD episode; serious medical illness, history of substance abuse or	DLX (80 mg/d (40 mg [BID]; n= 95; 8 wks + 6-month continuation phase);	Paroxetine (20 mg/day; n=86; 8 wks + 6-month continuation phase)	HAMD ₁₇ total scores at wk 8	DLX (80 mg/d : -11.0 (0.5) DLX (120 mg/d) - 12.1 (0.5)	Placebo : -8.8 (0.5); Paroxetine : -11.7 (0.5)***	DLX 80 mg vs placebo : p = 0.001; DLX 120 mg vs placebo : p < 0.001																		
			Female : 73.7 %;	Female : 67.4 %;	At wk 8	DLX 80mg/d	Placebo	**p ≤ 0.01 vs. placebo. ***p ≤ 0.001 vs. placebo																		
			Age, mean (SD) : 43.1 (11.1)	Age, mean (SD): 42.0 (10.6)	<table><tr><td>HAMD17 subscales:</td></tr><tr><td>Anxiety/ Somatization</td></tr><tr><td>Core Factor</td></tr><tr><td>Maier</td></tr><tr><td>Retardation</td></tr><tr><td>Sleep</td></tr></table>	HAMD17 subscales:	Anxiety/ Somatization		Core Factor	Maier	Retardation	Sleep	<table><tr><td>HAMD17 subscales:</td></tr><tr><td>-3.5 (0.2)**</td></tr><tr><td>- 4.6 (0.2) **</td></tr><tr><td>- 6.0 (0.3) **</td></tr><tr><td>- 3.9 (0.2) **</td></tr><tr><td>- 1.7 (0.1)</td></tr></table>	HAMD17 subscales:	-3.5 (0.2)**	- 4.6 (0.2) **	- 6.0 (0.3) **	- 3.9 (0.2) **	- 1.7 (0.1)	<table><tr><td>HAMD17 subscales:</td></tr><tr><td>- 2.7 (0.2)</td></tr><tr><td>- 3.6 (0.2)</td></tr><tr><td>- 4.5 (0.3)</td></tr><tr><td>- 3.0 (0.2)</td></tr><tr><td>- 1.6 (0.1)</td></tr></table>	HAMD17 subscales:	- 2.7 (0.2)	- 3.6 (0.2)	- 4.5 (0.3)	- 3.0 (0.2)	- 1.6 (0.1)
			HAMD17 subscales:																							
			Anxiety/ Somatization																							
Core Factor																										
Maier																										
Retardation																										
Sleep																										
HAMD17 subscales:																										
-3.5 (0.2)**																										
- 4.6 (0.2) **																										
- 6.0 (0.3) **																										
- 3.9 (0.2) **																										
- 1.7 (0.1)																										
HAMD17 subscales:																										
- 2.7 (0.2)																										
- 3.6 (0.2)																										
- 4.5 (0.3)																										
- 3.0 (0.2)																										
- 1.6 (0.1)																										
HAMD17 total 19.9 (3.6); CGI-S 4.32 (0.61); MADRS total 21.8 (5.8) HAMA total 17.8 (5.5); VAS overall pain; 32.5 (26.0).	HAMD17 total 20.3 (4.1); CGI-S 4.28 (0.68); MADRS total 22.3 (6.2); HAMA total 18.5 (5.5); VAS overall pain 37.2 (27.2)		DLX 120mg/d																							
DLX (120 mg/d (60 mg [BID]; n=93; 8 wks + 6-month continuation phase) F : 75.3 %; Age, mean (SD) : 44.7 (10.7)	Placebo (n=93; 8 wks + 6-month continuation phase); F : 74.2 %; Age, mean (SD): 43.7 (12.2)		<table><tr><td>HAMD17 subscales:</td></tr><tr><td>-3.9 (0.2) ***</td></tr><tr><td>- 5.0 (0.2) ***</td></tr><tr><td>- 6.6 (0.3) ***</td></tr><tr><td>- 4.3 (0.2) ***</td></tr><tr><td>- 1.9 (0.1)</td></tr></table>	HAMD17 subscales:	-3.9 (0.2) ***	- 5.0 (0.2) ***	- 6.6 (0.3) ***	- 4.3 (0.2) ***	- 1.9 (0.1)																	
HAMD17 subscales:																										
-3.9 (0.2) ***																										
- 5.0 (0.2) ***																										
- 6.6 (0.3) ***																										
- 4.3 (0.2) ***																										
- 1.9 (0.1)																										
HAMD17 total 20.2 (3.4); CGI-S 4.33 (0.66); MADRS total 22.1 (6.1); HAMA total 18.0 (5.4);	HAMD17 total 19.9 (3.6); CGI-S 4.35 (0.62); MADRS total 21.5 (5.6); HAMA total 17.9 (5.9);																									
			MADRS at wk 8	DLX 80mg - 12.1 (0.6) ***; DLX 120mg ***: -14.1 (0.6)	Placebo : - 9.0 (0.6)	**p ≤ 0.01 vs. placebo.																				

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		dependence within 1 year of study or a positive urine drug screen; serious suicidal risk; prescription of analgesic medications forbidden (only over the counter).	VAS overall pain 33.6 (28.4)	VAS overall pain 32.0 (24.9)				***p ≤ 0.001 vs. placebo NB : p ≤ 0.05 DLX 80 vs DLX 120
					HAMA total at wk 8	DLX 80mg : - 8.9 (0.5)** DLX 120mg : - 10.1 (0.5) ***	Placebo : - 6.9 (0.5)	**p ≤ 0.01 vs. placebo. ***p ≤ 0.001 vs. placebo
			NB : 100 % de caucasiens dans tous les groupes; pas de diff signif; titration only for both groups of DLX		CGI-S at wk 8	DLX 80mg : - 2.0 (0.1)*** DLX 120mg : - 2.2 (0.1)***	Placebo : - 1.5 (0.1)	***p ≤ 0.001 vs. placebo
					PGI-I at wk 8	DLX 80mg : 2.6 (0.1) ** DLX 120mg : 2.3 (0.1) ***	Placebo : 3.0 (0.1); Paroxetine : 2.2 (0.1)***	**p ≤ 0.01 vs. placebo. ***p ≤ 0.001 vs. placebo NB : p ≤ 0.05 DLX 80 vs paroxétine
					Response rate at wk 8	DLX 80 mg/d : 70 % DLX 120 md/d : 77%	Placebo : 47 %	p = 0.005 and p < 0.001
					Remission rate at wk 8	DLX 80 mg/d : 46 % DLX 120 md/d : 52 %	Placebo : 30 %	p = 0.034 and p = 0.04
					SSI 26-Item	NR	NR	Significantly greater

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					And SSI 28-Item average			improvement for DLX 80 and 120mg vs to placebo. Moreover, significantly greater improvement in severity of shoulder pain and time in pain while awake for DLX 80 vs placebo ($p \leq 0.05$ for each). Significantly greater improvement in overall pain severity, severity of back pain, severity of shoulder pain, interference with daily activities, and time in pain while awake for DLX 120mg vs placebo ($p \leq 0.05$ for each comparison)
					SDS work item, social life item, family life item, and total score	NR	NR	significantly greater improvement for DLX 80 and 120 vs placebo

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Adverse events	DLX 80mg	Placebo	*p ≤ 0.05 vs. placebo.
					Constipation	12 (12.6)***	0 (0.0)	**p ≤ 0.01 vs. placebo.
					Dry mouth	3 (3.2)	2 (2.2)	
					Sweating increased	4 (4.2)	0 (0.0)	***p ≤ 0.001 vs. placebo
					Somnolence	2 (2.1)	0 (0.0)	
					Nausea	12 (12.6)	6 (6.5)	NB : p ≤ 0.05 DLX 80 vs paroxétine;
					Headache	5 (5.3)	12 (12.9)	
					Insomnia	5 (5.3)	7 (7.5)	No diff between DLX (80 and 120mg) and paroxetine
						DLX 120mg	Paroxétine	
						15 (16.1)***	6 (7.0)	
						8 (8.6)	6 (7.0)	
						8 (8.6)**	5 (5.8)*	
						7 (7.5)*	5 (5.8)*	
						5 (5.4)	10 (11.6)	
						5 (5.4)	4 (4.7)	
						5 (5.4)	3 (3.5)	
					Discontinuation due to adverse events	DLX 80 mg/day 4.2 %;	Placebo (3.2 %),	NS
						DLX 120 mg/day : 3.2%		
					Incidence of acute treatment-emergent sexual dysfunction	DLX : 46.5 %	Paroxétine : 62.8 %	p = 0.265
					Continuation phase	NR	NR	Longer time to loss of response between
					- time to loss of response			

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
								treatment groups (DLX 80, 120 and paroxetine) vs placebo (p = 0.002, p = 0.018, and p = 0.002 respectively)
					Continuation phase Median time to loss of response	DLX 80 mg/day 63 days; DLX 120 mg/day : 84 days	Placebo : 83.5 days	NR
					Continuation phase : Discontinuation due to adverse events	DLX 80 mg/day 4.3 %; DLX 120 mg/day : 6.7 %	Placebo : 6.9 % Paroxetine : 2.9 %	Non sign.

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Continuation phase : Treatment-emergent adverse events: continuation phase	DLX 80mg	Placebo	
					Diarrhea	1 (1.4)	1 (1.7)	
					Headache	2 (2.9)	0 (0.0)	
					Insomnia	2 (2.9)	5 (8.6)	
					Anxiety	0 (0.0)	3 (5.2)	
					Dizziness	0 (0.0)	1 (1.7)	
					Flatulence	1 (1.4)	0 (0.0)	
					Toothache	0 (0.0)	1 (1.7)	
					Acute bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	
					Abnormal ECG T-wave	0 (0.0)	0 (0.0)	
					Viral infection	4 (5.7)	1 (1.7)	
						DLX 120mg	Paroxetine	
						3 (4.0)	2 (2.9)	
						2 (2.7)	8 (11.4)	
						2 (2.7)	3 (4.3)	
						2 (2.7)	1 (1.4)	
						2 (2.7)	2 (2.9)	
						2 (2.7)	1 (1.4)	
						2 (2.7)	0 (0.0)	
						2 (2.7)	0 (0.0)	
						2 (2.7)	0 (0.0)	
						1 (1.3)	2 (2.9)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : These data support previous findings that duloxetine is safe, efficacious, and well tolerated in the acute treatment of MDD. Furthermore, these data provide the first demonstration under double-blind, placebo-controlled conditions that the efficacy and tolerability of duloxetine are maintained during chronic treatment. Forces ECRA multicentrique (n de sites non précisé) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT. Double aveugle – phase de traitement + phase de traitement prolongée. Faiblesses Pas d'info sur les épisodes antérieurs de dépression – pas d'exclusion des patients avec risque suicidaire élevé. No active comparator for efficacy assessment (study was not specifically designed or powered to facilitate head-to-head comparisons of efficacy between paroxetine (20 mg QD) and duloxetine (80 or 120 mg/day). External validity : ability to generalize the results to typical outpatients is somewhat limited since patients were selected from among those with very limited to no comorbid medical conditions and few concomitant medications. No inpatients included. Titrated fixed dose design, which is not typical of clinical practice, and may have resulted in lower apparent efficacy for all of the active treatments compared with a schedule in which individual dose titrations were permitted. Study not specifically designed or powered for comparisons between duloxetine and paroxetine. Secondary analyses, especially those on safety measures, likely to be underpowered and therefore negative findings (i.e. lack of statistical significance) should always be interpreted in light of the magnitude of the difference and its clinical significance. AE: Adverse effect; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I: Patient global impression – improvement; QLDS: Quality of Life in Depression Scale; SD: Standard deviation; SDS : Sheehan Disability scale; SSI : Somatic symptoms inventory; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Dubey et al. 2012 India	Étude comparative non randomisée	Inclusion : MDD (DSM IV); medicaaly stable patients ≥ 18 yrs; Exclusion : psychiatric disorder other than MDD prior study entry; organic mental disorders; current diagnosis of substance abuse syndrome (other than caffeine/ nicotine); use of pharmacological agents within the last 2 weeks known to affect mood or produce somatic symptoms; DX of schizophrenia and/or dementia; presence or history of hepatic disease, renal Insufficiency, narrow angle glaucoma, mania, seizures; hypertensive patients, pregnant/ nursing females, and those unable to provide the informed consent.	DLX (n =30; 6 wks; 40mg) Mean age : 36 yrs Baseline HAM-D : 33.53 ± 4.99 Baseline CGI : 5.07 ±0.78 NB : pas de diff sign entre les 2 groupes pour les variables descriptives	Imipramine (n =30; 6 wks; 150mg); Mean age : 37yrs Baseline HAM-D : 37.80 ±4.30 Baseline CGI : 5.40 ± 0.81	Mean HAMD change in total score at 6 wks	-20.27	-25.53	p<0.01
					Mean CGI score at 6 wks	2.3	2.4	NR
					Response rate	73.3 %	80 %	p>0.05
					Remission rate	26.7 %	30 %	p>0.05
					Drop-out rate due to adverse events	2.8 % NB : mainly because of nausea and headache	9.1 % NB : mainly because of hypotension, nausea and somnolence	NR

Conclusion des auteurs :

The efficacy of duloxetine and imipramine is comparable in MDD with no significant difference in response and remission rates at six weeks.

Forces

Recours à des échelles validées.

Faiblesses

Suivi cours (6 weeks); pas de groupe placebo; pas de distinction pour chaque groupe quant aux infos sur la durée des symptômes et le nombre d'épisode dépressifs; pas de critère d'exclusion sur le risque suicidaire; Validité externe limitée (étude faite en Inde) – dose plus faible de duloxétine (40mg).

DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Effects of Patient Preferences on Outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PReDICT) Study								
Dunlop et al. 2017 USA	ECRA NB : however, Prior to randomization, patients indicated whether they preferred medication or CBT or had no preference. NB : there is 3rd group receiving psychotherapy (CBT)	CI : 18–65 y; patients with current MDD (DSM-IV) but who had never previously received treatment for a mood disorder; HAM-D ₁₇ ≥18 at screening and ≥15 at the baseline visit. CE : lifetime history of bipolar disorder, primary psychotic disorder, or dementia, or a current (past 12 months) diagnosis of obsessive-compulsive disorder, eating disorder, or dissociative disorder; DSM-IV criteria for substance abuse within 3 months, substance dependence within 12 months of the randomization visit, or if urine tested positive for drugs of abuse; any lifetime treatment with citalopram, escitalopram, or duloxetine; exclusion of women who were, or planned on becoming, pregnant or breast-feeding during the trial, as were any patients with significant uncontrolled medical conditions, or any condition that could interfere with the	DLX (n=115; 30–60 mg/day; 12 wks)	Escitalopram (n=114; 10–20 mg/day; 12 wks);	Non-response (Endpoint HAM-D score <30 % improved from baseline)	19.8	24.8	NS
			Age (y) (mean SD) : 38.3 (11.4);	Age (y) (mean SD) : 41.6 (12.1);	Partial response (Endpoint HAM-D score 30 %–49 % improved from baseline)	15.1	11.4	
			Age at first episode (y) (mean SD) : 27.5 (13.4);	Age at first episode (y) (mean SD) : 32.8 (15.2);	Response without remission (Endpoint HAM-D score ≥50 % reduction from baseline, without meeting remission criteria)	10.4	17.1	
			Female : 59.1 %;	Female : 56.1 %;	Remission (HAM-D score ≤7 at both week 10 and week 12 visits (or final two ratings visits for noncompleters in the LOCF sample).	54.7	46.7	
			Current episode duration (wks) Measure (mean SD) : 137.6 (290.3);	Current episode duration (wks) Measure (mean SD)* : 101.2 (153.9);				
			HDRS (mean SD) : 19.6 (3.9);	HDRS (mean SD) : 20.1 (3.7);				
			Quick Inventory of Depressive symptomatology (mean SD): 14.0 (4.2);	Quick Inventory of Depressive symptomatology (mean SD): 14.1 (3.9);				
			Beck Depression Inventory (mean SD): 23.4 (7.3)	Beck Depression Inventory (mean SD): 23.1 (7.2);				
			Current anxiety disorder : 58.3%;	Current anxiety disorder : 58.8%;				
			Previous episodes : 1 : 44.3 % 2 : 22.6 % ≥3 : 33 %	Previous episodes : 1 : 52.7 % 2 : 17.9 % ≥3 : 29.5 %;				

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		study or the interpretation of the study results.						
Conclusion des auteurs : Treatment guidelines that recommend either an evidence-based psychotherapy or antidepressant medication for nonpsychotic major depression can be extended to treatment-naïve patients. Treatment preferences among patients without prior treatment exposure do not significantly moderate symptomatic outcomes. Forces ECRA – Recours à des échelles validées – analyse en ITT – grand N. Faiblesses Suivi cours (12 weeks); single blind (patients were not blind to their treatment assignment) and difference in follow-up (CBT patients had substantially greater contact with the treatment providers) Validité externe limitée (no generalization to patients with prior treatment experiences; recruitment through advertising, which may limit generalizability to spontaneously treatment-seeking samples; exclusion of patients with mild depressive symptoms or concomitant substance use disorders and those with very strong treatment preferences who were unwilling to be randomly assigned); No placebo comparator. Maximum dose of 60 mg for duloxetine (higher doses are often used in clinical practice) - analyses of the impact of preference on outcomes were underpowered. DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; LOCF : Last observation carry forward; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms.								
Gaynor et al. 2011 5 pays	ECRA (n=47)	Inclusion : Outpatient ≥18 years outpatients ; current episode of MDD (DSM-IV-TR; MINI); history of at least one separate, previous episode; at the screening and randomization visits : MADRS ≥ 20, BPI average pain item ≥ 3 (at least moderate pain); CGI-S ≥ 4. Exclusion: any current (within the past 6 months) DSM-IV-TR primary axis I diagnosis other than MDD; history of alcohol or substance abuse or dependence within 1 year immediately prior to visit 1; any prior history of bipolar disorder, psychosis, or schizophrenia; any current axis II disorder that, in the judgment of the investigator, would have interfered with study compliance; history of a serious suicide attempt or subject judged by the investigator to be at serious suicidal risk; lack of response of any episode of major depression to 2 or more adequate courses of AD therapy or investigator defined treatment-resistant depression; previous non-response to treatment of MDD or GAD with an adequate course of LDX;	DLX (n = 262; 60mg (titration); 8 wks); Female : 68.7 %; Age, mean (SD) : 46.2 (13); MADRS total score, mean (SD) : 29.9 (4.9) BPI, mean (SD), Average pain : 5.7 (1.7); SDS global functional impairment score, mean (SD) : 19.2 (6.0) CGI-S, mean (SD) : 4.6 (0.6) Nb of previous MDD episodes, mean (SD) : 3.5 (4.0) Duration of most recent MDD episode, mean weeks (SD) : 39.1 (42.3)	Placebo (n=266; 8 wks) Female : 69.2 % Age, mean (SD) : 45.7 (13) MADRS total score, mean (SD) : 30.4 (5.3) BPI, mean (SD) Average pain : 5.6 (1.7) SDS global functional impairment score, mean (SD) : 19.4 (5.8) CGI-S, mean (SD) : 4.6 (0.6) Nb of previous MDD episodes, mean (SD) : 3.7 (4.9) Duration of most recent MDD episode, mean weeks (SD) : 42.6 (50.5)	MADRS total score from baseline at 8 weeks	-16.77 (0.67)	-12.73 (0.64)	p≤0.001
					Improvement from baseline (%)	57.9 %	44.3 %	
					Proportion meeting the criteria for remission (total score ≤12) at 8 wks (LOCF)	47 %	32.8 %	p≤0.01
					BPI average pain rating (mean change frombaseline over 8 weeks - overall main effect of treatment) (MMRM method)	-1.93 (0.11)	-1.31 (0.10)	p≤0.001
					Reductions in average pain Score (%)	35.1 %	22.9 %	
					Proportion with at least 50% improvement in average pain at 8-week LOCF endpoint	52.6 %	37.2 %	p≤0.001
					Proportion with at least 30% improvement in average pain at 8-week LOCF endpoint	61.8 %	49.0 %	P=0.003

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		required continuous use of analgesics (>step 2 WHO definition) because of chronic pain (>6 months); presence of pain of a known origin; meeting criteria for fibromyalgia as defined by the American College of Rheumatology; treatment with any excluded medications within 7 days prior to visit 2 with the exception of fluoxetine which could not have been taken within 30 days prior to visit 2; and treatment MAOI within 14 days prior to visit 2 or potential need for treatment with an MAOI during the study or within 5 days of discontinuation of study drug.			Remission of depressive symptoms by pain Improvement among DLX treated patients only (comparison between patients meeting the the 30 % or 50 % BPI response criteria at the 8-week LOCF endpoint had rates of remission (MADRS total score ≥ 12 at the 8-week LOCF endpoint and those who did not)	NR	Non Applicable	Higher rates of remission for patients meeting the criteria (both $p \leq 0.001$)
					PGI-I	NR	NR	$P \leq 0.021$ (DLX better than placebo)
					SDS global functional impairment score	48.2 % improvement from baseline	37.7 % improvement from baseline	$P \leq 0.019$
					SDS global functional impairment score (mean changes (SE) from baseline to 8-week endpoint)	-8.88 (0.54)	-7.13 (0.52)	mean diff. dulox. -placebo (95 % CI) : -1.75 (-3.20, -0.29) ($p = 0.019$)
					TEAE*			P-value
					Overall	138 (51.9)	164 (62.6)	0.014
					Nausea	24 (9.0)	51 (19.5)	<0.001
					Somnolence	8 (3.0)	24 (9.2)	0.003
					Constipation	8 (3.0)	17 (6.5)	0.067

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Decreased appetite	5 (1.9)	13 (5.0)	0.058
					Hyperhidrosis	4 (1.5)	14 (5.3)	0.017
					<i>*Occurred in at least 5% of DLX-treated patients and at least twice the rate of placebo</i>			
					Discontinuation due to AE	8.0 %	3.4 %	P=0.024
					Discontinuation due to patient decision	6.1 %	2.3 %	p=0.03
					Serious AE (≥1)	n = 5	n = 1	p=0.12
					Nb and % of patients with suicide-related outcomes during treatment (C-SSRS)	8.0 %	11.1 %	p=0.293
Conclusion des auteurs : This study demonstrated that duloxetine at 60 mg once daily was safe and efficacious in the treatment of MDD and associated painful physical symptoms. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 47) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée (exclusion of patients with pain of a known origin were ; no active comparator and "fixed-dose" design (because duloxetine was the only active drug evaluated in this study, the results cannot be generalized to other AD). Pain associated with depression is not clearly defined in psychiatric nomenclature, and for this study was determined via investigator assessment by ruling out pain of a known origin in potential patients. Thus, some of the observed pre-existing pain conditions could potentially have been associated with either pain associated with depression (allowed) or with pain of a known origin (not allowed) or both. AE: Adverse effect; BPI : Brief pain inventory; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; C-SSRS : Columbia Suicide Severity Rating Scale; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; LOCF: last observation carried forward; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; MMRM : Mixed method with repeated measures; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SDS : Sheehan disability scale; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study								
Gaynor et al. 2011 (replication study) USA + Porto-Rico	ECRA (n = 37)	Inclusion : outpatient ≥18 years outpatients ; current episode of MDD (DSM-IV-TR; MINI); history of at least one separate, previous episode; at the screening and randomization visits : MADRS ≥ 20, BPI average pain item ≥ 3 (at least moderate pain); CGI-S ≥ 4. Exclusion : any current (within the past 6 months) DSM-IV-TR primary axis I diagnosis other than MDD; history of alcohol or substance abuse or dependence within 1 year immediately prior to visit 1; any prior history of bipolar disorder, psychosis, or schizophrenia; any current axis II disorder that, in the judgment of the investigator, would have interfered with study compliance; history of a serious suicide attempt or subject judged by the investigator to be at serious suicidal risk; lack of response of any episode of major depression to 2 or more adequate courses of AD therapy or investigator defined treatment-	DLX (n = 261; 60mg (titration); 8 wks); Female : 70.1 %; Age, mean (SD) : 45.2 (12.5) MADRS total score, mean (SD) : 30.1 (4.7); BPI, mean (SD), Average pain : 5.8 (1.6); SDS global functional impairment score, mean (SD) : 19.2 (6.0) CGI-S, mean (SD) : 4.4 (0.6) Nb of previous MDD episodes, mean (SD) : 3.6 (3.3) Duration of most recent MDD episode, mean weeks (SD) : 49.2 (82.7)	Placebo (n=266; 8 wks) Female : 66.9 %; Age, mean (SD) : 44.2 (12.4) MADRS total score, mean (SD) : 29.8 (4.8) BPI, mean (SD) Average pain : 5.6 (1.7) SDS global functional impairment score, mean (SD) : 18.9 (5.7) CGI-S, mean (SD) : 4.4 (0.5) Nb of previous MDD episodes, mean (SD) : 3.7 (3.4) Duration of most recent MDD episode, mean weeks (SD) : 53.9 (112.5)	MADRS total score from baseline at 8 weeks	-14.96±0.58	-10.77 ± 0.57	P ≤ 0.001
					48.3 %	34.8 %		
					Improvement from baseline (%)			
					Remission (MADRS total score ≤12 at 8-week LOCF endpoint)	37.3 %	23 %	P < 0.001
					BPI average pain rating (mean change from baseline over 8 weeks - overall main effect of treatment) (MMRM method)	-1.66 (0.10)	-1.17 (0.10)	p≤0.001
					Reductions in average pain Score (%)	27.7 %	18.9 %	mean diff. DLX – placebo (95 % CI) : -0.49 (-0.75, -0.22) (p≤0.001)
					Proportion with at least 50% improvement in average pain at 8-week LOCF endpoint	46.3 %	33.6 %	P=0.004
					Proportion with at least 30% improvement in average pain at 8-week LOCF endpoint	56.1 %	46.0 %	P=0.022
Remission of depressive symptoms by pain Improvement among DLX treated patients only (comparison between patients meeting the the 30 % or 50 % BPI response criteria at the 8-week LOCF endpoint had rates of remission	NR	Non Applicable	Higher rates of remission for patients meeting the critria (both p≤0.001)					

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		resistant depression; previous non-response to treatment of MDD or GAD with an adequate course of LDX; required continuous use of analgesics (>step 2 WHO definition) because of chronic pain (>6 months); presence of pain of a known origin; meeting criteria for fibromyalgia as defined by the American College of Rheumatology; treatment with any excluded medications within 7 days prior to visit 2 with the exception of fluoxetine which could not have been taken within 30 days prior to visit 2; and treatment MAOI within 14 days prior to visit 2 or potential need for treatment with an MAOI during the study or within 5 days of discontinuation of study drug.			(MADRS total score ≥ 12 at the 8-week LOCF endpoint and those who did not)			
					Remission rate according to Improvement in BPI	54.5 % vs 15.2 %;	Non applicable	Remission rate in DLX treated patients with had ≥ 30 % improvement in BPI average pain vs those who did not was 54.5 % vs 15.2 %;
					PGI-I	NR	NR	$P \leq 0.01$ (DLX better than placebo)
					SDS global functional impairment score	46.4 % improvement from baseline	31.8 % improvement from baseline	$P < 0.001$
					TEAE*			P-value
					Overall	170 (61.1)	136 (51.1)	0.001
					Nausea	46 (17.6)	22 (8.3)	0.002
					Somnolence	22 (8.4)	9 (3.4)	0.016
					Diarrhea	18 (6.9)	7 (2.6)	0.024
					Insomnia	14 (5.4)	7 (2.6)	0.123
					*Occurred in at least 5 % of DLX-treated patients and at least twice the rate of placebo			

Auteurs, année, pays	Type d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Discontinuation due to AE	5.0 %	3.8 %	P=0.0529
					Serious AE (≥1)	n = 1	n = 3	P = 1.00
					Nb and % of patients with suicide-related outcomes during treatment (C-SSRS)	NR	NR	p=0.293
Conclusion des auteurs : This replication study demonstrated that duloxetine 60 mg QD is safe and efficacious in the treatment of MDD and associated painful physical symptoms. Thus, the data from this study as well as from the studies reported by Gaynor et al. and Brecht et al. in patients with MDD and at least moderate pain at baseline consistently support the efficacy of duloxetine in treatment of depression and painful physical symptoms associated with depression.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 37) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée (exclusion of patients with pain of a known origin were ; no active comparator and "fixed-dose" design (because duloxetine was the only active drug evaluated in this study, the results cannot be generalized to other AD). Pain associated with depression is not clearly defined in psychiatric nomenclature, and for this study was determined via investigator assessment by ruling out pain of a known origin in potential patients. Thus, some of the observed pre-existing pain conditions could potentially have been associated with either pain associated with depression (allowed) or with pain of a known origin (not allowed) or both.								
AE: Adverse effect; BPI : Brief pain inventory; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; C-SSRS : Columbia Suicide Severity Rating Scale; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; LOCF: last observation carried forward; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; MMRM : Mixed method with repeated measures; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SDS : Sheehan disability scale; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial								
Goldstein et al (2002)	ECRA (n=8)	CI : ≥ 18 yrs; MDD (MINI); CGI-S≥4 (moderate) at visit 1 and a clinician-rated HAMD ₁₇ total score of ≥15 at visit 1 and 2. CE : any current primary DSM-IV other than MDD or any anxiety disorder as a primary diagnosis within the year preceding enrollment, with the exception of specific phobias; history of substance abuse or dependence within the past year or a positive urine drug screen; fail to respond to at least 2 adequate courses of AD therapy during the current MDD episode.	DLX (n = 70; Titration : 40mg BID - 60mg BID; 8 wks) <i>NB : forced titration but the clinician was permitted the option of refusing a dose escalation based solely on the safety and tolerability of the current dose</i> Female : 62.9 % Mean age (SD) 42.3 (10.8) HAMD-17 Mean (SD) : 18.4 (4.0) MADRS total Mean (SD) : 22.9 (6.1) CGI-S Mean (SD) : 4.2 (0.6) HAM-A Mean (SD) 14.2 (4.2) ASEX total score, Mean (SD) M : 16.7 (5.2) F : 19.3 (3.6)	PLACEBO (n= 70; 8 wks) Female : 68.6 % Mean age (SD) : 41.4 (13.3) HAMD-17 Mean (SD) : 19.2 (5.0) MADRS total Mean (SD) : 24.9 (6.7) CGI-S Mean (SD) : 4.3 (0.6) HAM-A Mean (SD) 15.4 (4.8) ASEX total score, Mean (SD) M : 16.1 (4.4) F : 17.7 (5.1) FLUOXETINE (internal control) (n= 33; 20mg/d; 8 wks) Female : 42.4 % Mean age (SD) : 39.7 (10.5) HAMD-17 Mean (SD) : 17.9 (4.3) MADRS total Mean (SD) : 22.6 (6.9)	HAMD-17 Least square mean change from baseline to last visit (SD)	-9.73	Placebo -6.61	P=0.009
					HAM-A Least square mean change from baseline to last visit (SD)	-6.87	Placebo -5.05	P=0.077
					MADRS Least square mean change from baseline to last visit (SD)	-12.91	Placebo -9.53	P=0.047
					CGI-S Least square mean change from baseline to last visit (SD)	-1.67	Placebo -1.07	P=0.007
					CGI-I Least square mean change from baseline to last visit (SD)	2.10	Placebo 2.69	P=0.005
					PGI-I Least square mean change from baseline to last visit (SD)	2.27	Placebo 2.92	P=0.006
					ASEX total score Mean change (baseline-endpoint)	Male : 1.00 Female : 0.81	Placebo Male : - 2.22 Female : - 0.78	M : p=0.305 F : p=0.631
					Discontinuation due to AE	10 %	Placebo : 4.3 % Fluoxetine : 3.0 %	P=0.417 (DLX vs placebo)
					Estimated probabilities of remission after 8 wks (LOCF)	56 %	Placebo : 32 %	P=0.022 (DLX vs placebo)
					Response rates	49 %	Placebo : 36 % Fluoxetine : 45 %	P=0.167 (DLX vs placebo);

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
				CGI-S Mean (SD) : 4.1 (0.6) HAM-A Mean (SD) 15.5 (5.8) ASEX total score, Mean (SD) M : 16.1 (4.3) F : 19.7 (3.2)				P=0.393 (Flux vs placebo)
					Remission rate (%)	43 %	Placebo : 27 % Fluoxetine : 30 %	P=0.072 (DLX vs placebo); P=0.815 (Flux vs placebo)
					Common treatment – emergent AE (%) : incidence >10 % for DLX	DLX	Placebo	P-value
					Dry mouth	30	17.1	0.110
					Headache	20	31.4	0.175
					Insomnia	20	7.1	0.046
					Somnolence	18.6	10	0.227
					Sweating	18.6	8.6	0.137
					Asthenia	17.1	4.3	0.026
					Dizziness	15.7	7.1	0.183
					Rhinitis	15.7	17.1	1.00
					Diarrhea	14.3	10	0.606
					Nausea	12.9	12.9	1.00
					Constipation	11.4	5.7	0.366
Anorexia	10	4.3	0.326					
Conclusion des auteurs : These data indicate that duloxetine is efficacious for the treatment of major depressive disorder and is well tolerated and safe								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 8) – Recours à des échelles validées- Double aveugle								
Faiblesses: N petit; Suivi cours (8 weeks; Acute treatment only). Validité externe limitée: severity of MDD required for entry was lower (15 on the HAMD 17-item scale). Acute treatment only. Comparison with placebo only (fluoxetine = active control). No information regarding potential use of comedication that can interfere with study results; no information regarding suicidal nor about previous depressive duration nor duration.								
AE: Adverse effect; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale; LOCF: last observation carried forward; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; MMRM : Mixed method with repeated measures; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine								
Goldstein et al. (2004) USA	ECRA (n=19)	Inclusion : ≥ 18 yrs; MDD (MINI); CGI-S≥4 (moderate) and a clinician-rated HAMD ₁₇ total score of ≥15 upon entry and 1 week later. Exclusion : any current primary DSM-IV other than MDD or any anxiety disorder as a primary diagnosis within the year preceding enrollment, any previous diagnosis of bipolar disorder, psychosis, or schizoaffective disorder; history of substance abuse or dependence within the past year or a positive urine drug screen; fail to respond to at least 2 adequate courses of AD therapy (at least 4-week duration) within the therapeutic dose range during their current MDD episode. NB : Permission to take nonprescription, but not prescription, analgesic Rx . Patients not selected for the presence, type, or severity of pain.	DLX 40mg/d (n=84; 8 wks)	Placebo (n =89 ; 8 wks);	HAMD17 total (Mean Difference (95 % CI))	DLX 40mg -2.43 (-4.66,-0.19)	Placebo NR	DLX 40 mg vs placebo : p=0.034;
			Female : 56 %	Female : 64 %		DLX 80mg -3.62 (-5.86, -1.38)	Paroxetine -1.23 (-3.48, 1.04)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.002
			Age mean (SD) 41 yrs (10)	Age mean (SD) 40 yrs (13)	MADRS total	-1.94 (-5.11, 1.22)	NR	DLX 40 mg vs placebo : p=0.227;
			HAMD17 total 18.74 (5.97)	HAMD17 total 17.20 (5.08)		-3.30 (-6.47, -0.13)	-1.58 (-4.77, 1.61)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.042
			MADRS total 24.48 (8.20)	MADRS total 22.72 (7.96)	HAMA total	-1.12 (-3, 0.75)	NR	DLX 40 mg vs placebo : p=0.238;
			CGI-S 4.19 (0.79)	CGI-S 4.11 (0.73)		-2.24 (-4.14, -0.36)	-0.90 (-2.8, 0.99)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.02
			HAMA 15.24 (5.87)	HAMA 14.47 (5.30)	CGI-S	-0.26 (-0.68, 0.17)	NR	DLX 40 mg vs placebo : p=0.242;
			VAS overall pain severity, median (Q1, Q3) 17.5 (7.46)	VAS overall pain severity, median (Q1, Q3) 15.0 (3.40)		-0.32 (-0.74, 0.12)	-0.15 (-0.58, 0.29)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.153
			VAS time in pain while awake 23.0 (6.581)	VAS time in pain while awake 16.0 (3.41)	PGI-I	-0.13 (-0.54, 0.27)	NR	DLX 40 mg vs placebo : p=0.522;
			DLX 80 mg/d (n=91; 8 wks)	Paroxetine (n=87; 20mg/d)		-0.35 (-0.76, 0.06)	-0.07 (-0.48, 0.34)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.093
			Female : 62 %;	Female : 64 %;	QLDS	-1.03 (-3.94, 1.87)	NR	DLX 40 mg vs placebo : p=0.483;
			Age mean (SD) 41 yrs (12)	Age mean (SD) 40 yrs (11)				
			HAMD17 total 17.86 (4.66)	HAMD17 total 17.83 (5.19)				

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			MADRS total 22.23 (6.48)	MADRS total 23.29 (7.72)		-2.89 (-5.79, 0)	-1.98 (-4.86, 0.9)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.050
			CGI-S 4.09 (0.51)	CGI-S 4.06 (0.65)	Overall pain severity median change (first quartile; third quartile)	-4 (-18 ; 3)	0 (-13 ; 8)	DLX 40 mg vs placebo : p=0.172;
			HAMA 14.70 (4.83)	HAMA 14.70 (6.00)		-7.5 (-25 ; 1)	-3 (-17 ; 1)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.005
			VAS overall pain severity, median (Q1, Q3) 18.0 (6.38)	VAS overall pain severity, median (Q1, Q3) 15.0 (4.35)	Headache	0 (-10 ; 3)	0 (-12; 6)	DLX 40 mg vs placebo : p=0.878;
			VAS time in pain while awake 20.0 (7.50)	VAS time in pain while awake 15.0 (3.55)		-3.5 (-19; 3)	-0.5 (-14; 3)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.217
					Back pain	-2 (-15 ; 0)	0 (-10; 8)	DLX 40 mg vs placebo : p=0.111;
						-1 (-18; 1)	-2 (-14; 1)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.075
					Interference with daily activities	-1 (-12 ; 2)	0 (-6; 5)	DLX 40 mg vs placebo : p=0.205;
						-1 (-16; 2)	-1 (-9; 0)	DLX 80 mg vs placebo : p=0.105
					Shoulder pain median change (first quartile; third quartile)	-0.5 (-7 ; 1)	0 (-4 ; 2)	DLX 40 mg vs placebo : p=0.340;
						-1 (-15 ; 0)	0 (-7 ; 2)	DLX 80 mg vs parox. : p=0.024
					Time in pain while awake median change (first quartile; third quartile)	-5 (-22 ; 0)	0 (-18, 5)	DLX 40 mg vs placebo : p=0.083;
						-8 (-20 ; 1)	-1 (-18; 3)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
								DLX 80 mg vs placebo : p=0.028
					TEAE NB : AE with an incidence of ≥5 % for DLX 80 mg/d and statistically significant	DLX 40mg	Placebo	*p≤0.05 (vs placebo)
					Nausea	19 (22.1)*	2 (2.2)	
					Insomnia	15 (17.4)*	5 (5.6)	
					Dizziness	4 (4.7)	5 (5.6)	
					Dry mouth	9 (10.5)	3 (3.4)	
					Sweating	8 (9.3)*	0 (0.0)	
					Anorexia	4 (4.7)	1 (1.1)	
					Somnolence	15 (17.4)*	2 (2.2)	
					Constipation	7 (8.1)	3 (3.4)	
					Rhinitis	7 (8.1)	15 (16.9)	
						DLX 80mg	Paroxetine	
						23 (25.3)*	14 (16.1)*	
						18 (19.8)*	7 (8.0)	
						15 (16.5)*	9 (10.3)	
						14 (15.4)*	7 (8.0)	
						11 (12.1)*	6 (6.9)*	
						10 (11.0)*	3 (3.4)	
						10 (11.0)*	7 (8.0)	
						8 (8.8)	12 (13.8)*	
						5 (5.5)*	7 (8.0)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Discontinuation due to AE	10/31 (32 %)	8/37 (22 %)	NS
						14/38 (37 %)	8/38 (21 %)	
					Discontinuation-emergent adverse events (Sevrage)	DLX 40mg NR	Placebo NR	Dizziness, nausea, and paresthesia significantly more frequent for DLX 80mg group compared to placebo. No diff between DLX40 and placebo. Paresthesia more frequent for DLX 80 mg compared to paroxetine (p = 0.027)
						DLX 80mg NR	Paroxetine NR	
Conclusion des auteurs : Duloxetine therapy was efficacious for emotional and physical symptoms of depression, with a selective serotonin reuptake inhibitor-like profile of side effects <i>For the primary efficacy measure, the duloxetine 80 mg/d group was superior to paroxetine 20 mg/d at the last visit. As noted, however, the primary goal of the protocol was not to compare among active treatments, and as such, any conclusions must be considered tentative.</i>								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 19) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks). Validité externe limitée: selection of patients with limited to no comorbid medical conditions and few concomitant medications; severity of MDD required for entry was lower (15 on the HAMD 17-item scale) than in many other published studies (usually 18 to 20). Many secondary analyses, especially those conducted on safety measures, most likely underpowered. Fixed dose design. Acute treatment only. Paroxetine did not separate from placebo at the end of the study. Comparison with placebo only.								
AE: Adverse effect; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder								
Katona et al. 2012 seven countries (Canada, Finland, France, Germany, Sweden, Ukraine and the USA) DLX = Référence active	ECRA (n=81)	Inclusion : ≥ 65 yrs; MDD (DSM IV-TR) with current major depressive episode (MDE) at ≥ 4-weeks' duration and with ≥ one previous MDE before the age of 60 yrs; MADRS ≥ 26 at screening and baseline visits. Exclusion : Mini-Mental State Examination (MMSE) <24 at screening; any current psychiatric disorder other than MDD current or past history of a manic or hypomanic episode, schizophrenia or any other psychotic disorder, mental retardation, organic mental disorders or mental disorders due to a general medical condition, any substance abuse disorder within the previous 6 months, the presence or history of a clinically significant neurological disorder, any neurodegenerative disorder, or any Axis II disorder that might compromise their participation in the	Lu AA21004 (n=156; 5mg/d; 8 wks)	Placebo (n=145; 8 wks) Female : 62.1 % Mean age±SD : 70.3±4.4 Length of current MDE±SD (weeks) 33±38 MADRS total score±SD : 30.3±3.2 HAM-D24±SD : 29.4±5.1 HAM-D17±SD : 22.7±3.9; HAM-A total score±SD : 19.5±5.7 CGI-S±SD : 4.7±0.7	HAM-D24 Change from baseline total score at week 8 (mean±SE scores)	NA	Placebo : – 10.3 ± 0.8	Diff entre placebo et DLX : - 5.5±1.0 p-value : < 0.0001
							DLX : – 15.8±0.7	
					MADRS Mean change from baseline at wk 8, difference from placebo	NA	– 6.83	Différence entre placebo et DLX: p-value : < 0.0001
					HAM-A Mean change from baseline at wk 8, difference from placebo	NA	– 3.54	
					CGI-S Mean change from baseline at wk 8, difference from placebo	NA	– 1.02	
					CGI-I Mean change from baseline at wk 8, difference from placebo	NA	– 0.84	
				DLX (n=151; 60mg/d; 8 wks) Female : 66.2 % Mean age±SD : 70.9±5.5 Length of current MDE±SD (weeks) : 34±46 MADRS total score±SD : 30.4±3.1;	Response (50 % decrease from baseline in total score); i) HAM-D24 ii) MADRS iii) CGI-I ≤ 2	NA	Placebo : i) 51 (35.2 %) ii) 52 (35.9 %) iii) 55 (38.0 %); DLX : i) 93 (63.3 %) ii) 104 (70.7 %) iii) 106 (72.1 %)	p-value : < 0.0001 (pour i, ii et iii)
	Remission : i) HAM-D ₁₇ ≤ 7 ii) MADRS ≤ 10 iii) CGI-I ≤ 2	NA	Placebo : i) 28 (19.3 %) ii) 30 (20.7 %) iii) 28 (19.3 %);	p-value : < 0.0001 (pour i et iii);				

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		study. Additional reasons for exclusion, relating to suicidality, treatment resistance, and receipt of formal psychological treatment; elevated intraocular pressure or at risk for acute narrow angle glaucoma, known hypersensitivity to DLX, a chronic liver disease, a clinically significant unstable illness myocardial infarction within the previous 6 months, a thyroid-stimulating hormone value outside the reference range at screening, history of cancer in remission for less than 5 years, or clinically significant abnormal vital signs as determined by the investigator. Patients taking certain Rx or treatments before baseline or during the study period		HAM-D24±SD : 28.5±4.9; HAM-D17±SD : 22.3±3.9; HAM-A total score±SD : 19.2±6.5; CGI-S±SD : 4.7±0.8			DLX : i) 51 (34.7 %) ii) 69 (46.9 %) iii) 60 (40.8 %)	p-value : < 0.01 (pour ii)
					Withdrawal due to AE (in the 8 wk treatment period)	6 %	Placebo : 3 % DLX : 10 %	p-value=0.016
					Patients with ≥ 1 AE	62 %	Placebo : 61 %; DLX : 78 %	NR
					Serious AE	N=1	Placebo : n= 4; DLX : n=1	NR
					AE with an incidence of ≥ 5 % in the 8-wk treatment period		Placebo	*P < 0.05; **P < 0.01; ***P < 0.001 vs. placebo.
					Nausea	34 (21.8)** 18 (11.5)	12 (8.3) 25 (17.2)	
					Headache	14 (9.0)	10 (6.9)	
					Dizziness	11 (7.1)	5 (3.4)	
					Fatigue	10 (6.4)	6 (4.1)	
					Constipation	10 (6.4)	7 (4.8)	
					Dry mouth	8 (5.1)	10 (6.9)	
					Diarrhoea	7 (4.5)	2 (1.4)	
					Decreased appetite	6 (3.8)	4 (2.8)	
					Hyperhidrosis	4 (2.6)	3 (2.1)	
					Somnolence	—	—	
					Ejaculation delayed	—	—	
					Erectile dysfunction	—	—	
							DLX	
							50 (33.1)*** 18 (11.9) 14 (9.1) 16 (10.6)* 21 (13.9)**	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
							33 (21.9)*** 14 (9.3) 8 (5.3) 16 (10.6)* 16 (10.6)** 3 (5.9) 3 (5.9)	
Conclusion des auteurs : In conclusion, Lu AA21004 was efficacious and well tolerated in the treatment of elderly patients with recurrent major depressive disorder Forces ECRA multicentrique (n de sites = 81) – Recours à des échelles validées – analyse en mITT – étude chez les personnes âgées Double aveugle Faiblesses Suivi cours (8 weeks). No active comparator (dlx = only control positif). “Fixed-dose” design. Cognitive assessments were exploratory, limited to two tests, and were only measured at baseline and at the end of the study. Validité externe limitée (exclusion of patients with comorbid psychiatric disorders, first-episode patients and patients with clinically significant unstable medical illnesses). AE: Adverse effect; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error.								

TEAEs with an incidence of $\geq 5\%$ in any group during the 8-week treatment period: Calculation by INESSS of the p-value between DLX and LU AA21004	
	Lu AA21004
	n= 156
	p-value
Patients with TEAEs	0.0024
Nausea	0.03
Headache	0.91
Dizziness	0.96
Fatigue	0.3
Constipation	0.03
Dry mouth	0.0001
Diarrhoea	0.15
Decrease appetite	0.02
Hiperhidrosis	0.03
Somnolence	0.005

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: post hoc analyses from a recurrence prevention study								
Kelin et al. 2010 5 pays européens + USA	ECRA (n=43)	Inclusion : ≥18 yrs; recurrent MDD (DSM-IV-MINI); HAMD17 score > 18 and CGI-S score ≥ 4 at screening visit and the beginning of the acute phase; having ≥ 3 episodes of depression (including the presenting episode) within the past 5 yrs. Be in remission between these 3 episodes of depression, be stable and off AD Rx for at least 2 months prior to the onset of the presenting episode. Exclusion : current and primary Axis I disorder other than MDD, including but not limited to dysthymia; previous diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorders; and any anxiety disorder as a primary diagnosis within the past year; prior treatment history with duloxetine and judged to be at serious suicide risk, or had a serious medical illness likely to require hospitalisation and / or the use of excluded Rx;	DLX (n=64; 60mg; 52wks) NB : Maintenance phase Female : 62.5 %; Age (y)* : 43.8 (13.7); Age at 1st episode (y): 32.6 (12.8); Duration of current episode (months)* : 3.8 (3.9); Nb of previous episodes : 4.4 (2.5); Duration of last episode (months) : 5.8 (5.3); Time interval between episodes (months) : 8.3 (7.7); HAMD17 total score : 3.4 (2.2); CGI-S : 1.3 (0.5) VAS overall pain : 11.8 (12.9). *Diff stat sign	Placebo (n=60; 52wks) Female : 70.0 % ; Age (y) : 49.0 (12.9) Age at 1st episode (y) : 33.2 (15.1) Duration of current episode (months): 2.6 (1.8); Nb of previous episodes : 4.3 (1.8) Duration of last episode (months) : 5.4 (3.9) : Time interval between episodes (months) : 7.8 (6.3); HAMD17 total score : 3.4 (2.3) CGI-S : 1.2 (0.4); VAS overall pain : 11.7 (18.4)	Time to depressive recurrence	NR	NR	p = 0.001 <i>Longer time to depressive recurrence for DLX group</i>
					Recurrence rate at anytime	12.5 %	31.7 %	p = 0.004
					Time to worsening of depressive symptoms	NR	NR	p = 0.099 <i>Numerically but not statistically significantly longer for DLX-treated patients.</i>
					Rate of loss of response at any time	25.0 %	41.7 %	p = 0.022
					HAMD ₁₇ total (LS Mean change (SE))	1.3 (0.8)	4.3 (0.8)	p = 0.009
					HAMD17 subscales (LS Mean change (SE))			p-value
					Anxiety/somatisation	0.5 (0.3)	1.6 (0.4)	0.028
					Core factor	0.8 (0.3)	1.7 (0.3)	0.052
					Maier	1.0 (0.4)	2.1 (0.4)	0.061
					Retardation	0.6 (0.3)	1.4 (0.3)	0.050
					Sleep	0.0 (0.2)	0.9 (0.2)	≤ 0.001
					Depressed mood (#1)	0.4 (0.1)	0.8 (0.2)	0.037
					CGI-S (LS Mean change (SE))	0.3 (0.2)	0.8 (0.2)	P = 0.007

		pregnant or breastfeeding women.			VAS overall pain (LS Mean change (SE))	5.8 (2.3)	3.3 (2.5)	P = 0.461
					SDS global functioning (LS Mean change (SE))	1.1 (1.0)	1.2 (1.1)	P = 0.968
					Serious AE	N = 3	N = 1	P = 0.620
					Discontinuation due to AE	7.8 %	3.3 %	P = 0.441
					AE occurring at a rate ≥ 5 % in either group			p-value
					≥ 1 Event	42 (65.6)	38 (63.3)	0.852
					Headache	9 (14.1)	4 (6.7)	0.244
					Nasopharyngitis	5 (7.8)	8 (13.3)	0.386
					Influenza	3 (4.7)	6 (10.0)	0.313
					Dizziness	2 (3.1)	5 (8.3)	0.262
					Back pain	5 (7.8)	4 (6.7)	1.000
					Nausea	4 (6.3)	4 (6.7)	1.000
					Insomnia	3 (4.7)	3 (5.0)	1.000
					Anxiety	0 (0.0)	4 (6.7)	0.052
Conclusion des auteurs : Treatment with duloxetine 60 mg/day was associated with a longer time to depressive recurrence and a significantly lower recurrence rate compared with placebo. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 43) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle – long suivi (52 semaines) – évaluation de la récidence Faiblesses Post hoc analyses not powered to study only patients taking duloxetine 60 mg/day (although the primary outcome measure statistically significant) ; external validity (not generalise to patients with comorbid psychiatric disorders or to those having any of the criteria that would have excluded them from the primary study; nearly all patients were Caucasian); statistically significant difference between treatments groups at baseline for age and for duration of current episode. No active comparator. “Fixed-dose” design. AE: Adverse effect; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SDS: Sheehan disability scale; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS: visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention (Escitalopram)	Résultats Comparateur (DLX)	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Double-Blind Comparison of Escitalopram and Duloxetine in the Acute Treatment of Major Depressive Disorder									
Khan et al. 2007 USA	ECRA (n=12)	CI : ≥18y; MDD (DSM-IV); current depressive episode ≥ 12 wks' duration; MADRS ≥26 and CGI –S ≥ 4 both at the screening and baseline visits; MADRS total score at baseline also required to be within 25 % of the score at the screening visit; normal or clinically insignificant findings on physical examination laboratory tests and 12-lead ECG at the screening visit. CE : Principal diagnosis meeting DSM-IV criteria for any Axis I disorder other than MDD, or met criteria for bipolar disorder, schizophrenia or any psychotic disorder, obsessive-compulsive disorder, mental retardation or any pervasive developmental disorder or cognitive disorder; recent history or current diagnosis of drug or alcohol dependence (or who tested positive for alcohol, illicit drugs or any other prohibited medication on a urine drug screen), current suicidal ideation (defined as a score of 5 or 6 on item 10 of the MADRS)	Escitalopram (n=137; 10-20mg/d; 8 wks) <i>NB : a fixed dose of 10 mg/day for the first 4 weeks of the study, after which the dose could be increased to 20 mg/day if, in the investigator's judgment, clinical response was insufficient.</i> Age (y) (mean ± SD)] : 41.8 ± 12.7; Female : 59.1 %; Baseline MADRS score (mean ± SEM) : 31.0 ± 0.32; Baseline CGI-S score (mean ± SEM) : 4.5 ± 0.05	DLX (n=133; 60mg/d; 8wks) Age (y) (mean ± SD) : 43.0 ± 13.4; Female : 63.9 %; Baseline MADRS score (mean ± SEM) : 31.6 ± 0.34; Baseline CGI-S score (mean ± SEM) : 4.5 ± 0.05	LOCF analysis				
					MADRS	–18.0 ± 9.4*	–15.9 ± 10.3	*p-value < 0.05	
					HAMD24	–14.5 ± 8.8	–12.7 ± 9.5		
					HAMD17	–11.1 ± 6.9*	–9.6 ± 7.6		
					HAMD item 1 Depressed mood	–1.68 ± 1.0	–1.48 ± 1.2		
					HAMD subscales				*p-value < 0.05
					Melancholia	–6.57 ± 4.1	–5.70 ± 4.1		
					Psychomotor retardation	–4.25 ± 2.8	–3.70 ± 2.8		
					Cognitive disturbance	–2.25 ± 1.9	–2.10 ± 2.2		
					Sleep disturbance	–1.71 ± 1.8*	–1.41 ± 2.1		
					CGI-I (mean score at endpoint)	2.1 ± 1.0	2.3 ± 1.2		
					CGI-S	–2.0 ± 1.2	–1.7 ± 1.4		
					HAMA	–7.5 ± 6.0	–7.6 ± 6.4		
					QoL	12.2 ± 11.3	10.6 ± 11.9		
					OC analysis				NS
					MADRS	–19.2 ± 8.6	–19.3 ± 9.1		
					HAMD24	–15.6 ± 8.3	–15.5 ± 8.8		
					HAMD17	–12.0 ± 6.3	–11.8 ± 6.9		
					HAMD item 1 Depressed mood	–1.80 ± 1.0	–1.78 ± 1.1		

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention (Escitalopram)	Résultats Comparateur (DLX)	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		or suicide attempt within the past year, history of any psychotic disorder or psychotic features, or any personality disorder of sufficient severity to interfere with participation in the study; history of seizure disorder or any condition that predispose to risk of seizure, any history of narrow angle glaucoma, a history of inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome, or a current diagnosis or history of any clinically significant medical illness not stable for at least the past year; breastfeeding or pregnant women			HAMD subscales			
					Melancholia	-7.15 ± 3.8	-6.84 ± 3.9	NS
					Psychomotor retardation	-4.64 ± 2.6	-4.45 ± 2.6	
					Cognitive disturbance	-2.33 ± 1.8	-2.52 ± 2.2	
					Sleep disturbance	-1.85 ± 1.7	-1.74 ± 2.1	
					CGI-I (mean score at endpoint)	1.9 ± 0.9	1.9 ± 1.0	NS
					CGI-S	-2.2 ± 1.2	-2.2 ± 1.2	
					HAMA	-7.9 ± 6.1	-9.0 ± 5.6	
					QoL	13.8 ± 11.2	12.6 ± 11.7	
					Response (≥50 % improvement from baseline MADRS total score)	LOCF : 68 %; OC : 75 %	LOCF : 50 %; OC : 68 %	P < 0.05 (LOCF) P non sign for OC analysis
					Response (≥50 % improvement from baseline HAMD₂₄ total score)	LOCF : 61 %; OC : 66 %	LOCF : 52 %; OC : 64 %	P non sign
					Response CGI-I ≤2	LOCF : 72 %; OC : 81 %	LOCF : 60 %; OC : 78 %	P < 0.05 (LOCF) P non sign for OC analysis
					Remission (MADRS total score ≤10)	LOCF : 44 %; OC : 49 %	LOCF : 38 %; OC : 50 %	P non sign
					Remission (HAMD17 ≤7)	LOCF : 41 %; OC : 46 %	LOCF : 35 %; OC : 45 %	P non sign
					Discontinuation due to AE	2 %	13 %	P < 0.05

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention (Escitalopram)	Résultats Comparateur (DLX)	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Treatment-emergent AE occurring in ≥10 % of patients Nausea Insomnia Headache Ejaculation disorder Somnolence Dry mouth	15 9 12 9 12 9	23 20* 15 15 8 11	*p<0.05

Conclusion des auteurs :

These findings suggest that escitalopram is better tolerated and at least as effective as the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor duloxetine in the treatment of major depressive disorder

Forces

ECRA multicentrique (n de sites = 12) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT pour certaines issues - Double aveugle

Faiblesses

Suivi cours (8 weeks); Analyses LOCF sign mais non celles avec MMRM et OC- doses graduelle pour l'escitalopram mais pas pour la DLX (les patients ne sont donc pas traités de la même manière- perte au suivi différentielle surtout à cause des effets désirables dans le grpe DLX, risque de biais de sélection) – Pas de groupe placebo (not possible to determine whether the extent of improvement produced by either escitalopram or duloxetine would have been stat. superior to placebo). Authors unable to calculate the potential effect size of the therapeutic response for placebo compared with escitalopram and duloxetine. Limited external validity because of exclusion criteria.

AE: Adverse effect; CGI-I: Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HAMA: Hamilton Anxiety Rating scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; HAMA: Hamilton Anxiety Rating Scale; LOCF: Last observation carry forward; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; OC: Observed case; QoL: Quality of life; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS: visual analogue scale

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés UNIQUEMENT POUR LE GROUPE SÈVÈREMENT DÉPRIMÉ		
						Résultats Intervention (Escitalopram)	Résultats Comparateur (DLX)	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a pooled analysis of two trials								
Lam et al. 2008 International	2 ECRA poolés NB : 8-wk trial + 24-wk trial	CI : 18-80 y; MMD episode (DSM-IV); MADRS total score ≥ 26 and CGI-Score ≥4. CE : Evidence of active suicidal ideation (a score ≥ 5 on item 10 of the MADRS), a recent suicide attempt or any DSM for Mental Disorders-IV axis I disorder other than major depression.	Escitalopram (10-20mg) Severely depressed patients : n=176 (62.9 %) NB : Severely depressed patients = Baseline MADRS ≥30	DLX (60 mg/d) Severely depressed patients : n=195 (68.7 %)	MADRS total score	NR	NR	Mean treatment difference at week 8 of 3.7 points in favour of escitalopram (P<0.01) (LOCF)
					Change from baseline in MADRS single item scores	NR	NR	Escitalopram statistically significantly superior to DLX on all items.
					Response rate (week 8)	68.8 %***	49.7 %	***P <0.001
					Remission (week 8)			*P < 0.01
					-MADRS total score ≤ 12	51.7 %**	37.4 %	
					MADRS Total score ≤ 10	47.2 %**	33.3 %	
					NNT based on response rate	NA	NA	NNT =6
					NNT for remission	NA	NA	NNT = 7 (MADRS ≤ 12) ; NNT = 8 (MADRS ≤ 10)
Withdrawal due to AE	5. 7%	12.3 %	p<0.05 NB : NNH for DLX compared with escital. of 15					

Conclusion des auteurs :

This pooled analysis shows that over an 8-week treatment period, escitalopram (10–20 mg/day) is superior in both effectiveness and tolerability compared with duloxetine (60 mg/day).

Forces

2 ECRA multicentriques – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle

Faiblesses

Suivi cours (8 weeks); voir faiblesses des 2 études poolées (Khan et al.2007 et Wade et al. 2007). No placebo. Fixed dosage for DLX but not for escitalopram. Validité externe limitée.

AE: Adverse effect; DLX: Duloxetine; HDRS: Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; NA: Non applicable; NNT: Number needed to treat; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS: visual analogue scale

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95%; valeur p)
Once-daily duloxetine 60 mg in the treatment of major depressive disorder: Multicenter, double-blind, randomized, paroxetine-controlled, non-inferiority trial in China, Korea, Taiwan and Brazil								
Lee et al. 2007 Asie + Brésil	ECRA (n=20)	Inclusion : ≥ 18 y ; non-psychotic MDD (DSM-IV); single episode or recurrent. Moderate baseline severity of symptoms : HAMD17 ≥ 15 and CGI-S ≥ 4; Exclusion : current DSM-IV diagnosis other thanMDD, previous psychotic disorder diagnosis, dysthymic disorder within the past 2 years, anxiety disorder as a primary diagnosis within the past year, axis II disorder that would interfere with protocol compliance, history of substance abuse, lack of response of the current episode to 2 or more adequate courses	DLX (n=238; 60mg; 8 wks)	Paroxetine (n=240; 20mg; 8 wks); Age (y): 38.0 ± 15.27	Test de non-inferiorité	<i>The upper bound of the one-sided 97.5 % confidence interval of the adjusted mean difference in HAMD17 baseline to LOCF end-point change from the ancova model was 0.71 (less than the prespecified noninferiority limit of 2.2, P < 0.001)</i>		
			Age (y) : 39.0 ± 13.95;	Age (y): 38.0 ± 15.27				
			Female: 65.5 %;	Female: 73.8 %;	HAMD17 total (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits)	11.73 ± 0.296	11.94 ± 0.283	0.578
			Weight (kg) : 60.2 ± 9.99;	Weight (kg) : 58.3 ± 10.85;				
			East Asian : 90.8 %	East Asian : 91.3%	HAMD17 subscales (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits))			
			Caucasian : 7.1 %;	Caucasian : 4.6 %;				
			Age at first episode (y) 35.7 ± 13.40;	Age at first episode (y) 34.5 ± 15.27;	Anxiety/Somatization	4.35 ± 0.118	4.46 ± 0.112	0.460
			No. previous episodes : 2.0 ± 1.30;	No. previous episodes : 2.4 ± 2.25;	Retardation	3.70 ± 0.109	3.81 ± 0.104	0.439
			Duration of current episode (weeks) : 36.9 ± 50.12;	Duration of current episode (weeks) : 34.0 ± 63.14;	Sleep	2.05 ± 0.082	2.01 ± 0.078	0.703
			HAMD17 total : 21.1 ± 4.12;	HAMD17 total : 21.2 ± 4.04;	Core	3.87 ± 0.127	4.03 ± 0.121	0.326
			CGI-S : 4.4 ± 0.61 ;	CGI-S : 4.5 ± 0.65;	Maier	5.16 ± 0.153	5.34 ± 0.146	0.338
VAS pain overall : 34.7 ± 27.92;	VAS pain overall : 33.6 ± 26.79;	HAMA (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits)	11.17 ± 0.294	11.25 ± 0.280	0.837			
		CGI-S (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits)	2.89 ± 0.51	2.95 ± 0.49	0.406			
		PGI-I (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits)	2.75 ± 0.058	2.80 ± 0.055	0.526			

		of AD therapy, history of a lack of response to an adequate trial of paroxetine for the treatment of depression, judged to be at serious suicidal risk, serious medical illness, history of hepatic dysfunction, current jaundice, or positive hepatitis B surface antigen (Dane particle; HBsAg) or positive hepatitis C surface antibody (HCAb), alanine aminotransaminase level $\geq$ 2-fold the upper limit of normal, electroconvulsive therapy within the past year, psychotherapy, started light therapy or phototherapy within 6 weeks of study entry, taking any excluded medications or abnormal thyroid-stimulating hormone concentrations.			SSI average (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits)	1.84 $\pm$ 0.030	1.87 $\pm$ 0.028	0.533
					Overall pain (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits)	23.31 $\pm$ 1.345	25.68 $\pm$ 1.284	0.160
					Back pain (VAS pain subscale) (adjusted means from MMRM analysis pooled across all visits) NB: Results from a baseline to LOCF end-point change in this variable obtained from ancova analysis: the adjusted mean difference in VAS Back Pain did not reach statistical significance (-2.11, P = 0.290)	17.14 $\pm$ 1.274	20.33 $\pm$ 1.217	0.048
					VAS - Headache	21.29 $\pm$ 1.299	21.30 $\pm$ 1.240	0.995
					VAS - Shoulder pain	18.72 $\pm$ 1.226	20.22 $\pm$ 1.170	0.332
					VAS - Interference with daily activities	24.84 $\pm$ 1.401	24.61 $\pm$ 1.339	0.896
					VAS – Time in pain while awake	25.64 $\pm$ 1.428	26.01 $\pm$ 1.366	0.837
					Response rate	60.5 %	65.4 %	P=0.296
					Remission rate	49.2 %	50.4 %	P=0.855
					Discontinuation due to AE	8.4 %	7.1 %	P=0.612
					Treatment-emergent AE	78.1 %	70.3 %	P=0.06

					TEAE with frequency ≥ 5 % in the DLX grp			
					Nausea	88 (37.1)	59 (24.7)	0.004
					Dizziness	50 (21.1)	44 (18.4)	0.491
					Dry mouth	41 (17.3)	29 (12.1)	0.122
					Constipation	35 (14.8)	27 (11.3)	0.278
					Headache	27 (11.4)	29 (12.1)	0.887
					Somnolence	27 (11.4)	27 (11.3)	1.000
					Palpitations	22 (9.3)	10 (4.2)	0.029
					Anorexia	21 (8.9)	17 (7.1)	0.504
					Vomiting	19 (8.0)	14 (5.9)	0.373
					Decreased appetite	18 (7.6)	19 (7.9)	1.000
					Vision blurred	16 (6.8)	16 (6.7)	1.000
					Asthenia	13 (5.5)	9 (3.8)	0.392
					Fatigue	12 (5.1)	14 (5.9)	0.841
					Hyperhidrosis	12 (5.1)	11 (4.6)	0.834
Conclusion des auteurs : The present study verifies the utility of duloxetine as an efficacious and safe treatment for both emotional and physical symptoms of MDD in this predominantly Asian patient sample Forces ECRA multicentrique (n de sites = 20) – Recours à des échelles validées – analyse PP (This approach is favored over the ITT approach for testing non-inferiority because, in this situation, it is more conservative and leads to more robust conclusions) - Double aveugle Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée – study with fixed-dose design, conducted under rigid protocol conditions with strict patient eligibility criteria (reduce the degree to which the results can be generalized to usual clinical practice and typical patients who would often not meet eligibility criteria such as lack of comorbidities and concomitant medication use). Lack of placebo group which limits the conclusions that can be drawn from this trial regarding efficacy in depression and effect size. Sample size calculation based only on the primary objective of non-inferiority in the per-protocol population of patients. While secondary analyses of efficacy and safety have been presented, such head-to-head comparisons should be considered with caution because these are not powered appropriately for such superiority comparisons. AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; MMRM : Mixed method with repeated measures; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I : Patient global impression – improvement; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error; SSI : Somatic Symptom Inventory; VAS: visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder.								
Mahable-shwarkar et al. 2013 USA NB : dulox = active reference	ECRA (n=47)	Inclusion : 18-75y; MDD episode of at least 3 months' duration (DSM IV-TR); MADRS total score ≥ 22 ; no other concurrent psychiatric disorders at screening and baseline. Exclusion : history of psychosis, recent history of substance abuse, or clinically significant neurological disorder; use of prohibited Rx during the study period; at significant risk of suicide according to investigator's opinion, scored ≥ 5 on item 10 (suicidal thoughts) on the MADRS, suicide attempt in the preceding 6 months; depressive symptoms	Vortioxetine (n=153; 2.5mg; 8 wks) Vortioxetine (n=153; 5mg; 8 wks)	Placebo (n=153; 8 wks); Female : 60.8 %; Mean age, y (SD) : 42.6 (13.8) Mean BMI, kg/m2 (SD)*: 29.6 (7.3) Mean baseline HAM-D24 total score (SD): 29.5 (6.1); Mean baseline MADRS total score (SD): 30.0 (4.4); Mean baseline HAM-A score (SD): 18.8 (5.5); Mean baseline CGI-I score (SD): 4.5 (0.62;) Median duration of current major depressive episode, wks: 28.0; Prior pharmacotherapy for MDD, n (%): 83 (55.0)	HAM-D24 total score LS mean change from baseline (SE)	NA	Placebo : -10.50 (0.76) DLX : -13.47 (0.75)	P=0.005
					HAM-D₂₄ responder rate (≥50 % decrease from baseline total score) i) Nb (%) ii) OR (vs placebo)	NA	i) Placebo : 48 (32.2) i) DLX : 76 (51.0) ii) 2.179	P=0.001
					CGI-I score LS mean change from baseline (SE)	NA	Placebo : 2.79 (0.1) DLX : 2.39 (0.1)	P=0.003
					HAM-D24 total score in participants with baseline HAM-A ≥ 20 i) n ii) LS mean change from baseline (SE)	NA	Placebo : i) 85 ii)-10.46 (0.99) DLX : i) 100 ii) -13.50 (0.93)	P=0.019
					SDS total score i) n ii) LS mean change from baseline (SE)	NA	Placebo : i) 130 ii)-6.83 (0.64) DLX : i) 114 ii) -8.91 (0.67)	P=0.021
					MADRS remission (MADRS total score <10)	NA	Placebo : 27.7 % DLX : 46.4 %	NR

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés																																																														
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)																																																												
		resistant to 2 adequate AD treatment ≥ 6 wks'duration each, electroconvulsive therapy in the preceding 6 months.		DLX (n=152; 60mg; 8 wks) Female : 59.9 %; Mean age, y (SD) : 42.7 (14.4) Mean BMI, kg/m2 (SD)*: 30.1 (6.8) Mean baseline HAM-D24 total score (SD): 28.7 (5.1); Mean baseline MADRS total score (SD): 29.4 (4.3); Mean baseline HAM-A score (SD): 17.4 (5.5); Mean baseline CGI-I score (SD): 4.5 (0.67) Median duration of current major depressive episode, wks: 26.0; Prior pharmacotherapy for MDD, n (%): 83 (55.3) NB : <i>Treatment groups were similar except for a significant difference in baseline body mass index (p = 0.035).</i>	TEAE occurring in ≥ 5 % of participants in any treatment group. <table><tr><td>Any</td></tr><tr><td>Fatigue</td></tr><tr><td>Nausea</td></tr><tr><td>Dry mouth</td></tr><tr><td>Diarrhea</td></tr><tr><td>Constipation</td></tr><tr><td>Decreased appetite</td></tr><tr><td>Headache</td></tr><tr><td>Dizziness</td></tr><tr><td>Somnolence</td></tr><tr><td>Insomnia</td></tr><tr><td>Hyperhidrosis</td></tr></table>	Any	Fatigue	Nausea	Dry mouth	Diarrhea	Constipation	Decreased appetite	Headache	Dizziness	Somnolence	Insomnia	Hyperhidrosis	Vortioxetine 2.5mg <table><tr><td>96 (64.4)</td></tr><tr><td>3 (2.0)</td></tr><tr><td>24 (16.1)</td></tr><tr><td>16 (10.7)</td></tr><tr><td>7 (4.7)</td></tr><tr><td>6 (4.0)</td></tr><tr><td>1 (0.7)</td></tr><tr><td>20 (13.4)</td></tr><tr><td>10 (6.7)</td></tr><tr><td>3 (2.0)</td></tr><tr><td>6 (4.0)</td></tr><tr><td>4 (2.7)</td></tr></table> Vortioxetine 5 mg <table><tr><td>108 (70.6)</td></tr><tr><td>3 (2.0)</td></tr><tr><td>44 (28.8)</td></tr><tr><td>16 (10.5)</td></tr><tr><td>14 (9.2)</td></tr><tr><td>6 (3.9)</td></tr><tr><td>2 (1.3)</td></tr><tr><td>24 (15.7)</td></tr><tr><td>9 (5.9)</td></tr><tr><td>9 (5.9)</td></tr><tr><td>6 (3.9)</td></tr><tr><td>4 (2.6)</td></tr></table>	96 (64.4)	3 (2.0)	24 (16.1)	16 (10.7)	7 (4.7)	6 (4.0)	1 (0.7)	20 (13.4)	10 (6.7)	3 (2.0)	6 (4.0)	4 (2.7)	108 (70.6)	3 (2.0)	44 (28.8)	16 (10.5)	14 (9.2)	6 (3.9)	2 (1.3)	24 (15.7)	9 (5.9)	9 (5.9)	6 (3.9)	4 (2.6)	Placebo <table><tr><td>96 (63.6)</td></tr><tr><td>5 (3.3)</td></tr><tr><td>16 (10.6)</td></tr><tr><td>11 (7.3)</td></tr><tr><td>13 (8.6)</td></tr><tr><td>11 (7.3)</td></tr><tr><td>1 (0.7)</td></tr><tr><td>18 (11.9)</td></tr><tr><td>7 (4.6)</td></tr><tr><td>6 (4.0)</td></tr><tr><td>6 (4.0)</td></tr><tr><td>4 (2.6)</td></tr></table> DLX <table><tr><td>128 (85.3)</td></tr><tr><td>13 (8.7)</td></tr><tr><td>63 (42.0)</td></tr><tr><td>40 (26.7)</td></tr><tr><td>19 (12.7)</td></tr><tr><td>18 (12.0)</td></tr><tr><td>8 (5.3)</td></tr><tr><td>21 (14.0)</td></tr><tr><td>22 (14.7)</td></tr><tr><td>20 (13.3)</td></tr><tr><td>11 (7.3)</td></tr><tr><td>11 (7.3)</td></tr></table>	96 (63.6)	5 (3.3)	16 (10.6)	11 (7.3)	13 (8.6)	11 (7.3)	1 (0.7)	18 (11.9)	7 (4.6)	6 (4.0)	6 (4.0)	4 (2.6)	128 (85.3)	13 (8.7)	63 (42.0)	40 (26.7)	19 (12.7)	18 (12.0)	8 (5.3)	21 (14.0)	22 (14.7)	20 (13.3)	11 (7.3)	11 (7.3)	NR
Any																																																																				
Fatigue																																																																				
Nausea																																																																				
Dry mouth																																																																				
Diarrhea																																																																				
Constipation																																																																				
Decreased appetite																																																																				
Headache																																																																				
Dizziness																																																																				
Somnolence																																																																				
Insomnia																																																																				
Hyperhidrosis																																																																				
96 (64.4)																																																																				
3 (2.0)																																																																				
24 (16.1)																																																																				
16 (10.7)																																																																				
7 (4.7)																																																																				
6 (4.0)																																																																				
1 (0.7)																																																																				
20 (13.4)																																																																				
10 (6.7)																																																																				
3 (2.0)																																																																				
6 (4.0)																																																																				
4 (2.7)																																																																				
108 (70.6)																																																																				
3 (2.0)																																																																				
44 (28.8)																																																																				
16 (10.5)																																																																				
14 (9.2)																																																																				
6 (3.9)																																																																				
2 (1.3)																																																																				
24 (15.7)																																																																				
9 (5.9)																																																																				
9 (5.9)																																																																				
6 (3.9)																																																																				
4 (2.6)																																																																				
96 (63.6)																																																																				
5 (3.3)																																																																				
16 (10.6)																																																																				
11 (7.3)																																																																				
13 (8.6)																																																																				
11 (7.3)																																																																				
1 (0.7)																																																																				
18 (11.9)																																																																				
7 (4.6)																																																																				
6 (4.0)																																																																				
6 (4.0)																																																																				
4 (2.6)																																																																				
128 (85.3)																																																																				
13 (8.7)																																																																				
63 (42.0)																																																																				
40 (26.7)																																																																				
19 (12.7)																																																																				
18 (12.0)																																																																				
8 (5.3)																																																																				
21 (14.0)																																																																				
22 (14.7)																																																																				
20 (13.3)																																																																				
11 (7.3)																																																																				
11 (7.3)																																																																				

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
					Adverse events leading to early withdrawal	Vortioxetine 2.5mg 5.4 %	Placebo 5.3 %	NR	
						Vortioxetine 5 mg 8.5 %	DLX 10.7 %		
					Serious adverse events judged by the investigator to be possibly related to study drug	Vortioxetine 2.5mg n = 0	Placebo N=0	NR	
						Vortioxetine 5 mg N=1 (atrial fibrillation)	DLX N=1 (panic attacks)		
					Adverse events of suicidal ideation	Vortioxetine 2.5mg n = 2	Placebo N=0	NR	
						Vortioxetine 5 mg N=0	DLX N=2		
					Adverse events related to sexual dysfunction	Vortioxetine 2.5mg	Placebo	NR	
						Libido decreased	3 (2 %)		3 (2 %)
						Orgasm abnormal	0		0
						Disturbance in sexual arousal	1 (0.7 %)		0
Loss of libido	0	0							
Vortioxetine 5mg	DLX								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
						3 (2 %) 3 (2 %) 1 (0.7 %) 2 (1.3 %)	4 (2.7 %) 3 (2 %) 0 0		
					ASEX results Sexual dysfunction at baseline	Vortioxetine 2.5mg (n=138)	Placebo (n=146)		NR
						89 (64.5 %)	104 (71.2 %)		
						Vortioxetine 5mg (n=149)	DLX (n=142)		
						101 (67.8 %)	93 (65.5 %)		
ASEX results (suite) No sexual dysfunction at baseline i) Treatment-emergent sexual dysfunction ii) OR (95 % CI) (Vortioxetine vs. DLX or placebo vs DLX)	Vortioxetine 2.5mg i) 25 (51.0 %) ii) 1.356 (0.558–3.295)	Placebo i) 14 (33.3 %)	Small but significant (versus placebo) increases from baseline in DLX grp at wks 1, 2, and 4 (p≤0.006), but no significant changes at wks 6 or 8						
	Vortioxetine 5mg i) 18 (37.5 %) ii) 0.687 (0.286–1.648)	DLX i) 23 (46.9) ii) 2.419 (0.964–6.071)							

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : In this study of adults with MDD treated for 8 weeks with vortioxetine 2.5 mg or 5 mg per day, reductions in depression symptoms were not statistically significant compared with placebo. Study limitations are discussed, including patient characteristics, MDD severity, drug dosing, and aspects of trial design. Both doses of vortioxetine were well tolerated.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 47) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT- Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Vortioxetine not sign compared to placebo- Validité externe limitée- No active comparator (dulox = only active ref). “Fixed-dose” design used								
AE: Adverse effect; ASEX : Arizona sexual experience scale; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; PGI-I : Patient global impression – improvement; SDS : Sheehan Disability scale; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS: visual analogue scale								

TEAEs with an incidence of $\geq 5\%$ in any group during the 8-week double-blind treatment period (APTS): Calculation of the p-value between DLX and LU (all dosage).		
	Lu AA21004	
	2.5 mg	5 mg
	n= 149	n= 157
	p-value	
Patients with TEAEs	<0.0001	0.002
Fatigue	0.01	0.0095
Nausea	<0.0001	0.02
Dry mouth	0.0004	0.0003
Diarrhoea	0.01	0.32
Constipation	0.01	0.009
Decreased appetite	0.02	0.05
Headache	0.88	0.68
Dizziness	0.03	0.01
Somnolence	0.0002	0.03
Insomnia	0.22	0.20
Hyperhidrosis	0.07	0.06

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristi-ques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résul tats Intervention	Résultats Comparateur		Effet (IC à 95 %; valeur p)
							Comp.1	Comp.2	
A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD									
Mahable-shwarkar et al. 2015 USA NB : DLX = active reference	ECRA (n=58)	Inclusion : 18- 75 y ; primary diagnosis of recurrent MDD (DSM-IV RT) with a reported duration of current major depressive episode (MDE) ≥3 months; MADRS ≥26 at screening and baseline; CGIS ≥4. Exclusion : treatment with any investigational compound <30 days before screening or five half-lives prior to screening; treatment with vortioxetine in a previous clinical study;	Vortioxetine (n=147; 15mg; 8 wks) Vortioxetine (n=154; 20mg; 8 wks)	Placebo (n=161; 8 wks) Age, mean (±SD) (y) 42.4 (±12.55); Female : 72.0 %; BMI, mean (±SD) (kg/m²) 31.1 (±7.88); MADRS total score, mean (±SD) 31.6 (±4.18); HAM-A total score, mean (±SD) 17.0 (±5.12); CGI-S total score, mean (±SD) 4.6 (±0.58); DLX (n=152; 60mg/d; 8 wks) Age, mean (±SD) (y) 43.4 (±12.24); Female : 78.3 %;	MADRS change at week 8 Difference from placebo, LS mean (±SE) 95 % CI	NA	Placebo (n=129) -12.83	DLX (n=115) -16.90	-4.07 (±1.214) (-6.46, -1.69) P <.001
					MADRS responders at week 8 (LOCF)	NA	(n=153) 39.2 %	(n=146) 54.8 %	OR (CI 95 %) = 1.991 (1.250, 3.171) P= 0.004;
					CGI-I at wk 8 Difference from placebo, LS mean (±SE) 95 % CI	NA	(n=129) 2.65	(n=115) 2.31	-0.34 (±0.139) (-0.61, -0.07); P= 0.014;
					MADRS change at wk 8 (with baseline HAM-A ≥20) Difference from placebo, LS mean (±SE) 95 % CI	NA	N =42 -14.27	N=47 -18.31	-4.05 (±2.278) (-8.54, 0.45) p= 0.078
					MADRS remission at week 8 Difference from placebo (%)	NA	(n=153) 26.8 %	(n=146) 26.0 %	Diff from placebo : - 0.8; OR (CI 95 %) : 1.098 (0.648, 1.860) P=0.728

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur		Effet (IC à 95 %; valeur p)
							Comp.1	Comp.2	
		a lack of response to previous adequate treatment with duloxetine for any MDE; symptoms considered resistant to two or more AD trials; any concurrent psychiatric disorder other than MDD or prior history of psychiatric disorders such as manic or hypomanic episode, schizophrenia, or substance abuse disorder; significant risk of suicide in the opinion of the investigator or a score of ≥ 5 on item 10 of the MADRS; or a history of neurological disorders or medically unstable		BMI, mean ($\pm$ SD) (kg/m ²) 31.5 ($\pm$ 8.45); MADRS total score, mean ($\pm$ SD) 32.9 ($\pm$ 4.39); HAM-A total score, mean ($\pm$ SD) 18.4 ($\pm$ 5.81); CGI-S total score, mean ($\pm$ SD) 4.5 ($\pm$ 0.60)	SDS change at week 8 Difference from placebo, S mean ($\pm$SE) Discontinuation due to AEs TEAE experienced by $\geq 5\%$ of patients	NA	(n=85) -7.68	(n=73) -9.66	Diff vs placebo -1.99 ($\pm$ 1.123) (-4.19, 0.22) P=0.078
						Vort. 15mg : 9.5 %; Vort. 20mg : 9.1 %	2.5 %	6.6 %	
						Vortioxetine 15mg			
					Any TEAE	108 (73.5)	112 (70.4)	122 (81.3)	
					Nausea	52 (35.4)	18 (11.3)	55 (36.7)	
					Dry mouth	14 (9.5)	16 (10.1)	26 (17.3)	
					Headache	26 (17.7)	21 (13.2)	28 (18.7)	
					Dizziness	15 (10.3)	5 (3.1)	24 (16.0)	
					Constipation	8 (5.4)	10 (6.3)	18 (12.0)	
					Vomiting	7 (4.8)	1 (0.6)	12 (8.0)	
					Insomnia	5 (3.4)	8 (5.0)	14 (9.3)	
					Diarrhea	22 (15.0)	10 (6.3)	19 (12.7)	
					Fatigue	7 (4.8)	4 (2.5)	17 (11.3)	
					Nasopharyngitis	6 (4.1)	10 (6.3)	5 (5.3)	
					Upper respiratory tract infection	5 (3.4)	11 (6.9)	7 (4.7)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés															
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur		Effet (IC à 95 %; valeur p)												
							Comp.1	Comp.2													
		conditions (e.g., renal or hepatic impairment; cardiovascular , pulmonary, or gastrointestinal disorders; pain disorder, chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and obstructive sleep apnea).				Vortioxetine 20mg <table><tr><td>125 (81.2)</td></tr><tr><td>51 (33.1)</td></tr><tr><td>22 (14.3)</td></tr><tr><td>20 (13.0)</td></tr><tr><td>20 (13.0)</td></tr><tr><td>14 (9.1)</td></tr><tr><td>13 (8.4)</td></tr><tr><td>13 (8.4)</td></tr><tr><td>12 (7.8)</td></tr><tr><td>8 (5.2)</td></tr><tr><td>9 (5.8)</td></tr><tr><td>8 (5.2)</td></tr></table>	125 (81.2)	51 (33.1)	22 (14.3)	20 (13.0)	20 (13.0)	14 (9.1)	13 (8.4)	13 (8.4)	12 (7.8)	8 (5.2)	9 (5.8)	8 (5.2)			
							125 (81.2)														
51 (33.1)																					
22 (14.3)																					
20 (13.0)																					
20 (13.0)																					
14 (9.1)																					
13 (8.4)																					
13 (8.4)																					
12 (7.8)																					
8 (5.2)																					
9 (5.8)																					
8 (5.2)																					
					Change in baseline sexual function during study Difference in incidence from placebo % (95 % CI for difference) i) Patients without sexual dysfunction at baseline, n	Vortioxetine 15mg i)(N=45) -0.7 (-19.32, 18.02);	NA N=58 pour i) N=96 pour ii)	i) (N=47) 17.0 (-1.90, 35.87);	No stat sign diff between vortio and placebo (pas d'info pour la comparaison dlix vs placebo)												

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur		Effet (IC à 95 %; valeur p)
							Comp.1	Comp.2	
					ii) Patients with sexual dysfunction at baseline, n	ii) (n=98) -8.7 (-20.45, 3.02) Vortioxetine 20mg i) (N=45) -0.7 (-19.32, 18.02); ii) (n=102) 6.3 (-6.51, 19.01)		ii)(n=98) 1.5 (-11.12, 14.10)	
Conclusion des auteurs : Vortioxetine 20 mg significantly reduced MADRS total scores after 8 weeks of treatment. Both vortioxetine doses were well tolerated. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 58) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée- No active comparator (dlx = only ref). “Fixed-dose” design used. AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDE: Major depressive episode; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SDS : Sheehan Disability scale; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error;									

TEAEs with an incidence of $\geq 5\%$ in any group during the 8-week double-blind treatment period (APTS): Calculation of the p-value between DLX and LU (all dosage).		
Lu AA21004		
	15 mg	20 mg
	n= 147	n= 154
	p-value	
Patients with TEAEs	0.10	0.98
Fatigue	0.04	0.05
Nausea	0.6	0.7
Dry mouth	0.0048	0.0047
Diarrhoea	0.6	0.16
Constipation	0.04	0.40
Vomiting	0.26	0.9
Headache	0.82	0.17
Dizziness	0.8	0.45
Nasopharyngitis	0.6	0.8
Insomnia	0.04	0.8
Upper respiratory tract infection	0.6	0.8

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major depressive Disorder								
Mahable-shwarkar et al. 2015 International NB : DLX = active reference	ECRA (n=80)	CI/CE : 18 -65 y; MDD as the only axis-I diagnosis (DSM-IV-TR), diagnosis of acute MDE in the context of recurrent MDD (MINI + assessment of past medical record); moderate to severe depression : MADRS ≥ 26 at screening and baseline, and a duration of at least 3 months for the current MDE. Exclusion if history of lack of response to DLX; having self-reported subjective cognitive dysfunction (such as difficulty concentrating, slow thinking, and difficulty in learning new things or remembering things) during the intake	Vortioxetine (n=198; 10 - 20mg/d; 8 wks)	Placebo (n= 194; 8 wks) Age (Mean (SD)) (y) : 45.0 (12.1) Female : 61.3 % MADRS, mean (SD) : 31.9 (3.8) Duloxetine (n= 210; 60 mg/d; 8 wks) Age (Mean (SD)) (y) : 45.7 (11.5) Female : 65.7 % MADRS, mean (SD) : 31.7 (3.8)	CGI-I (Difference from placebo at week 8) 95 % CI	NA	Placebo vs DLX	Δ = − 0.40 ±0.12 (− 0.64, − 0.17); P<0.001
					MADRS (Difference from placebo at week 8) LS mean ± SE (95 % CI))	NA	Placebo : -12.5±0.7 DLX : -15.5 ± 0.7	Δ = − 3.3 ±1.0 (− 5.2, − 1.4); P<0.001
					Discontinuation due to AE	3 %	Placebo : 3.1 % DLX : 5.7 %	NR
					Any TEAE (%)	59.7 %	Placebo : 44.5 % DLX : 57.5 %	NR
					Rate of discontinuations because of TEAEs	3.6 %	Placebo : 3.7 % DLX : 6.3 %	NS
					Serious TEAEs	0.5 %	Placebo : 1 % DLX : 0.5 %	NR
					Serious TEAEs leading to discontinuation	0 %	Placebo : 0.5 % DLX : 0.5 %	NR
					TEAEs with incidence of ≥5 % in any treatment arm		Placebo	
					Nausea	40 (20.4 %)	8 (4.2 %)	
					Headache	20 (10.2 %)	16 (8.4 %)	
					Diarrhea	11 (5.6 %)	5 (2.6 %)	
					Nasopharyngitis	7 (3.6 %)	11 (5.8 %)	
					Dizziness	6 (3.1 %)	5 (2.6 %)	
					Dry mouth	6 (3.1 %)	9 (4.7 %)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		interview ; Digit Symbol Substitution Test–number of correct entries baseline score of < 70 to avoid any ceiling effect.			Decreased appetite	3 (1.5 %)	1 (0.5 %) DLX 43 (20.8 %) 24 (11.6 %) 6 (2.9 %) 8 (3.9 %) 11 (5.3 %) 16 (7.7 %) 12 (5.8 %)	
Conclusion des auteurs : In this study of MDD adults who self-reported cognitive dysfunction, vortioxetine significantly improved cognitive function, depression, and functionality and was generally well tolerated. Forces : ECRA multicentrique (n de sites = 80) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT -Double aveugle Faiblesses : Suivi cours (9 weeks); No active comparator (DLX =only active ref) Lack of formalized diagnostic inclusion criteria for cognitive dysfunction in patients with MDD may have led to the inclusion of patients without clinically relevant cognitive deficits. Inclusion subjects who self-reported cognitive dysfunction but did not specifically require objectively assessed cognitive dysfunction for inclusion. Lack of additional clinician-rated measures of patient functioning beyond the UPSA, a performance-based measure of patient functioning that correlates highly with cognitive outcomes. Results on the WLQ may not be generalizable, as the WLQ was only performed in the subset of patients who had been employed at least 14 days before baseline (219 of 529 subjects, 41.4 %). Study only powered to detect a statistical difference between vortioxetine and placebo on the primary efficacy outcome of change from baseline in DSST performance, limiting the ability to detect a statistically significant difference between vortioxetine and duloxetine on any other primary or secondary outcome measure. AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

TEAEs with an incidence of ≥ 5 % in any group during the 8-week double-blind treatment period (APTS): Calculation of the p-value between DLX and LU by INESSS	
	Lu AA21004
	n= 196
	p-value
Patients with TEAEs	0.6
Nausea	0.92
Dry mouth	0.04
Diarrhoea	0.17
Decreased appetite	0.03
Headache	0.65
Dizziness	0.3
Nasopharyngitis	0.9

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Sexual Function during Long-Term Duloxetine Treatment in Patients with Recurrent Major Depressive Disorder								
Montejo et al. 2011 International NB : 288 patients randomisés dans la phase de continuation	ECRA (voir Perahia et al. 2006) – seuls les résultats de la phase de continuation ont été retenus (double blind placebo – DLX)	Inclusion: ≥ 18 y; MDD (DSM IV TR-MINI); HAMD17 score of ≥18 and CGI-S ≥ 4 at screening visit and beginning of the acute phase; ≥ 3 episodes of depression (including the presenting episode) within the past 5 years; have been stable and off AD Rx for at least 2 months before the onset of the presenting episode. Exclusion : comorbid disorders such as bipolar disorder or schizophrenia; most centrally acting Rx such as antipsychotics and other antidepressant; serious suicide risk or having a serious medical illness likely to require hospitalization.	DLX (60mg) Nbr of patient with sexual dysfunction Female : n = 63 Male : n = 36 Total : 99	Placebo Nbr of patient with sexual dysfunction Female: n = 65; Male : n = 28 Total : 93	Incidence of sexual dysfunction (SD) at baseline	NR	NR	NS
					Overall probability of continued SD	57.2 %	57.1 %	P = 0.997 (also no difference between female and between male)
					Probability of continued SD in patients who did not experience a recurrence of MDD	53.3 %	51.0 %	NS
					Probability of continued SD in patients who did experience a recurrence of MDD	67.3 %	64.6 %	NS
					Overall probability of emergent SD in patients without SD at the start of the double-blind maintenance phase	27.9 %	49.2 %	P=0.105
					Overall probability of emergent SD in patients who did not experience a depressive recurrence	12.9 %	40 %	NR
					Overall probability of emergent SD in patients who did experience a depressive recurrence	82.7 %	71.3 %	NR
					AEs Related to Sexual Function	N = 146	N = 142	NS

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
						1 (0.7 %)	1 (0.7 %)	
					NB : decreased libido	NB : libido disorder and vulvovaginal dryness		
					Discontinuation due to AEs Related to Sexual Function	0	0	
Conclusion des auteurs : In patients with MDD, the probability of continued or emergent SD after up to 34 weeks of open-label duloxetine treatment was associated with the response status of the patients. In patients who responded to duloxetine treatment, after up to a further 52 weeks of double-blind treatment either with duloxetine or placebo, the probability of continued or emergent SD appeared to be more related to MDD itself than the treatments that the patients received.								
Forces ECRA multicentrique (<i>n de sites = non rapportés</i>) – Recours à des échelles validées - Double aveugle – long suivi (52 wks)								
Faiblesses Validité externe limitée - No active comparator - “Fixed-dose” design used- Limitations (shortcoming) of the ASEX scale - sex hormone and prolactin levels not obtained from our patient sample (hypogonadism and elevated prolactin in the MDD patients may confound the assessment of SD in the depressed patients)								
AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD : Sexual dysfunction; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Comparing the Effects of Sertraline with Duloxetine for Depression Severity and Symptoms: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial								
Mowla et al.2016 Iran	ECRA (n=1)	Inclusion : MDD (DSM-V-TR; Structured Clinical Interview for DSM-V, Clinical Version (SCID-I)). Exclusion : Any other axis I and II diagnosis, major medical problems (cardiovascular, pulmonary, renal or gastrointestinal diseases), pregnancy and substance or alcohol abuse. NB : DLX and sertraline were started at a low dose and the dosages were increased according to patients' clinical response or intolerance due to adverse effects	DLX (n=31; 40-60mg/d; 6 wks) NB : 5 drop-outs because of AE. Descriptive stat only on 26 patients : Female : 59.6 %; Mean age (y) : 42.3; HAM-D (Mean (SD)) : 27.96 (3.7)	Sertraline (n=32; 50-200mg/d; 6 wks) NB : 4 drop-outs because of AE Descriptive stat only on 28 patients : Female : 60.2 %; Mean age (y) : 40.1; HAM-D (Mean (SD)) : 27.40 (3.9)	HAM-D at 6 wks	18.66 (3.2)	17.43 (3.1)	P = 0.561
					HAMD items			
					<i>Depressed mood</i>	1.33 (0.21)	1.26 (0.23)	P = 0.447
					<i>Feeling of guilt</i>	0.79 (0.12)	1.13 (0.25)	P = 0.445
					<i>Suicide</i>	1.11 (0.16)	1.06 (0.29)	P = 0.421
					<i>Insomnia early</i>	0.533 (0.11)	0.961 (0.19)	P = 0.498
					<i>Insomnia middle</i>	0.523 (0.18)	0.801 (0.12)	P = 0.539
					<i>Insomnia late</i>	0.633 (0.21)	0.760 (0.21)	P = 0.484
					<i>Work and activity</i>	1.23 (0.25)	1.00 (0.21)	P = 0.381
					<i>Psychomotor</i>	0.666 (0.23)	1.00 (0.21)	P <0.001
					<i>Agitation</i>	0.933 (0.16)	0.663 (0.17)	P <0.001
					<i>Psychological anxiety</i>	1.56 (0.32)	1.03 (0.24)	P <0.001
					<i>Somatic anxiety</i>	1.23 (0.21)	0.879 (0.11)	P <0.001
					<i>Gastrointestinal symptoms</i>	0.860 (0.11)	0.992 (0.20)	P = 0.461
					<i>Somatic symptoms</i>	0.433 (0.14)	0.501 (0.13)	P <0.001
					<i>Genital symptoms</i>	1.23 (0.24)	2.10 (0.46)	P <0.001
					<i>Hypochondriasis</i>	0.490 (0.18)	0.401 (0.16)	P <0.001
					<i>Loss of weight</i>	0.533 (0.16)	0.660 (0.13)	P=0.333
					<i>Insight</i>	0.336 (0.11)	0.762 (0.27)	P=0.093
					CGI-2	1.29 (0.41)	1.46 (0.43)	P=0.389
					Discontinuation due to AE	n = 5 (dizziness, gastric disturbance, and decrease appetite)	n= 4 (loss of appetite, gastric disturbance and sexual problems)	NS

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : Our study shows that the antidepressant mechanism of action has influence on its effects on different signs and symptoms. Clinician awareness of an antidepressant's special effects can help in selecting appropriate medicine.								
Forces ECRA – Recours à des échelles validées - Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (6 weeks) - Validité externe limitée – No placebo group- Petit N – Résultats de l'HAM-D par item mais "HAM-D varies with respect to the quality of individual items"- modèles stats non ajustés								
AE: Adverse effect; CGI : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAM-D: Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Comparative clinical profile of mirtazapine and duloxetine in practical clinical settings in Japan: a 4-week open-label, parallel-group study of major depressive disorder								
Nagao et al. 2013 Japon	Cohorte	Inclusion : 20-70 y; MDD (with the consensus of at least 2 experienced psychiatrists on the basis of an unstructured interview and a review of all medical records); HRSD 5-point scale score > 15; no systemic or neurologic diseases, including disturbances of hematopoiesis, no history of electro-convulsive therapy within 6 months prior to study enrollment, not pregnant, and no dependence on any substances other than nicotine during the 5 years before enrollment.	DLX (n= 34; 20 - 60mg/d; 4 wks)	Mirtazapine (n=22;15-45 mg/d; 4 wks)	HRSD at 4 wks : % of change (n)	31.4 ± 24.9 (27)	54.5 ± 29.5 (22)	P = 0.0421 (Mirta sup à DLX)
			Male (% male) 25 (73.5);	Male (% male) : 18 (81.8);	MADRS at 4 wks % of change (n)	33.7 ± 38.8 (27)	52.6 ± 26.8 (22)	P= 0.171
			Age (y, mean ± SD) 43.6 ± 14.3;	Age (y, mean ± SD) 43.6 ± 13.0;	Nbr of patients taking pills during the trial	76.5 %	50.0 %	P = 0.0495
			Number of episodes (mean ± SD) : 0.182 ± 0.458;	Number of episodes (mean ± SD) : 0.455 ± 0.702;	Response rate	28.6 %	59.1 %	0.127
			HRSD : 20.4 ± 5.62;	HRSD : 25.1 ± 6.84;	Remission rate	10.7 %	31.8 %	0.152
			MADRS : 28.1 ± 8.04	MADRS : 36.5 ± 8.64;	AE = Nausea	NR	NR	More with DLX P = 0.0089)
			Hospitalization at baseline (%) : 1 (2.9 %)	Hospitalization at baseline (%) : 5 (22.7 %)	AE = Somnolence	NR	NR	More with mirtazapine P = 0.0399)
					Other effects, including dry mouth, weight gain, insomnia, and dizziness	NR	NR	NS
					Dropping from the study because of inefficacy	8.8 %	4.6 %	P = 0.485
				Dropping from the study because of side effects	11.8 %	18.2 %	P = 0.662	
	Exclusion : Bipolar disorder	NB : Diff stat signi pour les variables : Hospitalization at baseline, HRSD, MADRS						

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : Mirtazapine and duloxetine were safe and well-tolerated treatments for Japanese patients with MDD. Double-blind controlled studies are needed to further explore the efficacy and safety of mirtazapine and duloxetine in Japanese patients with MDD.								
Forces Recours à des échelles validées – analyse en ITT – comparateur actif – dose flexible								
Faiblesses Suivi cours (4 weeks); Validité externe limitée ; pas de double ou simple blind; petit N; pas de groupe placebo; les participants pouvaient recevoir des médicaments pour l'insomnie ("sleeping pills").								
AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a noninferiority study									
Nierenberg et al.2007 USA	ECRA (n=36)	Inclusion: ≥18 y; MDD (DSM-IV-MINI); MADRS ≥22 and CGI-S ≥ 4 at the screening study visits; normal or clinically unremarkable results on the physical examination, laboratory tests, and ECG completed at the screening visit; a negative serum β-human chorionic gonadotropin (HCG) pregnancy test at screening. Exclusion: Lactating women; meeting DSM-IV criteria for a primary Axis I disorder other than MDD, previous diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorders, Axis II disorder considered likely to interfere with compliance to the study protocol; primary diagnosis of an anxiety disorder in the 6 months prior to Visit 1 ; meeting DSM-IV criteria for substance dependence (excluding nicotine and caffeine) within the past	DLX (n= 273; 60mg/d; 8 wks) Age, years, mean (SD) : 41.1 (11.6)* (*p 0.05 vs escitalopram) Female : 63.4 %; HAMD17 total score, mean (SD) : 17.6 (4.8) ; CGI-S, mean (SD) : 4.2 (0.7)	Escitalopram (n= 274; 10mg/d; 8 wks) Age, years, mean (SD) : 43.3 (13.0%) F : 67.9%; HAMD17 total score, mean (SD) : 17.8 (5.1) ; CGI-S, mean (SD) : 4.2 (0.7)	HAMD17 total score – Mean change (SE)	7.61 (0.42)*	Escitalopram : –7.22 (0.40) Placebo : –5.97 (0.58)	P ≤ 0.05 DLX vs placebo	
					HAMD17 subscales				
				Anxiety Core Maier Retardation Sleep	–1.94 (0.16) –4.03 (0.21)** –4.70 (0.24)** –3.13 (0.17)** –1.18 (0.11)	Escitalopram –1.90 (0.15) –3.67 (0.20)* –4.25 (0.23)* –2.73 (0.17) –1.29 (0.10) Placebo –1.65 (0.22) –2.84 (0.29) –3.31 (0.34) –2.29 (0.24) –1.03 (0.15)		*p 0.05 versus placebo **p 0.01 versus placebo	
						CGI-S	–1.44 (0.08)**		Escitalopram –1.36 (0.07)* Placebo: -1.08 (0.11)
						PGI-I†	2.55 (0.08)*		Escitalopram 2.54 (0.07)* Placebo: 2.86 (0.11)
				HADS total score (at 4 wks)	–2.60 (0.29)**	Escitalopram –2.60 (0.29)** Placebo: -1.23 (0.41)			

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		6 months; significant risk for suicide (investigator's point of view); clinically significant laboratory abnormalities or co-morbid medical conditions requiring intervention, hospitalization, or use of an excluded medication during the course of the study; treatment resistant patient (defined as a lack of response to ≥ 2 courses of antidepressant medication in the current episode with each trial at least 4 weeks in duration and at a clinically appropriate dose), history of nonresponse in association with a previous adequate trial of duloxetine (≥ 60 mg/day for ≥ 4 weeks), escitalopram (≥ 10 mg/day for ≥ 4 weeks), or citalopram (≥ 20 mg/day for ≥ 4 weeks) therapy; positive urine drug screen for any substances of abuse; electroconvulsive therapy (ECT) or transcranial magnetic			Depression subtotal	1.12 (0.17)**	Escitalopram 1.01 (0.17)** Placebo: 0.16 (0.24)	
					Anxiety subtotal	-1.45 (0.19)	Escitalopram -1.63 (0.18) Placebo: -1.08 (0.26)	
					HAMA total score	-5.49 (0.36)	Escitalopram -5.16 (0.34) Placebo: -4.32 (0.50)	
					Probabilities of meeting onset criteria (20 % sustained reduction in HAMD17 Maier subscale score at Week 2)	42.6 %	Escitalopram 35.2 % Placebo : 21.5 %	Treatment difference : i) DLX vs escitalopram : 7.4 %; 95 % CI (-1.3 % ; 16.2 %); p = 0.097; ii) p < 0.001 for duloxetine vs. placebo; p = 0.008 for escitalopram vs. placebo
					Time to onset (median)	23 days	Escitalopram 41 days Placebo : 55 days	DLX vs escitalopram : p = 0.032; DLX vs placebo : p < 0.001

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		stimulation within the past year.			Probabilities of treatment response (50 % improvement in HAMD ₁₇ total score from baseline) at Week 8	48.7 %	Escitalopram 45.3 % Placebo : 36.9 %	Non sign
					Response rate at endpoint (LOCF)	43 %	Escitalopram 41 % Placebo : 32%	DLX vs placebo : p= 0.044 (no diff sign escital vs placebo)
					Probabilities of remission (HAMD ₁₇ total score ≤ 7) at Week 8	40.1 %	Escitalopram 33 % Placebo : 27.7 %	Non sign
					LOCF remission rates	37%	Escitalopram 32 % Placebo : 27 %	Non sign
					Serious adverse events after randomization	1.1 %	Escitalopram 1.1 % Placebo : 1.5 %	Non sign
					Overall drop-out rates	31%	Escitalopram 24 % Placebo : 29 %	P = 0.17
					Discontinuation due to AE	7.3 %	Escitalopram 5.1 % Placebo : 5.8 %	p = 0.29 (DLX vs escitalopram)
					Individual adverse events leading to	Nausea : 2.9 % Anxiety : 0.7 %	Escitalopram :	Non rapporté

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					discontinuation in more than one patient in any treatment group		Erectile dysfunction : 0.7 %	
					Discontinuation due to nausea	2.9 %	Escitalopram : 0.4 %	P= 0.020
					Overall incidence of patients who experienced at least one treatment-emergent adverse event (TEAE)	85.7 %	Escitalopram 81.0 % Placebo : 78.1 %	Non sign
					Events occurring in ≥5 % of patients within any treatment group		Escitalopram	†p < 0.05 versus placebo
					Nausea	65 (23.8)†,‡	33 (12.0)	‡p < 0.05 versus escitalopram
					Dry mouth	59 (21.6)†,‡	30 (10.9)	
					Headache	53 (19.4)	55 (20.1)	
					Diarrhea	32 (11.7)	33 (12.0)	
					Dizziness	26 (9.5)	20 (7.3)	
					Constipation	23 (8.4)	16 (5.8)	
					Decreased appetite	22 (8.1)†	13 (4.7)	
					Insomnia	22 (8.1)	21 (7.7)	
					Hyperhidrosis	21 (7.7)†	11 (4.0)	
					Vomiting	20 (7.3)†,‡	6 (2.2)	
					Somnolence	16 (5.9)	18 (6.6)	
					Nasopharyngitis	15 (5.5)	18 (6.6)	
					Yawning	15 (5.5)†,‡	6 (2.2)	
					Decreased libido	14 (5.1)	11 (4.0)	
					Fatigue	14 (5.1)	17 (6.2)	
					Anxiety	12 (4.4)	8 (2.9)	
							Placebo 12 (8.8) 15 (10.9) 20 (14.6) 11 (8.0) 7 (5.1)	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
							8 (5.8) 3 (2.2) 9 (6.6) 1 (0.7) 1 (0.7) 5 (3.6) 9 (6.6) 0 (0.0) 3 (2.2) 11 (8.0) 8 (5.8)	
					Sexual functioning in male patients i) improved/no change ii) worsening	i) 63.3 % ii) 36.7 %	Escitalopram: i) 40.8 %; ii) 59.2 %	p = 0.005
					Sexual functioning in female patients i) improved/no change ii) worsening	i) 64.1 % ii) 35.9 %	Escitalopram: i) 61.3 %; ii) 38.8 %	P=0.611
Conclusion des auteurs : In this study, both duloxetine and escitalopram showed significantly greater improvement on the primary efficacy measure than placebo over the 8-week acute treatment period, while no differences were observed between drugs or between drugs and placebo on response and remission rates at 8 weeks. Escitalopram at a starting dose of 10 mg QD was better tolerated than duloxetine at a starting dose of 60 mg QD. This study met its pre-defined primary objective of assessing if duloxetine was non-inferior to escitalopram in antidepressant onset efficacy, and the results show that duloxetine is at least as fast as (non-inferior to) escitalopram. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 36) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT- Double aveugle – comparateur actif et placebo Faiblesses Suivi cours (8 weeks); “Fixed-dose” design used; issue primaire = Maier scale (subscale of the HAMD17) used however only the HAMD17 has been validated. Validité externe limitée. AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; LOCF : Last Observation Carry Forward; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; PGI-I : Patient global impression – improvement; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder								
Pigott et al. 2007 (Suite de Nierenberg et al. 2007) USA	ECRA (N=36)	VOIR Nierenberg et al. 2007;	DLX (60 – 120 mg/; 24 wks)	Escitalopram (10–20 mg/d; 24 wks)	HAMD ₁₇ total score (Mean change (SE))	–10.55 (0.48)	Escitalopram –10.91 (0.45) Placebo –8.06 (1.13)	NS
					NB : Summary of efficacy outcomes at 8 months* : *Statistical comparisons to placebo are not shown due to lack of power (low placebo sample size) at the 8-month time point			
					HAMD ₁₇ subscales (Mean change (SE))			
					Anxiety/somatization	–2.81 (0.17)	Escitalopram –2.94 (0.16) Placebo –2.07 (0.42)	NS
					Maier	–6.39 (0.27)	Escitalopram –6.39 (0.25) Placebo –5.36 (0.65)	NS
					Retardation	–4.31 (0.20)	Escitalopram –4.22 (0.19) Placebo –3.81 (0.48)	NS
					Sleep	–1.55 (0.12)	Escitalopram –1.89 (0.12) ‡ Placebo –0.99 (0.31)	‡p < 0.05 vs. DLX
					CGI-S	–2.17 (0.09)	Escitalopram –2.20 (0.09) Placebo –2.11 (0.22)	NS

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					PGI-I (<i>Mean score at 8 months</i>)	2.15 (0.10)	Escitalopram 2.14 (0.09)	
							Placebo 2.39 (0.22)	
					HAMA total score	-7.30 (0.44)	Escitalopram -7.92 (0.41)	
							Placebo -5.73 (1.03)	
					HAMA subscales (Mean change (SE))			
					Psychic subscale	-5.70 (0.29)	Escitalopram -5.94 (0.27)	
							Placebo -4.38 (0.70)	
					Somatic subscale	-1.70 (0.21)	Escitalopram -2.00 (0.20)	
							Placebo -1.84 (0.51)	
					Remission rate	47 %	50 %	P=0.51
					Discontinuation rate due to AE during the 8-month study	12.8 %	Escitalopram 12 % Placebo 10.2 %	p = 0.80 for DLX vs. escitalopram, and p > 0.05 for either active drug vs. placebo
					Discontinuation rate due nausea	3.3 %	Escitalopram : 0.4 %	p = 0.01 NB : incidence of nausea-related discontinuations in DLX-treated patients greater in the first 8 wks of the study (8/273, 2.93 %)

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
								than in the subsequent 24 weeks (1/273, 0.37 %).
					TEAE		Escitalopram	†p < 0.05 vs. placebo; ‡p < 0.05 duloxetine vs. escitalopram
					Headache	70 (25.6)†	65 (23.7)	
					Nausea	80 (29.3)†‡	39 (14.2)	
					Dry mouth	66 (24.2)†‡	32 (11.7)	
					Diarrhea	36 (13.2)	48 (17.5)†	
					Dizziness	34 (12.5)	32 (11.7)	
					Insomnia	29 (10.6)	24 (8.8)	
					Nasopharyngitis	23 (8.4)	30 (10.9)	
					Constipation	30 (11.0)	23 (8.4)	
					Fatigue	22 (8.1)	27 (9.9)	
					Somnolence	20 (7.3)	20 (7.3)	
					Hyperhidrosis	27 (9.9)†	15 (5.5)	
					Decreased libido	18 (6.6)	18 (6.6)	
					Decreased appetite	22 (8.1)†	14 (5.1)	
					Vomiting			
					Back pain	25 (9.2)†‡	10 (3.6)	
					Dyspepsia	15 (5.5)	15 (5.5)	
					Anxiety	16 (5.9)	13 (4.7)	
					Arthralgia	15 (5.5)	10 (3.6)	
					Blurred vision	11 (4.0)	14 (5.1)	
					Anorgasmia	16 (5.9)	9 (3.3)	
					Pain in extremity	13 (4.8)†	11 (4.0)†	
					Increased weight	10 (3.7)	13 (4.7)†	
					Yawning	7 (2.6)	15 (5.5)†	
					Abnormal dreams	16 (5.9)†‡	6 (2.2)	
					Sedation	13 (4.8)†	5 (1.8)	
					Night sweats			
					Migraine	11 (4.0)†	5 (1.8)	
						10 (3.7)‡	0 (0.0)	
						1 (0.4)	8 (2.9)‡	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
							Placebo	
							22 (16.1)	
							14 (10.2)	
							16 (11.7)	
							13 (9.5)	
							10 (7.3)	
							12 (8.8)	
							11 (8.0)	
							9 (6.6)	
							12 (8.8)	
							6 (4.4)	
							2 (1.5)	
							4 (2.9)	
							3 (2.2)	
							2 (1.5)	
							5 (3.6)	
							6 (4.4)	
							8 (5.8)	
							5 (3.6)	
							3 (2.2)	
							0 (0.0)	
							1 (0.7)	
							1 (0.7)	
							0 (0.0)	
					1 (0.7)			
					0 (0.0)			
					1 (0.7)			
					1 (0.7)			
					Discontinuation rates for sexual side-effect	n = 2	Escitalopram n = 7	p = 0.07
					Sexual functioning in male patients i) improved/no change ii) worsening	i) 55.7 % ii) 44.3 %	Escitalopram: i) 47.4 %; ii) 52.6%	p = 0.30

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Sexual functioning in female patients i) improved/no change ii) worsening	i) 64.8 % ii) 35.2 %	Escitalopram: i) 66 %; ii) 34 %	P=0.82
Conclusion des auteurs : Throughout the 8-month study, similar improvement was observed for both duloxetine and escitalopram on most efficacy measures with the exception of the sleep subscale of the HAMD17. Drug differences were identified in safety/tolerability measures. Forces ECRA multicentrique (n de sites = 36) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle – flexible dose Faiblesses Study powered to address the primary objective (noninferiority in onset efficacy at 2 weeks), rather than to compare the long-term efficacy or safety of duloxetine and escitalopram. Few patients on placebo after 8 wks so the power to detect a difference between the active treatments and placebo after 8 weeks was significantly decreased and very likely insufficient. Inherent selection bias, in that patients who complete long-term studies tend to be those who are responding to the study medication (including placebo). Manque de puissance. Validité externe limitée AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; PGI-I : Patient global impression – improvement; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine in the prevention of relapse ofmajor depressive disorder - Double-blind placebo-controlled study								
Perahia et al. 2006 International <i>NB : Seules les données sur la continuation phase ont été inclus (DLX vs placebo)</i>	ECRA (3 phases : acute avec DLX only; continuation phase DLX vs placebo (mais certains "rescued")) et follow-up phase)	Inclusion: ≥18 y; MMD (DSM IV – MINI) with at least moderate depression i.e. HRSD17 score ≥18 and CGI–S score ≥4 at both the screening and second study visits; ≥one other major depressive episode before the episode being experienced at the time of entry to the study. Exclusion : having a current and primary Axis I disorder other than MDD; anxiety disorder as a primary diagnosis within 1 year of entry to the study; treatment-resistant depression; serious suicidal risk; and serious medical illness.	Duloxetine (n=136; 60mg; 26 wks); Female : 67.6 % Age (y) mean (SD) : 45.7 (12.69); HRSD17 score mean (SD) :4.9 (2.44); CGI-S score mean (SD) : 1.4 (0.48) VAS overall score mean (SD) : 15.8 (19.40)	Placebo (n=142; 26 wks) Female : 77.5 % Age (y) mean (SD) : 44.8 (11.85); HRSD17 score mean (SD) :4.6 (2.44); CGI-S score mean (SD) : 1.4 (0.48) VAS overall score mean (SD) : 17.7 (23.81)	Time to relapse	NR	NR	P =0.004 (longer time for DLX)
					Relapse : i) Estimated probabilities of relapse (%); ii) Relapse rate (n (%)) (protocol – defined criteria)	i) 19.7 % ii) 23 (17.4)	i) 38.3 %; ii) 39 (28.5 %)	P≤0.05
					Worsening of depressive symptoms (change in HRSD17 total scores at all time points from wk 14 to wk 38)	NR	NR	P≤0.01 (less worsening for DLX)
					HRSD17 Total score (Mean change from baseline to end-point)	2.92	7.82	p<0.001
					CGI-S Total score (Mean change from baseline to end-point)	0.57	1.74	p<0.001
					SQ-SS Total score (Mean change from baseline to end-point)	0.24	2.47	p<0.001
					VAS (overall pain) Total score	2.45	9.04	NS

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		CRITERES POUR LA PHASE DE CONTINUATION : HRSD17 score ≤9; CGI-S score ≤2; and no longer meeting the DSM-IV criteria for MDD in weeks 10 and 12 of the acute phase. Eligible patients were randomised at week 12 to either DLX (60mg daily) or placebo for 26 weeks.			<i>(Mean change from baseline to end-point)</i> QLDS	-1.07	3.76	p<0.005
					SDS total score	-0.25	4.51	p<0.001
					PGI-I	2.26	3.09	p<0.001
					Rate of AE	NR	NR	Non sign
					Discontinuation because of AE	5 (3.7 %) NB : anxiety, spastic colon, cholelithiasis, ejaculation failure, gastroesophageal reflux disease	5 (3.5 %) NB : Back pain, hypomania, insomnia, abnormal liver function tests, paraesthesia	Non sign
Conclusion des auteurs : Duloxetine (60mgdaily) is effectiveinthe prevention of relapse of MDD during continuation treatment. Forces ECRA multicentrique (n de sites = Non rapporté) – Recours à des échelles validées - Double aveugle – relatively large N - large sample size – the similarity of the acute phase to clinical practice by virtue of the use of open-label treatment; reduction of bias during the continuation phase because of the subsequent double-blinding; multiple and independent measures of both the emotional and somatic symptoms associated with MDD; and the evaluation of the efficacy of dose-doubling as a strategy for patients who are experiencing relapse Faiblesses No active comparator. "Fixed-dose" design. Validité externe limitée AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; PGI-I : Patient global impression – improvement; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; QLDS : Quality of life in depression scale; SDS : Sheehan disability scale ; SQ-SS : S Symptom questionnaire – somatic subscale; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS : Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol									
Oakes et al.2012 Trial 1	ECRA (n=25)	CI : 18–65 y; MDD (DSM-IV-TR; MINI); MADRS score ≥22 AND CGI-S ≥4 at Visits 1 (screening) and 2 (enrollment/Baseline). CE : any current primary DSM-IV-TR diagnosis other than MDD or any anxiety disorder within 6 months preceding enrollment; any previous diagnosis of bipolar disorder, psychosis, or schizoaffective disorder; a serious unstable medical illness likely to require intervention or hospitalization; serious risk of suicide (opinion of the investigator); lack of response of the current episode of major depression to 2 or more adequate courses of AD therapy at a clinically appropriate dose for a minimum of 4 wks or in the opinion of the investigator;	DLX (n=257; 60 mg/d; 9 months) (titration : 1 semaine à 30 mg puis 60 mg) – acute phase = 12 wks	Placebo (n=127; 9 months); acute phase = 12 wks	Endpoint at Week 8 : Mean change (SE)				
						HAMD work/ activities	-1.32 (0.07)	-1.07 (0.11)	P=0.051
						HAMD Maier subscale	-6.11 (0.27)	-4.69 (0.38)	P=0.002
						Response	53 %	44 %	P=0.169
						Remission	29 %	20 %	P=0.209
						Endpoint at Week 12 : Mean change (SE) (*These items remained significant after adjustment for multiple comparisons)			
						HAMD work/ activities	-1.57 (0.07)	-1.56 (0.12)	P=0.898
						HAMD Maier subscale	-6.93 (0.27)	-5.81 (0.43)	P=0.026
						HAMD-17 total	-12.64 (0.50)	-10.33 (0.79)	P=0.013
						CGI-S	-1.93 (0.08)	-1.58 (0.14)	P=0.032
						POMS Brief total score	-26.41 (1.44)	-18.88 (2.38)	P=0.007
						<i>Tension/Anxiety</i>	-4.37 (0.26)	-3.20 (0.44)	P=0.020
						<i>Depression/Dejection</i>	-6.30 (0.33)	-4.64 (0.55)	P=0.010*
						<i>Anger/Hostility</i>	-4.46 (0.28)	-3.09 (0.46)	P=0.010*
						<i>Vigor/Activity</i>	2.55 (0.29)	1.82 (0.49)	P=0.201
						<i>Fatigue/Inertia</i>	-5.30 (0.36)	-4.68 (0.59)	P=0.368
			Age, mean years (SD) 42.2 (12.2); Female : 60.3 %; Age at first episode, mean years (SD) : 30.0 (13.2); Number of previous episodes, mean (SD) : 4.0 (4.8); HAMD work/activities score (0–4) : 2.9 (0.5); HAMD Maier subscale score (0–24) : 11.8 (2.2); HAMD-17 total score (0–52) : 22.9 (4.3); CGI-S (0–7) : 4.6 (0.6);	Age, mean years (SD) 43.7 (12.5); Female : 61.4 %; Age at first episode, mean years (SD) 31.2 (13.7); Number of previous episodes, mean (SD) 3.8 (4.3); HAMD work/activities score (0–4) : 2.8 (0.6); HAMD Maier subscale score (0–24) : 11.7 (1.9) HAMD-17 total score (0–52) : 22.8 (3.7); CGI-S (0–7) : 4.5 (0.6);					

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		treatment-resistant depression based on investigator opinion; pregnant or breastfeeding women	POMS Brief total score (0–100) : 49.0 (19.2);	POMS Brief total score (0–100) : 47.5 (18.7);	Confusion/Bewilderment	-3.62 (0.23)	-2.86 (0.39)	P = 0.090
			Tension/Anxiety (0–20) 9.5 (4.6);	Tension/Anxiety (0–20) 9.2 (4.6);	SASS	7.18 (0.62)	-3.40 (0.99)	P = 0.001
			Depression/Dejection (0– 20) : 11.8 (4.8) :	Depression/Dejection (0– 20) : 11.5 (4.8);	SDS total	-8.32 (0.53)	-6.84 (0.87)	P = 0.142
			Anger/Hostility (0–20) 8.9 (5.4);	Anger/Hostility (0–20) 9.0 (5.4);	Response	63 %	60 %	P = 0.653
			Vigor/Activity (0–20) 3.4 (3.1);	Vigor/Activity (0–20) 3.9 (3.1);	Remission	38 %	35 %	P = 0.731
			Fatigue/Inertia (0–20) 12.8 (4.6);	Fatigue/Inertia (0–20) 12.3 (4.8);	Discontinuation due to adverse events	9.5 %	8.2 %	P = 0.672
			Confusion/Bewilderment (0–20) : 9.7 (4.0);	Confusion/Bewilderment (0–20) : 9.6 (3.9);	Serious adverse events	2.3 %	2.4 %	Non sign
			SASS (0–60) : 27.2 (7.3)* NB : SASS total scores (more impaired) than those in the placebo group	SASS (0–60) : 29.1 (8.4); SDS total (0–30) : 17.8 (7.1)	Treatment-emergent AE (≥ 5 % in the DLX group)			
			SDS total (0–30) : 19.0 (6.5)		Nausea	17.1	5.5	P=0.001
					Dry mouth	15.2	8.7	P=0.078
					Headache	16.0	11.8	P=0.357
					Fatigue	9.7	3.9	P=0.067
					Diarrhea	5.8	8.7	P=0.388
					Dizziness	5.8	4.7	P=0.813
					Constipation	8.6	8.7	P=1.000
					Insomnia	6.6	6.3	P=1.000
					Upper respiratory tract infection	4.3	0.8	P=0.114
					Hyperhidrosis	5.8	1.6	P=0.066
Voir tableau plus bas – Trial 2								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HAMD (HDRS): Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; PGI-I : Patient global impression – improvement; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; POMS : Profile of mood states; SASS : Social adaptation self-evaluation; SDS : Sheehan disability scale ; SQ-SS : S Symptom questionnaire – somatic subscale; SD: Standard deviation; SE: Standard error; TEAE : Treatment-emergent adverse event								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Assessment of depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder treated with duloxetine versus placebo: primary outcomes from two trials conducted under the same protocol									
Oakes et al.2012 Trial 2	ECRA (n=25)	CI : 18–65 y; MDD (DSM-IV-TR; MINI); MADRS score ≥22 AND CGI-S ≥4 at Visits 1 (screening) and 2 (enrollment/Baseline). CE : any current primary DSM-IV-TR diagnosis other than MDD or any anxiety disorder within 6 months preceding enrollment; any previous diagnosis of bipolar disorder, psychosis, or schizoaffective disorder; a serious unstable medical illness likely to require intervention or hospitalization; serious risk of suicide (opinion of the investigator); lack of response of the current episode of major depression to 2 or more adequate courses of AD therapy at a clinically appropriate dose for a minimum of 4 wks or in the opinion of the investigator;	DLX (n=261; 60 mg/d; 9 months) (titration : 1 semaine à 30 mg puis 60 mg) – acute phase = 12 wks	Placebo (n=131; 9 months); acute phase = 12 wks	Endpoint at Week 8 : Mean change (SE)				
						HAMD work/ activities	-1.37 (0.07)	-0.93 (0.09)	<0.001
						HAMD Maier subscale	-6.13 (0.24)	-4.45 (0.33)	<0.001
						Response	53 %	40 %	P = 0.040
						Remission	31 %	17 %	P = 0.007
						Endpoint at Week 12 : Mean change (SE) (*These items remained significant after adjustment for multiple comparisons)			
						HAMD work/ activities	-1.48 (0.08)	-1.13 (0.13)	P=0.019
						HAMD Maier subscale	-6.64 (0.25)	-4.75 (0.40)	<0.001
						HAMD-17 total	-12.11 (0.47)	-8.48 (0.75)	<0.001
						CGI-S	-1.97 (0.09)	-1.25 (0.15)	<0.001
						POMS Brief total score	-28.67 (1.52)	-22.67 (2.37)	P=0.031
						Tension/Anxiety	-4.61 (0.30)	-4.05 (0.49)	0.324
						Depression/Dejection	-6.78 (0.34)	-5.03 (0.53)	0.005*
						Anger/Hostility	-4.94 (0.30)	-3.63 (0.48)	0.019
						Vigor/Activity	2.57 (0.32)	1.48 (0.51)	0.069
						Fatigue/Inertia	-6.08 (0.37)	-5.54 (0.59)	0.435
			Age, mean years (SD) 44.7 (12.2);	Age, mean years (SD) 43.9 (11.9);					
			Female : 64.8 %;	Female : 66.4 %;					
			Age at first episode, mean years (SD) : 30.7 (13.6);	Age at first episode, mean years (SD) 30 (12.6);					
			Number of previous episodes, mean (SD) : 4.9 (5.4);	Number of previous episodes, mean (SD) 5.2 (5.4);					
			HAMD work/activities score (0–4) : 2.8 (0.5);	HAMD work/activities score (0–4) : 2.8 (0.5);					
			HAMD Maier subscale score (0–24) : 11.6 (2.2);	HAMD Maier subscale score (0–24) : 11.6 (2.4)					
			HAMD-17 total score (0–52) : 22.8 (4.5);	HAMD-17 total score (0–52) : 22.9 (4.9);					
			CGI-S (0–7) : 4.7 (0.7);	CGI-S (0–7) : 4.7 (0.7);					

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		treatment-resistant depression based on investigator opinion; pregnant or breastfeeding women	POMS Brief total score (0–100) : 51.8 (19.3); Tension/Anxiety (0–20) 10 (5); Depression/Dejection (0–20) : 12.3 (4.6); Anger/Hostility (0–20) 9.5 (5.1); Vigor/Activity (0–20) 3.6 (3.5); Fatigue/Inertia (0–20) 13.5 (4.7); Confusion/Bewilderment (0–20) : 9.8 (4.1); SASS (0–60) : 27.6 (8.2)* NB : SASS total scores (more impaired) than those in the placebo group SDS total (0–30) : 18.2 (7.1)	POMS Brief total score (0–100) : 51.8 (18.7); Tension/Anxiety (0–20) 10.4 (4.6); Depression/Dejection (0–20) : 12 (4.2); Anger/Hostility (0–20) 9.5 (5.4); Vigor/Activity (0–20) 3.4 (3.0); Fatigue/Inertia (0–20) 13.2 (4.5); Confusion/Bewilderment (0–20) : 10.1 (3.8); SASS (0–60) : 29.3 (8.2); SDS total (0–30) : 17.4 (7.0)	Confusion/Bewilderment	-3.56 (0.25)	-3.10 (0.40)	0.313
					SASS	7.54 (0.61)	4.52 (0.92)	0.006
					SDS total	-7.70 (0.52)	-4.94 (0.84)	0.005
					Response	63 %	46 %	P = 0.016
					Remission	35 %	18 %	P = 0.022
					Discontinuation due to adverse events	6.5 %	8.4 %	P = 0.639
					Treatment-emergent AE (≥ 5 % in the DLX group)			
					Nausea	24.1	9.9	<0.001
					Dry mouth	18.0	9.9	0.038
					Headache	16.9	16.8	1.000
					Fatigue	5.4	6.1	0.817
					Diarrhea	9.6	7.6	0.578
					Dizziness	9.2	5.3	0.235
					Constipation	8.8	5.3	0.314
					Insomnia	6.1	6.1	1.000
					Upper respiratory tract infection	6.5	4.6	0.503
					Hyperhidrosis	2.7	0.8	0.278

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : Treatment with duloxetine was associated with significant improvement in depressive symptoms compared with placebo, but improvement in HAMD work/activities was inconsistent at 8 weeks								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 25) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (8 et 12 weeks); Validité externe limitée; The clinician-rated HAMD work/activities itemhas not been validated as a stand-alone measure forassessing functional outcomes, and as a single item, it has a limited symptom severity range. No active comparator. “Fixed-dose” design used in this trial may not accurately reflect a typical clinical setting, where dose titration is used to optimize responses.								
AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HAMD (HDRS): Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; PGI-I : Patient global impression – improvement; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; POMS : Profile of mood states; SASS : Social adaptation self-evaluation; SDS : Sheehan disability scale ; SQ-SS : S Symptom questionnaire – somatic subscale; SD: Standard deviation; SDS : Sheehan disability scale; SE: Standard error; TEAE : Treatment-emergent adverse event								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés				
						Résultats Intervention		Résultats Comparateur		Effet (IC à 95 %; valeur p)
						DLX 80	DLX 120	Placebo	Parox.	
Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial										
Perahia et al. 2006 Europe de l'est Bulgaria, Croatia, Hungary, Poland, Romania, Russia, and Slovakia.	ECRA (n=22)	Inclusion : ≥ 18 y; MDD (DSM-IV TR; MINI); CGI-S ≥ 4 (moderate) and HAMD ₁₇ total score ≥ 15 at the screening and baseline study visits. Exclusion : any current primary DSM-IV Axis I diagnosis other than MDD or any anxiety disorder as a primary diagnosis within the year preceding enrollment; any previous diagnosis of bipolar disorder, psychosis, or schizoaffective disorder, lack of response to at least two adequate courses of AD therapy (at least 4 weeks' duration) within the therapeutic dose range during their current MDD episode, and serious suicide risk; history of substance abuse or dependence within the past year or a positive urine drug screen; or a serious medical illness (hepatic, cardiovascular, renal, respiratory, hematological,	DLX (n=93; 80 mg/day; acute phase = 8 wks; continuation phase = 6 months);	Placebo (n=99; acute phase = 8 wks; continuation phase = 6 months);	ACUTE PHASE					
			Female : 66.7 %	Female : 65.7 %;	HAMD17 total	-12.1 (0.5)*	-12.4 (0.5)*	-10.8 (0.5)	-11.9 (0.5)	*P ≤ 0.05 vs. placebo; **P ≤ 0.01
			Age, mean years (S.D.) : 46.5 (12.7) ;	Age, mean years (S.D.) : 44.7 (10.1)	HAMD17 subscales					
			HAMD17 total : 21.3 (3.0);	HAMD17 total : 20.6 (3.7);	Anxiety/somatization	-3.5 (0.2)	-3.7 (0.2)	-3.2 (0.2)	-3.4 (0.2)	
			CGI-S : 4.30 (0.48);	CGI-S : 4.23 (0.67);	Core factor	-5.4 (0.2)	-5.5 (0.2)*	-4.8 (0.2)	-5.2 (0.2)	
			MADRS total : 24.7 (4.9);	MADRS total : 24.1 (5.9);	Maier	-6.6 (0.3)*	-6.9 (0.3)**	-5.7 (0.3)	-6.4 (0.3)	
			HAMA total : 19.3 (4.9);	HAMA total : 18.8 (4.4);	Retardation	-4.7 (0.2)*	-4.7 (0.2)*	-4.0 (0.2)	-4.4 (0.2)	
			VAS overall pain : 39.2 (25.8)	VAS overall pain : 34.5 (26.6)	Sleep	-2.0 (0.1)	-2.1 (0.1)	-1.9 (0.1)	-2.2 (0.1)*	
			DLX (n=103; 120 mg/day; acute phase = 8 wks; continuation phase = 6 months)	Paroxetine (n=97; 20 mg/day; acute phase = 8 wks; continuation phase = 6 months);	MADRS	-15.5 (0.7)	-15.9 (0.6)*	-13.7 (0.6)	-15.4 (0.7)	
			Female : 74.8 %;	Female : 71.1 %;	HAMA total	-10.5 (0.5)	-10.5 (0.5)	-9.3 (0.5)	-10.6 (0.5)	
			Age, mean years (S.D.) : 44.0 (10.8) ;	Age, mean years (S.D.) : 45.8 (10.6)	CGI-S	-2.0 (0.1)	-2.0 (0.1)*	-1.7 (0.1)	-2.1 (0.1)**	
			HAMD17 total : 21.4 (4.4)	HAMD17 total : 21.0 (3.4)	PGI-I	2.4 (0.1)*	2.3 (0.1)*	2.7 (0.1)	2.3 (0.1)**	
			CGI-S : 4.30 (0.65);		Discontinuation the study due AE	4.3 %	3.9 %	2.0 %	4.1 %	P = 0.836
					AE with an incidence ≥ 2.5 % for DLX 120 mg/day in					

		endocrine, or neurological disease, or clinically significant laboratory abnormality)	MADRS total : 24.6 (6.4); HAMA total : 19.5 (5.7); VAS overall pain : 36.0 (25.9)	CGI-S : 4.26 (0.58); MADRS total : 24.5 (5.2); HAMA total : 19.9 (5.1); VAS overall pain : 35.6 (25.3)	<table> <tr> <th colspan="6">decreasing frequency.</th></tr> <tr> <td>Nausea</td><td>6 (6.5)</td><td>9 (8.7)*</td><td>1 (1.0)</td><td>6 (6.2)</td><td rowspan="8">* P ≤ 0.05 vs. placebo</td></tr> <tr> <td>Insomnia</td><td>3 (3.2)</td><td>6 (5.8)*</td><td>0 (0.0)</td><td>6 (6.2)*</td></tr> <tr> <td>Headache</td><td>2 (2.2)</td><td>5 (4.9)</td><td>6 (6.1)</td><td>5 (5.2)</td></tr> <tr> <td>Constipation</td><td>4 (4.3)</td><td>4 (3.9)</td><td>5 (5.1)</td><td>2 (2.1)</td></tr> <tr> <td>Dry mouth</td><td>3 (3.2)</td><td>3 (2.9)</td><td>1 (1.0)</td><td>3 (3.1)</td></tr> <tr> <td>Somnolence</td><td>1 (1.1)</td><td>3 (2.9)</td><td>0</td><td>5 (5.2)*</td></tr> <tr> <td>Vomiting</td><td>1 (1.1)</td><td>3 (2.9)</td><td>0</td><td>2 (2.1)</td></tr> <tr> <td>Tachycardia</td><td>0</td><td>3 (2.9)</td><td>1 (1.0)</td><td>1 (1.0)</td></tr> <tr> <td>Probability of treatment-emergent dysfunction (%)</td><td>63.1 %*</td><td>30.1 %</td><td>9.6 %</td><td>64.1 %*</td><td>*DLX 80mg vs placebo P = 0.017;</td></tr> <tr> <td>Probability of baseline dysfunction resolving (%)</td><td>37.2 %</td><td>24.4 %</td><td>26.4 %</td><td>33.8 %</td><td>*Paroxetine vs placebo P = 0.018</td></tr> <tr> <th colspan="6">CONTINUATION PHASE (Mean change from end of acute phase to endpoint ± S.D.)</th></tr> <tr> <td></td><td>N=70</td><td>N=80</td><td>N=70</td><td>N=70</td><td rowspan="6">Pas de différence sign entre les groupes</td></tr> <tr> <td>HAMD₁₇ total</td><td>-3.3 (3.9)</td><td>-2.5 (4.7)</td><td>-2.3 (5.1)</td><td>-3.6 (4.3)</td></tr> <tr> <td>MADRS</td><td>-4.0 (4.8)</td><td>-2.5 (5.9)</td><td>-4.0 (5.0)</td><td>-3.9 (5.1)</td></tr> <tr> <td>HAMA total</td><td>-2.9 (3.7)</td><td>-2.0 (5.1)</td><td>-2.1 (5.0)</td><td>-3.4 (4.2)</td></tr> <tr> <td>CGI-S</td><td>-0.6 (0.8)</td><td>-0.6 (1.0)</td><td>-0.5 (1.0)</td><td>-0.6 (0.8)</td></tr> <tr> <td>PGI-I</td><td>1.9 (0.9)</td><td>2.1 (1.3)</td><td>2.3 (1.2)</td><td>1.8 (1.0)</td></tr> <tr> <td>Discontinuation due to AE</td><td>2.8 %</td><td>3.7 %</td><td>1.4 %</td><td>0%</td><td></td></tr> <tr> <td colspan="6">AE with an incidence ≥ 2.0 % for duloxetine 120 mg/day in decreasing frequency. These adverse events were</td></tr> </table>	decreasing frequency.						Nausea	6 (6.5)	9 (8.7)*	1 (1.0)	6 (6.2)	* P ≤ 0.05 vs. placebo	Insomnia	3 (3.2)	6 (5.8)*	0 (0.0)	6 (6.2)*	Headache	2 (2.2)	5 (4.9)	6 (6.1)	5 (5.2)	Constipation	4 (4.3)	4 (3.9)	5 (5.1)	2 (2.1)	Dry mouth	3 (3.2)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (3.1)	Somnolence	1 (1.1)	3 (2.9)	0	5 (5.2)*	Vomiting	1 (1.1)	3 (2.9)	0	2 (2.1)	Tachycardia	0	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	Probability of treatment-emergent dysfunction (%)	63.1 %*	30.1 %	9.6 %	64.1 %*	*DLX 80mg vs placebo P = 0.017;	Probability of baseline dysfunction resolving (%)	37.2 %	24.4 %	26.4 %	33.8 %	*Paroxetine vs placebo P = 0.018	CONTINUATION PHASE (Mean change from end of acute phase to endpoint ± S.D.)							N=70	N=80	N=70	N=70	Pas de différence sign entre les groupes	HAMD ₁₇ total	-3.3 (3.9)	-2.5 (4.7)	-2.3 (5.1)	-3.6 (4.3)	MADRS	-4.0 (4.8)	-2.5 (5.9)	-4.0 (5.0)	-3.9 (5.1)	HAMA total	-2.9 (3.7)	-2.0 (5.1)	-2.1 (5.0)	-3.4 (4.2)	CGI-S	-0.6 (0.8)	-0.6 (1.0)	-0.5 (1.0)	-0.6 (0.8)	PGI-I	1.9 (0.9)	2.1 (1.3)	2.3 (1.2)	1.8 (1.0)	Discontinuation due to AE	2.8 %	3.7 %	1.4 %	0%		AE with an incidence ≥ 2.0 % for duloxetine 120 mg/day in decreasing frequency. These adverse events were					
decreasing frequency.																																																																																																																	
Nausea	6 (6.5)	9 (8.7)*	1 (1.0)	6 (6.2)	* P ≤ 0.05 vs. placebo																																																																																																												
Insomnia	3 (3.2)	6 (5.8)*	0 (0.0)	6 (6.2)*																																																																																																													
Headache	2 (2.2)	5 (4.9)	6 (6.1)	5 (5.2)																																																																																																													
Constipation	4 (4.3)	4 (3.9)	5 (5.1)	2 (2.1)																																																																																																													
Dry mouth	3 (3.2)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (3.1)																																																																																																													
Somnolence	1 (1.1)	3 (2.9)	0	5 (5.2)*																																																																																																													
Vomiting	1 (1.1)	3 (2.9)	0	2 (2.1)																																																																																																													
Tachycardia	0	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)																																																																																																													
Probability of treatment-emergent dysfunction (%)	63.1 %*	30.1 %	9.6 %	64.1 %*	*DLX 80mg vs placebo P = 0.017;																																																																																																												
Probability of baseline dysfunction resolving (%)	37.2 %	24.4 %	26.4 %	33.8 %	*Paroxetine vs placebo P = 0.018																																																																																																												
CONTINUATION PHASE (Mean change from end of acute phase to endpoint ± S.D.)																																																																																																																	
	N=70	N=80	N=70	N=70	Pas de différence sign entre les groupes																																																																																																												
HAMD ₁₇ total	-3.3 (3.9)	-2.5 (4.7)	-2.3 (5.1)	-3.6 (4.3)																																																																																																													
MADRS	-4.0 (4.8)	-2.5 (5.9)	-4.0 (5.0)	-3.9 (5.1)																																																																																																													
HAMA total	-2.9 (3.7)	-2.0 (5.1)	-2.1 (5.0)	-3.4 (4.2)																																																																																																													
CGI-S	-0.6 (0.8)	-0.6 (1.0)	-0.5 (1.0)	-0.6 (0.8)																																																																																																													
PGI-I	1.9 (0.9)	2.1 (1.3)	2.3 (1.2)	1.8 (1.0)																																																																																																													
Discontinuation due to AE	2.8 %	3.7 %	1.4 %	0%																																																																																																													
AE with an incidence ≥ 2.0 % for duloxetine 120 mg/day in decreasing frequency. These adverse events were																																																																																																																	

						<i>new or worsened in the continuation</i>					
						<i>Headache</i>	1 (1.4)	4 (4.9)	3 (4.2)	7 (10.0)	NR
						<i>Insomnia</i>	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.4)	1 (1.4)	
						<i>Increased weight</i>	2 (2.8)	2 (2.5)	1 (1.4)	2 (2.9)	
						<i>Decreased weight</i>	2 (2.8)	2 (2.5)	2 (2.8)	0 (0.0)	
						<i>Urinary tract infection</i>	1 (1.4)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
						<i>Liver function test abnormal</i>	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
						<i>Nausea</i>	3 (4.2)	1 (1.2)	1 (1.4)	0 (0.0)	
						<i>Anxiety</i>	1 (1.4)	1 (1.2)	2 (2.8)	0 (0.0)	
						<i>Viral infection</i>	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.3)	
						Probability of treatment-emergent dysfunction (%)	25 %	20.7 %	24.7 %	24.7 %	NS
						Probability of baseline dysfunction resolving (%)	45.1 %	33.3 %	39.3 %	54.5 %	

Conclusion des auteurs :

The efficacy of duloxetine at doses of 80 and 120 mg/day in the treatment of MDD was demonstrated. Tolerability, as measured by TEAEs, and safety were similar to paroxetine 20 mg/day and consistent with previous published data on duloxetine in the treatment of MDD.

Forces

ECRA multicentrique (n de sites = 22) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle

Faiblesses

Other than for the noninferiority test, this study was not designed or powered to make comparisons between duloxetine and paroxetine. Thus, direct comparisons between duloxetine and paroxetine should be approached with caution. Even though it has been that shown paroxetine 20 mg/day would be the optimal dose for most patients with MDD [28–30], some patients in this study might have benefited from an increased dose of paroxetine. Side effects were not sought after but rather spontaneous reports were collected and recorded. Studies have shown that the overall number of side effects reported during drug treatment will generally be higher with solicited versus unsolicited collection methods [31]. Limitations that restrict generalization of data from this study to the clinical setting include: 1) only outpatients were allowed in the study; 2) patients had few or no comorbid comorbid medical conditions and; 3) patients were taking few concomitant medications. Validité externe limitée

No active comparator. “Fixed-dose” design used in this trial may not accurately reflect a typical clinical setting, where dose titration is used to optimize responses.

AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HDRS: Hamilton depression rating scale; MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major depressive disorder; PGI-I : Patient global impression – improvement; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; QLDS : Quality of life in depression scale; SDS : Sheehan disability scale ; SQ-SS : S Symptom questionnaire – somatic subscale; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS : Visual analogue scale

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder								
Perahia et al. 2006 USA	Post hoc analysis – 2 ECRA; n=39	CI : ≥ 18 y; MDD DSM - IV; MINI); HAMD17 score ≥ 15 and CGI-S ≥ 4 at screening and before the start of treatment. CE : current Axis I disorder other than MDD, including but not limited to dysthymia; an anxiety disorder as a primary diagnosis within a year of study entry; Axis II disorder that could interfere with compliance with the study protocol; serious medical illness, history of substance abuse or dependence within a year of study entry, or a positive urine drug screen; lack of response of the current depressive episode to 2 or more adequate courses of AD therapy, treatment-resistant depression, initiation or stoppage of psychotherapy within 6 weeks before enrolment or starting sychotherapy at any time during the study.	DLX (n= 75; 60 mg/d; 9 wks); Age (y) Mean (SD) : 39.6 (13.1); Female : 64 % ; HAMD17 total Mean (SD) : 16.7 (1.0); CGI-S Mean (SD) : 4.1 (0.2); Age at 1st depressive episode Mean (SD) : 28.2 (13.2); Duration of current depressive episode (wks) Mean (SD) : 116.8 (202.1); Number of previous depressive episodes Mean (SD) : 5.4 (16.5)	Placebo (n=84; 9 wks) Age (y) Mean (SD) : 41.8 (15.7); Female (%) : 61.9 %; HAMD17 total Mean (SD) : 16.9 (1.1) ; CGI-S Mean (SD) : 4.1 (0.3) ; Age at 1st depressive episode Mean (SD) : 28.8 (15.6) Duration of current depressive episode (wks) Mean (SD) : 108.0 (310.7) Number of previous depressive episodes Mean (SD) : 5.8 (16.8)	HAMD17 total	-7.0	-4.1	0.005
					CGI-S	-1.4	-0.9	0.010
					PGI-I	2.7	3.4	<0.001
					VAS			
					Overall	-9.9	-3.5	0.045
					Headache	-1.1	-1.7	0.854
					Back pain	-9.2	-2.3	0.024
					Shoulder pain	-6.9	-3.9	0.243
					Interference with daily activities	-3.7	-1.6	0.443
					Time in pain while awake	-10.7	-6.6	0.272
					SSI aerage	-0.3	-0.2	0.042
					SSIpain	-2.3	-1.4	0.075
					Rate of remission	40.8 %	24.4 %	0.037
					Rate of response	47.9 %	29.3 %	0.020
					Discontinuation due to AE	13.3 %	4.8 %	0.09
					TEAE reported in ≥5%	93.3 %	72.6 %	<0.001
					Nausea	26 (34.7)	6 (7.1)	<0.001
					Dry mouth	17 (22.7)	6 (7.1)	0.006
					Headache	15 (20.0)	20 (23.8)	0.574
					Dizziness	14 (18.7)	4 (4.8)	0.006
					Appetite decreased	10 (13.3)	2 (2.4)	0.010
					Constipation	10 (13.3)	3 (3.6)	0.026
					Insomnia	9 (12.0)	10 (11.9)	0.981
					Somnolence	8 (10.7)	7 (8.3)	0.616
					Vomiting	8 (10.7)	2 (2.4)	0.032
					Diarrhoea	7 (9.3)	5 (6.0)	0.429

					Fatigue	7 (9.3)	3 (3.6)	0.137
					Pharyngitis	7 (9.3)	6 (7.1)	0.619
					Upper respiratory tract infection	7 (9.3)	4 (4.8)	0.262
					Back pain	5 (6.7)	2 (2.4)	0.183
					Dyspepsia	4 (5.3)	8 (9.5)	0.323
Conclusion des auteurs : Duloxetine 60 mg/day is effective and well tolerated in milder MDD								
Forces 2 ECRA multicentrique (n de sites = 39) – Recours à des échelles validées – Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (9 weeks); Validité externe limitée ; No active comparator; “Fixed-dose” design used in this trial; patients in the analysis population had baseline HAM-D17 scores of 15–18, indicative of milder depression, and CGI-S scores of ≥4, 4 being indicative of ‘moderate’ depression- post-hoc analysis of pooled data from a subgroup of patients from 2 separate trials.								
AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAM-D (HDRS): Hamilton depression rating scale; MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major depressive disorder; PGI-I : Patient global impression – improvement; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SSI : Somatic symptom inventory; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS : Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Temporal Profiles and Dose-Responsiveness of Side Effects with Escitalopram and Duloxetine in Treatment-Naïve Depressed Adults									
Polychroniou et al. 2018 USA	ECRA	Inclusion : 18–65 y ; non-psychotic major depressive episode (DSM-IV) and never previously received an evidence-based treatment for MDD; HDRS ≥18 at screening and ≥15 at baseline. Exclusion : lifetime history of bipolar disorder, primary psychotic disorder, or dementia, or a current diagnosis of obsessive-compulsive disorder, eating disorder, dissociative disorder or substance abuse or dependence; significant uncontrolled medical conditions or any condition that could interfere with the study or the interpretation of the study results; ever (lifetime) received treatment with any AD Rx for ≥ 4 weeks at a minimally effective dose; any lifetime exposure (i.e., a single dose) to citalopram, escitalopram or DLX	DLX (n=106; 30–60mg/d 12 wks);	Escitalopram (n=105; 10–20 mg/d; 12 wks)	AE (% et p-value)				
			Age (yrs) Mean (SD) (38.2 11.4)* ;	Age (yrs) Mean (SD) 41.1 (12.1);		Nausea	30.2	24.8	0.38
			Age at first episode (yrs) Mean (SD) : 27.7 (13.4)*	Age at first episode (yrs) Mean (SD) : 32.8 (15.1)		Headache	24.5	25.7	0.84
			Current episode duration (wks) Mean (SD) : 123.9 (237.7)	Current episode duration (wks) Mean (SD) : 103.8 (159.1);		Somnolence	23.6	21.9	0.77
			HDRS Mean (SD) : 19.4 (3.8)	HDRS Mean (SD) : 20.0 3.6		Sexual dysfunction	22.6	21.9	0.90
			BDI Mean (SD) : 23.3 (7.3)	BDI Mean (SD) : 23.3 (7.2)		Fatigue	22.6	21	0.77
			HAMA Mean (SD) : 15.1 (5.1)	HAMA Mean (SD) : 16.6 (5.0);		Insomnia	23.6	19	0.42
			Female: 57,5 %	Female: 53,3 %;		Dry mouth	23.6	15.2	0.13
			Current Anxiety Disorder: 40,6 %	Current Anxiety Disorder: 42,9%;		Dizziness	16	15.2	0.87
			Previous Episodes : 1: 44,3 %; 2: 23,6 % ≥3: 32,1 %	Previous Episodes : 1: 54.8 %; 2: 16,3 %; ≥3: 28,8 %;		Diarrhea	16	14.3	0.72
			Chronic Episode (≥2 yrs): 32,4 %	Chronic Episode (≥2 yrs): 28,2 %		Constipation	11.3	7.6	0.36
						Anxiety	9.4	7.6	0.64
						Abdominal pain	10.4	5.7	0.21
						Yawning	8.5	6.7	0.62
						Appetite decreased	8.5	6.7	0.62
						Emotional blunting	3.8	10.5	0.06
						Dyspepsia	7.5	5.7	0.59
						Bruxism	5.7	7.6	0.57
						Sweating increased	8.5	3.8	0.16
						Jitteriness	5.7	5.7	0.99
						Restlessness	5.7	4.8	0.77
									Mean number of unique side effects

Conclusion des auteurs :

Although the use of physician-assessed side effects runs the risk of incomplete capture of all side effects, there are substantial advantages to this approach in reducing false positives and allowing greater signal-to-noise ratio in the collected data. Starting duloxetine at 30 mg/day is a prudent approach to minimize nausea for many patients. Side effects occurring during treatment need not lead to high rates of treatment drop-out if prescribers dose medications judiciously and regularly attend to patients' experiences

Forces

ECRA – analyse en ITT - Double aveugle – Dose variable

Faiblesses

Suivi cours (12 weeks); Validité externe limitée - No placebo –Différences significatives entre les groupes dans les caractéristiques de base (biais de confusion potentiel) ; absence of a structured side effect rating questionnaire; mean dose of duloxetine lower than doses typically used by psychiatrists to treat MDD, though it is within the 40–60 mg/day dose indicated on the medication label. Duloxetine was also started at a slightly sub-threshold dose (30 mg/day) compared to escitalopram (10 mg/day). A higher starting dose or mean dose of duloxetine may have resulted in more frequent noradrenergic-related side effects. Although patients were evaluated for abuse of alcohol or use of illicit substances during the screening phase of the study, they were not re-evaluated for these factors after they initiated treatment.

AE: Adverse effect; BDI : Beck depression inventory; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HAM-D (HDRS): Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SE: Standard error

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial									
Raskin et al. 2007 USA	ECRA multicentrique	Inclusion : ≥65 y; recurrent major depressive disorder (MDD-DSM-IV; MINI); HAM-D total score ≥18 at visits 1 and 2; a Mini-Mental State Examination (MMSE) score ≥20 with or without mild dementia; and ≥ one previous episode of major depression. MMSE score of 20 to 23 = mild dementia; MMSE≥24 were categorized as having no dementia. Exclusion : current primary axis I diagnosis other than major depressive disorder or mild dementia (including dysthymia or psychotic depression); previous diagnosis of psychotic disorder; organic mental disorder, moderate to severe dementia, or mental retardation; serious or unstable medical illness, psychological condition, or clinically significant laboratory abnormality that, in the	DLX (n = 207; 60 mg/d; 8 weeks);	Placebo (n = 104; 8 wks);	Geriatric Depression Scale reduction	-4.07	-1.34	p≤0.001 : at endpoint (better for DLX)	
			Female : 60.4 %	Female : 57.7 %;	HAM-D reduction total scores	-6.49	-3.72		
			Age (y) Mean (SD): 72.6 (5.7)	Age (y) Mean (SD): 73.3 (5.7)	CGI - S	NR	NR		
			HAM-D total score (visit 1) Mean (SD): 22.4 (3.8)	HAM-D total score (visit 1) Mean (SD): 22 (3.6)	Changes from baseline to endpoint in Geriatric Depression Scale (comparison between more and less severe depressed patients)	NR	NR	greater advantage of DLX over placebo (p= 0.09) in the patients with more severe depression compared with those with less severe depression;	
			HAM-D total score (random assignment, visit 3) Mean (SD): 18.8 (4.8)	HAM-D total score (random assignment, visit 3) Mean (SD): 18.9 (4.5)		Changes from baseline to endpoint in HAM-D total scores analyzed in sub-groups by baseline HAM-D scores	NR	NR	greater advantage of DLX over placebo (p= 0.03) in the patients with more severe depression compared with those with less severe depression
			Geriatric Depression Scale score Mean (SD): 18.4 (6.7)*	Geriatric Depression Scale score Mean (SD): 16.2 (7.8)					
			Number of previous episodes Mean (SD): 5 (15)	Number of previous episodes Mean (SD): 6.3 (13.6);					
Visual Analogue Scale overall score Mean (SD): 30.1 (25.8)	Visual Analogue Scale overall score Mean (SD): 33.5 (28.4)	Response rate	NR	NR	p<0.001 (for DLX)				
Mild dementia: 10,6 %	Mild dementia: 8.7 %	Remission rate	NR	NR	p<0.02 for DLX				

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		opinion of the investigator, would compromise participation in this study or belik ely to lead to hospitalization during the course of the study; or an alanine transaminase, aspartate transaminase, or gamma glutamyl transferase level >1.5 times the upper limit of normal, based on Eli Lilly and Company's reference ranges.			Visual Analogue Scale for back pain scores	NR	NR	p<0.001 (greater improvement for DLX)
					Visual Analogue Scale for amount of time in pain while awake	NR	NR	p<0.05 (greater improvement for DLX)
					Visual Analogue Scale for other pain measures including overall pain, headache, shoulder pain, and pain interference with daily activities	NR	NR	NS
Conclusion des auteurs : In conclusion, the present results suggest that duloxetine, 60 mg/day, is effective in improving cognition and depression measures in patients with recurrent major depressive disorder age ≥65 years. Duloxetine also may be an effective treatment for some pain symptoms in these patients. The dual action of duloxetine on 5-HT and norepinephrine reuptake inhibition may explain its efficacy in treating the traditional symptoms of depression as well as improving some cognitive and pain symptoms. The study results also suggest that duloxetine, 60 mg/day, is well tolerated in elderly patients. Collectively, the present results indicate that duloxetine, 60 mg/day, may represent a new treatment option for older patients with recurrent major depressive disorder.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = non indiqué) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks); validité externe limitée (exclusion of patients with serious or unstable medical illnesses, including psychosis; exclusion of first-episode patients and those with significant psychiatric comorbidities) - no active comparator; limited dose flexibility.								
AE: Adverse effect; CGI-S : Clinical global impression – severity; DLX: Duloxetine; HAM-D (HDRS): Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS : Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Safety and Tolerability of Duloxetine at 60 mg Once Daily in Elderly Patients With Major Depressive Disorder									
Raskin et al. 2008 USA	ECRA	Inclusion : ≥65 y; recurrent major depressive disorder (MDD-DSM-IV; MINI); HAM-D total score ≥18 at visits 1 and 2; a Mini-Mental State Examination (MMSE) score ≥20 with or without mild dementia; and ≥ one previous episode of major depression. MMSE score of 20 to 23 = mild dementia; MMSE≥24 were categorized as having no dementia Exclusion : current primary axis I diagnosis other than major depressive disorder or mild dementia (including dysthymia or psychotic depression); previous diagnosis of psychotic disorder; organic mental disorder, moderate to severe dementia, or mental retardation; serious or unstable medical illness, psychological condition, or clinically significant laboratory abnormality that, in the opinion of the investigator, would	DLX (n = 207; 60 mg/d; 8 weeks); Female : 60.4 % Age (y) Mean (SD): 72.6 (5.7) Hamilton depression rating scale (HAM-D) total score (visit 1) Mean (SD): 22.4 (3.8) Number of previous episodes Mean (SD): 5 (15)	Placebo (n = 104; 8 wks); Female : 57.7 %; Age (y) Mean (SD): 73.3 (5.7) HAM-D total score (visit 1) Mean (SD): 22 (3.6) Number of previous episodes Mean (SD): 6.3 (13.6);	Serious adverse events (involving hospitalization or considered life-threatening)		1 (0.5 %)	3 (2.9 %)	Non rapporté
					Overall discontinuation rates		21.7 %	23.1 %	P = 0.775
					Discontinuation due to lack of efficacy		2.9 %	9.6 %	P=0.026
					Discontinuation due to adverse events		9.7 %	8.7 %	P = 0.839
					Treatment-Emergent Adverse Events, Overall, and by Age Subgroup (≥5 % for DLX and Twice the Rate of Placebo Overall) (N %) et p-value				
					Any	Overall	145 (70.0)	67 (64.4)	0.367
						<75	101 (70.6)	45 (65.2)	0.433
						≥75	44 (68.8)	22 (62.9)	0.656
					Dry mouth	Overall	30 (14.5)	2 (1.9)	<0.001
						<75	23 (16.1)	1 (1.4)	<0.001
						≥75	7 (10.9)	1 (2.9)	0.254
					Nausea	Overall	26 (12.6)	4 (3.8)	0.014
						<75	22 (15.4)	0 (0.0)	<0.001
						≥75	4 (6.3)	4 (11.4)	0.448
Constipation	Overall	21 (10.1)	5 (4.8)	0.131					
	<75	16 (11.2)	5 (7.2)	0.466					
	≥75	5 (7.8)	0 (0.0)	0.158					
Dizziness	Overall	17 (8.2)	3 (2.9)	0.087					

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués		Résultats rapportés		
							Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		compromise participation in this study or belik ely to lead to hospitalization during the course of the study; or an alanine transaminase, aspartate transaminase, or gamma glutamyl transferase level >1.5 times the upper limit of normal, based on Eli Lilly and Company's reference ranges.				<75	15 (10.5)	2 (2.9)	0.063
						≥75	2 (3.1)	1 (2.9)	1.000
					Diarrhea	Overall	17 (8.2)	2 (1.9)	0.042
						<75	14 (9.8)	1 (1.4)	0.041
						≥75	3 (4.7)	1 (2.9)	1.000
					Fatigue	Overall	13 (6.3)	3 (2.9)	0.279
						<75	6 (4.2)	3 (4.3)	1.000
						≥75	7 (10.9)	0 (0.0)	0.049
					Somnolence	Overall	11 (5.3)	1 (1.0)	0.067
						<75	9 (6.3)	1 (1.4)	0.172
						≥75	2 (3.1)	0 (0.0)	0.538
					Treatment-emergent falls after randomization		2.4 %	2.9 %	NR
Conclusion des auteurs In conclusion, duloxetine seems to have a favorable safety and tolerability profile in this group of patients 65 years and older, including those areas of special concern among elderly patients (eg, cardiovascular safety and falls). The results presented here support the conclusion that no special dosing adjustments or titration schemes are required in elderly patients.									
Forces ECRA multicentrique (n de sites = non rapporté) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT Double aveugle									
Faiblesses Suivi cours (8 weeks - safety of long-term use of antidepressants is important but could not be evaluated in this short-term study); Validité externe limitée (study participants had relatively fewer comorbid medical conditions and concomitant medications compared with their general outpatient counterparts) - No active comparator- Placebo lead-in and fixed dose schedule, which are not typical of clinical practice and may have resulted in somewhat different findings than a schedule with no placebo lead-in and in which individual dose titrations were permitted. Moreover, analyses of safety measures were likely to be underpowered, and therefore, negative findings (ie, lack of statistical significance) should always be interpreted in light of the magnitude of the difference and its clinical importance.									

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Acute and Long-term Treatment of Late-Life Major Depressive Disorder: Duloxetine Versus Placebo								
Robinson et al. 2014 United States, France, Mexico, and Puerto Rico	ECRA (N=38)	Inclusion : ≥65y; MDD (DSM IV-TR; MINI) Mini-Mental State Examination score ≥20; and MADRS ≥ 20; Exclusion : history of bipolar, panic, or obsessive-compulsive disorder, psychosis, or schizophrenia; current DSM IV -TR primary axis I diagnosis other than MDD; serious suicidal risk; lack of response of current MDD episode to two or more adequate doses of AD therapy, or an adequate trial of DLX at any time; and serious unstable medical illness or clinically significant laboratory abnormality.	DLX (n=204; 60 – 120 mg/d; 24wks)	Placebo (n=95; 24 wks)	Mean changes (±SE) in HAMD-17 Maier subscale scores after 12 weeks	-4.34 ± 0.29	-3.90 ± 0.44	p= 0.397
			Age, yrs, mean (SD) 73.01 (6.26);	Age, yrs, mean (SD) 73.1 (5.64);	Mean changes (±SE) in HAMD-17 Maier subscale scores after 24 weeks	-5.31 ± 0.29	-4.17 ± 0.54	p= 0.059
			Female: 66,2 %	Female: 58.9 %	NB : but, statistically significant separation favoring DLX occurred at weeks 4, 8, 16, and 20			
			Mild dementia status, mean (%): 6 (3.0);	Mild dementia status, mean (%) : 2 (2.1 %);				
			Mini-Mental State Examination total score (mean (SD)) : 28.6 (1.8);	Mini-Mental State Examination total score (mean (SD)) : 28.4 (1.7);				
			HAMD-17, total score 19.4 (5.6);	HAMD-17, total score 19.3 (5.8);	Mean change (±SE) in GDS at week 12	-6.01 ±0.53	-4.53 ±0.79	P=0.115
			HAMD-17, Maier subscale: 9.96 (3.1);	HAMD-17, Maier subscale: 10.1 (3.4);	Mean change (±SE) in GDS at week 24	-7.02 ±0.58	-3.66±1.00	P=0.004
			CGI-S: 4.12 (0.7);	CGI-S: 4.4 (0.8);	CGI-S	NR	NR	Significantly greater improvement for DLX compared with placebo at weeks 4, 8, 16, 20, and 24
			GDS: 18.54 (6.9);	GDS: 17.64 (6.7);	PGI-I	NR	NR	Significantly Greater improvement for DLX compared with placebo at weeks 4 and 8 only (p = <0.001)
			MADRS: 29.3 (5.6);	MADRS: 28.5 (5.4);				
BPI 24-hour average pain score: 3.48 (2.7);	BPI 24-hour average pain score: 3.48 (2.6);	HAMD total score			Greater improvement compared with placebo at wks 4 (p=0.013), 8 (p=0.021); 16 (p=0.003) and 20 (p=0.007)			
NRS overall pain score: 3.79 (3.0).	NRS overall pain score: 3.59 (2.7);	Probability of response	NR	NR	Significantly greater for DLX compared with placebo at weeks 2 and			

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
								4, but not at week 8 through study end
					ACUTE PHASE			
					BPI pain severity			
					<i>Average pain</i>	-0.14 (0.18)	-0.83 (0.13)	<0.001
					<i>Worst pain</i>	-0.18 (0.19)	-0.66 (0.14)	0.034
					<i>Least pain</i>	0 (0.15)	-0.47 (0.11)	0.009
					<i>Pain right now</i>	-0.26 (0.18)	-0.78 (0.13)	0.016
					BPI pain interference			
					<i>General activity</i>	-0.03 (0.19)	-0.58 (0.13)	0.011
					<i>Mood</i>	-0.03 (0.19)	-0.82 (0.14)	<0.001
					<i>Walking</i>	-0.19 (0.20)	-0.74 (0.14)	0.019
					<i>Normal work</i>	-0.01 (0.21)	-0.72 (0.15)	0.003
					<i>Relations</i>	-0.03 (0.19)	-0.6 (0.13)	0.010
					<i>Sleep</i>	-0.17 (0.21)	-0.77 (0.15)	0.015
					<i>Enjoyment of life</i>	0.03 (0.21)	-0.93 (0.15)	<0.001
					NRS			
					<i>Overall pain</i>	-0.05 (0.18)	-0.65 (0.13)	0.005
					<i>Headaches</i>	0.01 (0.16)	-0.32 (0.12)	0.078
					<i>Back pain</i>	0 (0.20)	-0.63 (0.14)	0.007
					<i>Shoulder pain</i>	-0.22 (0.17)	-0.54 (0.12)	0.124
					<i>Interference with daily activities</i>	-0.2 (0.20)	-0.84 (0.14)	0.006

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					<i>Time in pain while awake</i>	-0.04 (0.19)	-0.75 (0.14)	0.002
					ACUTE AND CONTINUATION PHASE			
					BPI pain severity			
					<i>Average pain</i>	-0.37 (0.18)	-0.87 (0.12)	0.013
					<i>Worst pain</i>	-0.36 (0.20)	-0.74 (0.14)	0.100
					<i>Least pain</i>	-0.26 (0.16)	-0.54 (0.11)	0.126
					<i>Pain right now</i>	-0.46 (0.18)	-0.86 (0.13)	0.058
					BPI pain interference			
					<i>General activity</i>	-0.23 (0.19)	-0.65 (0.13)	0.060
					<i>Mood</i>	-0.25 (0.19)	-0.95 (0.13)	0.002
					<i>Walking</i>	-0.24 (0.21)	-0.75 (0.15)	0.040
					<i>Normal work</i>	-0.19 (0.21)	-0.79 (0.15)	0.014
					<i>Relations</i>	-0.18 (0.19)	-0.73 (0.13)	0.010
					<i>Sleep</i>	-0.26 (0.21)	-0.94 (0.14)	0.005
					<i>Enjoyment of life</i>	0.08 (0.21)	-1.04 (15)	<0.001
					NRS			
					<i>Overall pain</i>	-0.40 (0.19)	-0.67 (0.13)	0.204
					<i>Headaches</i>	0.01 (0.18)	-0.28 (0.12)	0.147
					<i>Back pain</i>	-0.15 (0.21)	-0.75 (0.14)	0.013
					<i>Shoulder pain</i>	-0.30 (0.18)	-0.55 (0.13)	0.231
					<i>Interference with daily activities</i>	-0.34 (0.21)	-0.91 (0.15)	0.019
					<i>Time in pain while awake</i>	-0.33 (0.20)	-0.80 (0.13)	0.036
					Adjusted Mean Changea in BPI Items During the Acute Phase Among Patients With at Least Moderate Pain at Baseline			
					BPI pain severity			
					<i>Average pain</i>	-0.82 (0.29)	-1.66 (0.20)	0.009

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Worst pain	-0.95 (0.30)	-1.46 (0.21)	0.124
					Least pain	-0.34 (0.26)	-1.02 (0.18)	0.017
					Pain right now	-0.77 (0.30)	-1.49 (0.21)	0.031
					BPI pain interference			
					General activity	-0.44 (0.28)	-1.28 (0.20)	0.008
					Mood	-0.65 (0.30)	-1.56 (0.21)	0.007
					Walking	-0.79 (0.32)	-1.37 (0.22)	0.106
					Normal work	-0.53 (0.32)	-1.34 (0.22)	0.024
					Relations	-0.39 (0.30)	-1.04 (0.21)	0.052
					Sleep	-0.59 (0.33)	-1.32 (0.23)	0.043
					Enjoyment of life	-0.52 (0.33)	-1.56 (0.23)	0.005
					Serious AE (24 wks)	N=13	N=4	NS
					Discontinuation due to serious AE	N=5 <i>NB : 1 SAE was judged by the investigator to be related to study drug: hip fracture in a DLX grp as a result of a fall.</i>	N=1	NR
					Discontinuation due to AE	15.3 %	5.8 %	P=0.01
					TEAE falls i) acute phase ii) acute + continuation phase	i) 16.1 % ii) 23.7 %	i) 9.9 % ii) 14.0 %	i) p=0.15 ii) p=0.04

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : In conclusion, although duloxetine did not show significant improvement over placebo in the HAM-D- 17 Maier subscale score at 12 weeks of treatment, significantly greater improvement was observed at various time points across the 24-week study period, with similar results in both clinician- and patient rated depression measures. Also, the study documented the beneficial effects of duloxetine on pain in elderly patients with MDD.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 38) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle – long suivi (24 wks)								
Faiblesses No active comparator. “Fixed-dose” design used in the acute phase. Validité externe limitée (mostly white; mostly women; limited baseline cognitive impairment; exclusion of patients with a primary axis I disorder). The timing of the shift from acute to optimization phase was not blinded – biais de sélection potentiel (pertes au suivi liées au AE plus grandes dans le grpe DLX)								
AE: Adverse effect; BPI : Brief pain inventory ; CGI-I: CGI-S; Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; GDS : Geriatric depression scale; HDRS (HAM-D): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NRS : Numeric rating scale; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Efficacy and Tolerability of Duloxetine Treatment in Elderly Patients with Major Depressive Disorder and Concurrent Anxiety Symptoms								
Russell et al. 2007 USA	Post hoc analyses of an ECRA	Inclusion : ≥65 y; recurrent major depressive disorder (MDD-DSM-IV; MINI); HAM-D total score ≥18 at visits 1 and 2; a Mini-Mental State Examination (MMSE) score ≥20 with or without mild dementia; and ≥ one previous episode of major depression. MMSE score of 20 to 23 = mild dementia; MMSE≥24 were categorized as having no dementia Exclusion : current primary axis I diagnosis other than major depressive disorder or mild dementia (including dysthymia or psychotic depression); previous diagnosis of psychotic disorder; organic mental disorder, moderate to severe dementia, or mental retardation; serious or unstable medical illness, psychological condition, or clinically significant laboratory abnormality that, in the	DLX (n = 207; 60 mg/d; 8 weeks); Low anxiety : n=77; High anxiety : n=130; The numbers of patients in each age subgroup : <75 : n=143; ≥75 : n=64	Placebo (n = 104; 8 wks); Low anxiety : n=35; High anxiety : n=69 The numbers of patients in each age subgroup: <75 : n=69; ≥75 : n=35	Baseline to endpoint improvement on Psychic Anxiety in all patients (least squares mean change)	-0.62	-0.18	Significantly greater for DLX compared : p<0.001 <i>NB : effect of dlx vs placebo is consistent across the age subgroup</i>
					Somatic Anxiety (overall)	0.31	-0.22	p=0.342 <i>NB : no significant differences on Somatic Anxiety between treatment groups by age too</i>
					Mean change in the Anxiety/Somatization subscale (overall)	-1.88	-0.99	Significantly in favor of duloxetine : p=0.002 <i>NB : also significant in patients <75 (p=0.003) but not in patients ≥75 (p=0.312).</i>
					Mean change in HAMD17 total score according to anxiety status (low and high) least squares mean change i) High subgroup ii) Low subgroup	i) -7.56 ii) -4.39	i) -3.99 ii) -4.13	i) p<0.001 (greater improvement for DLX grp) ii) p=0.850
					Mean change in GDS total score according to anxiety status (low and high) least squares mean change i) High subgroup ii) Low subgroup	i) -4.70 ii) -3.14	i) -2.14 ii) -0.97	i) p=0.006 (greater improvement for DLX grp) ii) p=0.162
					High anxiety subgroup			

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		opinion of the investigator, would compromise participation in this study or belik ely to lead to hospitalization during the course of the study; or an alanine transaminase, aspartate transaminase, or gamma glutamyl transferase level >1.5 times the upper limit of normal, based on Eli Lilly and Company's reference ranges.			Psychic Anxiety (least-squares mean change)	-1.08	-0.45	p<0.001
					Anxiety/Somatization Subscale (least-squares mean change)	-2.42	-1.28	p=0.002
					VAS back pain (least-squares mean change)	-3.69	3.04	p=0.05
					SF-36 Mental Component Summary (LS mean change)	8.86	5.18	P=0.030
					SF-36 Physical Component Summary (LS mean change)	1.07	-1.59	P=0.014
					Incidence of dry mouth	15.4 %,	0 %	p<0.001
					<i>NB : but other common TEAEs were similar in the high anxiety subgroup between DLX and placebo grps</i>			
					Treatment emergent AE of anxiety and related symptoms (overall)			
					Anxiety	2.9 %	1.0 %,	p=0.431
					Insomnia	3.9 %	4.8 %	P=0.766
					Nervousness	1.9 %	0 %	P=0.305
					Agitation	0.5 %	0 %	P=1.000
					Nausea	0 %	4.3 %	p=0.040

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Discontinuation rates due to any AE	9.2 %	10.1 %	p=0.806
Conclusion des auteurs : Duloxetine (60mg/day) was efficacious and tolerable in elderly patients with MDD and concurrent anxiety symptoms. Forces ECRA multicentrique (n de sites = non rapporté) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle – Étude portant sur les symptômes d'anxiété chez les personnes âgées avec MDD Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée (exclusion of patients with primary DSM-IV anxiety disorders in the year before enrollment and patients with acute and unstable medical conditions that are common among elderly patients. No active comparator; The study lacked a specific scale intended to measure anxiety; limited dose flexibility during the study, which may not be typical of clinical practice for the elderly; relatively small number of patients available for statistical analyses by subgroup, especially in the ≥75 age group. AE: Adverse effect; DLX: Duloxetine; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Desvenlafaxine 50 and 100 mg/d in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial and a post hoc pooled analysis of three studies.								
Tourian et al. 2009 USA DLX = Active reference	ECRA (n=21)	Inclusion : ≥ 18 years; primary diagnosis of MDD (MINI – MDD-single or recurrent episode without psychotic features- confirmed according to DSM-IV; presence of depressive symptoms for ≥ 30 days before the screening visit; at screening and baseline: HAM-D≥20; HAM-D17 item 1 (depressed mood) score ≥2; and CGI-S ≥4 (moderately ill). Exclusion : Previous treatment with desvenlafaxine; known hypersensitivity to venlafaxine; significant risk of suicide based on clinical judgment; pregnancy or breastfeeding; current psychoactive substance abuse or dependence, manic episode, posttraumatic stress disorder, obsessive-compulsive disorder, or a lifetime diagnosis of bipolar or psychotic disorder; current primary generalized anxiety disorder, panic disorder, social anxiety disorder, or clinically important personality disorder; depression associated	Desvenlafaxine (n=155; 50mg/d; 8 wks);	Placebo (n=164; 8 wks) Age, mean (SD), (y): 39 (13) Female : 58 % Duration of current episode mean (SD) : 35 mois (52) HAMD total score mean (SD) : 24 (3) CGI-S : Moderately ill : 101 (63) Markedely ill : 55 (34) Severely ill : 4 (3)	HAMD ₁₇ (change from baseline) LOCF final evaluation	NA	Placebo : -8.7 DLX : -10.3	Difference = 1.7 (0; 3.4); P=0.047 (DLX vs placebo) NB : also stat sign diff while using observed case or MRMM
					CGI-I (LOCF final evaluation)	NA	Placebo : 2.8 DLX : 2.5	Diff = 0.3 (0.1 ; 0.6) P=0.011 (DLX vs placebo)
					MADRS, (LOCF final evaluation)	NA	Placebo : -11 DLX : -14.4	Diff = 3.4 (1.1 ; 5.8) P=0.005 (DLX vs placebo)
			Desvenlafaxine (n=160; 100mg/d; 8 wks)	DLX (n=159;60 mg/d) Age, mean (SD), (y): 39 (12) F : 66 % Duration of current episode mean (SD) : 34 mois (69) HAMD total score mean (SD) : 23 (2) CGI-S : Moderately ill : 114 (73) Markedely ill : 42 (27) Severely ill : 1 (1)	CGI-S (LOCF final evaluation)	NA	Placebo : -1.1 DLX : -1.4	Diff : 0.3 (0; 0.6) P=0.026 (DLX vs placebo)
					HAMD ₆ (LOCF final evaluation)	NA	Placebo : -4.8 DLX : -5.9	Diff : 1.1 (0.2 ; 2.1) P=0.024 (DLX vs placebo)
					Response rate (LOCF final evaluation)		Placebo : 38 % DLX : 47 %	
					Remission rate (LOCF final evaluation)		Placebo : 21 % DLX : 29 %	
					Early discontinuation due to AE	Desvenlafaxine 50mg : 5 %; Desvenlafaxine 100mg : 7 %	Placebo : 6 % DLX : 13 %	
					Serious AE	Desvenlafaxine 50mg : n=2; Desvenlafaxine 100mg : n=2	Placebo : n=2; DLX : n=2;	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés																																																																								
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)																																																																						
		with the presence of an organic mental disorder; history of seizure disorder; clinically important medical disease; or use of prohibited treatments, including use of venlafaxine (immediate or extended release) and duloxetine within 90 days of baseline, investigational drugs, antipsychotics, fluoxetine within 30 days of baseline, or anxiolytics and other AD within 14 days of baseline.			TEAE <table><tr><td>Nausea</td><td>33 (22)</td><td>14 (9)</td></tr><tr><td>Insomnia</td><td>16 (11)</td><td>5 (3)</td></tr><tr><td>Decreased appetite</td><td>14 (10)</td><td>5 (3)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>12 (8)</td><td>6 (4)</td></tr><tr><td>Somnolence</td><td>9 (6)</td><td>4 (3)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>9 (6)</td><td>4 (3)</td></tr><tr><td>Hyperhidrosis</td><td>7 (5)</td><td>3 (2)</td></tr><tr><td>Vision blurred</td><td>6 (4)</td><td>1 (1)</td></tr><tr><td>Abnormal dreams</td><td>2 (1)</td><td>2 (1)</td></tr><tr><td>Vomiting</td><td>2 (1)</td><td>3 (2)</td></tr><tr><td>Yawning</td><td>2 (1)</td><td>0</td></tr></table> NB : TEAE reported by ≥5 % of the patients treated with either dose of desvenlafaxine or with DLX and at a frequency at least twice the rate for placebo-treated patients during the double-blind treatment period <table><tr><td>Desvenlafaxine 50mg</td><td>Desvenlafaxine 100mg</td><td>Placebo</td></tr><tr><td></td><td></td><td>DLX</td></tr><tr><td></td><td>35 (23)</td><td>49 (31)</td></tr><tr><td></td><td>21 (14)</td><td>29 (19)</td></tr><tr><td></td><td>14 (9)</td><td>29 (19)</td></tr><tr><td></td><td>15 (10)</td><td>19 (12)</td></tr><tr><td></td><td>17 (11)</td><td>23 (15)</td></tr><tr><td></td><td>10 (7)</td><td>17 (11)</td></tr><tr><td></td><td>9 (6)</td><td>16 (10)</td></tr><tr><td></td><td>7 (5)</td><td>2 (1)</td></tr><tr><td></td><td>3 (2)</td><td>8 (5)</td></tr><tr><td></td><td>6 (4)</td><td>13 (8)</td></tr><tr><td></td><td>1 (1)</td><td>7 (5)</td></tr></table>	Nausea	33 (22)	14 (9)	Insomnia	16 (11)	5 (3)	Decreased appetite	14 (10)	5 (3)	Fatigue	12 (8)	6 (4)	Somnolence	9 (6)	4 (3)	Constipation	9 (6)	4 (3)	Hyperhidrosis	7 (5)	3 (2)	Vision blurred	6 (4)	1 (1)	Abnormal dreams	2 (1)	2 (1)	Vomiting	2 (1)	3 (2)	Yawning	2 (1)	0	Desvenlafaxine 50mg	Desvenlafaxine 100mg	Placebo			DLX		35 (23)	49 (31)		21 (14)	29 (19)		14 (9)	29 (19)		15 (10)	19 (12)		17 (11)	23 (15)		10 (7)	17 (11)		9 (6)	16 (10)		7 (5)	2 (1)		3 (2)	8 (5)		6 (4)	13 (8)		1 (1)	7 (5)	
Nausea	33 (22)	14 (9)																																																																												
Insomnia	16 (11)	5 (3)																																																																												
Decreased appetite	14 (10)	5 (3)																																																																												
Fatigue	12 (8)	6 (4)																																																																												
Somnolence	9 (6)	4 (3)																																																																												
Constipation	9 (6)	4 (3)																																																																												
Hyperhidrosis	7 (5)	3 (2)																																																																												
Vision blurred	6 (4)	1 (1)																																																																												
Abnormal dreams	2 (1)	2 (1)																																																																												
Vomiting	2 (1)	3 (2)																																																																												
Yawning	2 (1)	0																																																																												
Desvenlafaxine 50mg	Desvenlafaxine 100mg	Placebo																																																																												
		DLX																																																																												
	35 (23)	49 (31)																																																																												
	21 (14)	29 (19)																																																																												
	14 (9)	29 (19)																																																																												
	15 (10)	19 (12)																																																																												
	17 (11)	23 (15)																																																																												
	10 (7)	17 (11)																																																																												
	9 (6)	16 (10)																																																																												
	7 (5)	2 (1)																																																																												
	3 (2)	8 (5)																																																																												
	6 (4)	13 (8)																																																																												
	1 (1)	7 (5)																																																																												

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : The current study failed to meet its primary efficacy end point based on the a priori analysis plan. Desvenlafaxine was generally well tolerated. A post hoc pooled analysis of this trial and 2 previously published trials with both desvenlafaxine 50 and 100 mg/d found both doses to be effective for MDD compared with placebo.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 21) – Recours à des échelles validées – analyse en mITT - Double aveugle - the post hoc analysis was performed using pooled data from 3 similarly designed trials with similar methodologies and patient selection criteria.								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée (exclusion of patients with substance abuse, psychiatric comorbidities, and significant medical illness; No active comparator (DLX = only active reference). "Fixed-dose" design; the mean duration of current episode in the patient population of the present study was >2 years, which suggests the population may have needed longer treatment duration to achieve a response.								
AE: Adverse effect; CGI-I: CGI-S; Clinical global impressions- Improvement; CGI-S: CGI-S; Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; LOCF: last observation carried forward; MADRS: Montgomery and Asberg depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; MMRM: Mixed method with repeated measures; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; TEAE: Treatment-emergent adverse event; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

TEAEs during the treatment period: Calculation by INESSS of the p-value between DLX and desvenlafaxine.		
	Desvenlafaxine	
	50 mg	100 mg
	n= 148	n = 157
	p-value	
Nausea	0.08	0.11
Insomnia	0.05	0.24
Decreased appetite	0.03	0.01
Fatigue	0.24	0.58
Somnolence	0.01	0.3
Constipation	0.12	0.2
Hyperhidrosis	0.1	0.2
Vision blurred	0.09	0.04
Abnormal dreams	0.04	0.5
Vomiting	0.004	0.14
Yawning	0.01	0.04

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder								
Wade et al. 2007 International Belgium, Canada, the Czech Republic, France, Germany, Italy, Spain, Sweden and the United Kingdom	ECRA (n=35)	Inclusion : 18–65 y; MDD (current episode assessed with MINI; DSM IV-TR); MADRS total score ≥ 26 and CGI-S score ≥ 4 at the baseline visit. Patients with a secondary current comorbid anxiety disorder (DSM-IV TR criteria) could be included in this study, except for obsessive–compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, or panic disorder Exclusion : bipolar disorder, psychotic disorder or features, current eating disorders (anorexia nervosa, bulimia), mental retardation, any pervasive developmental disorder or cognitive disorder, or alcohol or drug abuse-related disorders within 12 months prior to baseline; serious suicide risk, based on the investigator's clinical judgement, or who had a score ≥ 5 on item 10 of the MADRS scale, formal behaviour therapy, or systematic psychotherapy, or pregnancy or breastfeeding, history of	DLX (n = 151; 60 mg/d 24 wks)	Escitalopram (n=144; 20 mg/d; 24 wks) <i>NB : 10 mg/day for the first 2 weeks, and 20 mg/day for the rest of the period.</i>		Difference (effect size); 95 %CI; p-value		
					MADRS (week 24)	10.58	8.89	1.69 (0.19) ; (–0.30 ; 3.78) P= 0.110
					MADRS (week 8)	14.89	12.82	2.07 (0.24) (0.04; 4.10) P= 0.046
					HAMD ₁₇ (week 8)	11.19	9.93	1.26 (0.20) (–0.29; 2.81) p = 0.110
					HAMD ₁₇ (week 24)	8.47	7.13	1.35 (0.20) (–0.24; 2.93) p = 0.096
					HAMA (week 8)	11.26	10.27	1.00 (0.15) (–0.51; 2.50) p=0.194
					HAMA (week 24)	8.62	7.73	0.89 (0.13) (–0.68; 2.46) p=0.267
					CGI-S (week 8)	2.79	2.65	0.15 (0.13) (–0.12; 0.41) p=0.281
					CGI-S (week 24)	2.28	2.11	0.18 (0.15) (–0.10; 0.45) p=0.214
					CGI-I (week 8)	2.23	1.99	0.24 (0.25) (0.01; 0.47) p=0.039
					CGI-I (week 24)	1.99	1.76	0.23 (0.21); (–0.03; 0.48) p=0.077
					SF36	NR	NR	NS (p-value non rapportée)
					SDS (total score) i) Baseline; ii) Wk 8; iii) Wk 24	i) 20.5 ii) 12.57 iii) 9.95	i) 20.5 ii) 10.10* iii) 7.58*	*p<0.05 vs DLX
					Discontinuation due to AE	17 %	9 %	*p<0.05

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		lactose intolerance; history of hypersensitivity or non-response to citalopram, or escitalopram, or DLX, or increased intra-ocular pressure, or at risk of acute narrow-angle glaucoma			Incidence of any sort of sexual dysfunction	6.6 %	4.9 %	Non sign
					Adverse events (AEs) with an incidence of ≥ 5 % in either group in the 24-week double-blind treatment period			
					Patients with AEs	113 (74.8)	111 (77.6)	NS
					Nausea	48 (31.8)	35 (24.5)	
					Headache	25 (16.6)	33 (23.1)	
					Dizziness	24 (15.9)	13 (9.1)	
					Dry mouth	20 13.2)	13 (9.1)	
					Fatigue	17 (11.3)	12 (8.4)	
					Insomnia	19 (12.6)*	7 (4.9)	*p < 0.05
					Nasopharyngitis	11 (7.3)	15 (10.5)	NS
					Diarrhoea	11 (7.3)	11 (7.7)	
					Hyperhidrosis	11 (7.3)	8 (5.6)	
					Vomiting	11 (7.3)	8 (5.6)	
					Constipation	13 (8.6)*	4 (2.8)	*p < 0.05
					Influenza	5 (3.3)	9 (6.3)	NS
					Dyspepsia	4 (2.8)	9 (6.3)	
					Somnolence	2 (1.3)	8 (5.6)	
Conclusion des auteurs : Escitalopram was superior to duloxetine in acute treatment and at least as efficacious and better tolerated in long-term treatment of MDD.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 35) – Recours à des échelles validées – analyse en mITT - Double aveugle – long suivi								
Faiblesses No placebo comparator; “Fixed-dose” design ; DLX given at 60mg from the beginning until the end but escitalopram was givenat 10 mg for the first 2 weeks; higher drop outs in the flx grp because of side effects (potential selection bias); pas d’info si recurrence ou non de l’épisode ni depuis quand la MDD est présente; Validité externe potentiellement limitée; incidence of adverse reactions might have been higher if a checklist had been used; the clinical relevance of statistically significant treatment differences in efficacy, as well as in withdrawal rates due to adverse events, may be limited, although this difference might be more important for the subgroup of patients that fail to respond to, or are intolerant to treatment with duloxetine.								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
AE: Adverse effect; CGI-I : Clinical global impressions- Improvement ; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HDRS (HAMMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SDS : Sheehan disability scale; SE: Standard error; TEAE: Treatment-emergent adverse event; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Treatment of major depressive disorders with generic duloxetine and paroxetine: a multi-centered, double-blind, double-dummy, randomized controlled clinical trial								
Wang et al. 2015 China	ECRA (n=8)	Inclusion : 18-65 y; MDD (DSM-IV); HAMD ₁₇ ≥20 with depressed mood item ≥ 2; CGI-S ≥ 4; Exclusion : any comorbid Axis 1 mental disorder; reports of suicidal ideation or prior suicide attempt; chronic physical disease; history of epilepsy; increased intraocular pressure or angle-closure glaucoma; abuse of psychoactive substance in the prior year; rapid cycling episodes of depression; allergic to DLX or paroxetine; history of serious drug allergy; pregnant, breast-feeding, or of childbearing age and not taking effective contraceptive measures; liver enzymes elevated more than twofold the upper limit of normal; participated in a clinical trial within the past 30 days; treated with monoamine oxidase inhibitors 4 weeks before randomization; discontinued treatment with psychotropic drugs (except hypnotics) less than five half-lives before	Generic DLX (enteric-coated DLX hydrochloride) (n=149; 40–60 mg/d; 8 weeks) NB : 40mg for the 1st wk then 60 mg until the end; Mean (sd) age : 37.4 (12.2); Female : 64.4%* Mean height in cm : 163.5 (7.2) * Prior episode of depression, n (%) : 77 (52.7 %); Psychosocial precipitant of current episode, n (%) : 95 (65.1 %) * Mean months of current course : 7.9 (13.2); Mean months total illness : 37.4 (53.7); Mean HAMD17 : 23.7 (3.0); Mean MADRS : 31.1 (5.7);	Paroxetine (n=150; 20 mg/d; 8 weeks); Mean (sd) age : 38.5 (11.8); Female : 52.7 %; Mean height in cm : 165.3 (8.0); Prior episode of depression, n (%) :76 (50.7 %); Psychosocial precipitant of current episode, n (%) : 77 (51.3 %); Mean months of current course : 6.3 (10.4); Mean months total illness : 30.7 (42.1); Mean HAMD17 : 23.8 (3.1); Mean MADRS : 30.8 (5.2);	HAMD17 (LOCF) : reduction from baseline	13.5 (8.0)	14.1 (8.3)	P = 0.523
					Clinical remission (HAMD-17 score of ≤7 by the end of the trial)	41.1 %	51.3 %	P = 0.077
					Effectiveness (decrease of at least 50% in the baseline HAMD-17 score at the end of the trial)	67.1%	71.3%	P=0.433
					MADRS mean (SD) decreases in baseline scores after 8 weeks of treatment	21.8 (7.8)	20.7 (8.6),	P = 0.311;
					HAMA mean (SD) decreases in baseline scores after 8 weeks of treatment	12.5 (5.7)	12.2 (6.2)	P = 0.749
					CGI-S mean (SD) decreases in baseline scores after 8 weeks of treatment	2.49 (1.00)	2.34 (1.14)	p=0.309
					VAS-PI	15.4 (18.6)	13.3 (19.0)	p=0.407
					SDS mean (SD) decreases in baseline scores after 8 weeks of treatment	14.1 (6.5)	13.5 (7.1)	p=0.515.
					Adherence (i.e., took 80% or more of prescribed medication)	77.4 %	79.3 %	p=0.686

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		randomization; previously non-responsive to therapy with DLX hydrochloride or paroxetine hydrochloride; received electroconvulsive therapy (ECT) within the past 6 months; unable to be compliant with the therapy; or had other factors leading investigators to believe the individual inappropriate for recruitment.	Mean Hamilton Anxiety Rating Scale score : 18.4 (5.4); Mean VAS-pain index score: 27.1 (24.8) * Mean CGI-S score : 4.5 (0.6); Mean Sheehan Disability Scale score : 22.3 (5.7)	Mean Hamilton Anxiety Rating Scale score : 18.4 (5.3); Mean VAS-pain index score : 18.5 (19.4); Mean CGI-S score : 4.4 (0.6); Mean Sheehan Disability Scale score : 21.3 (5.6)				
					Adverse events that occurred in >1 % of patients with major depressive disorder at any time during 8 weeks of treatment with duloxetine or paroxetine			
					Incidence of AE (1 or more AE at some point over the 8-week trial)	56.8 %	54.7 %	p=0.705
					Serious AE	1 <i>NB : cervical vertebral illness that required hospitalization in a general medical hospital</i>	0	Non rapporté
					Nausea % (n)	16.4 % (24)	15.3 % (23)	Non rapporté
					Dry mouth	9.6 % (14)	15.3 % (23)	
					Constipation	8.2 % (12)	10.0 % (15)	
					Loss of appetite	6.8 % (10)	8.0 % (12)	
					Dizziness	6.8 % (10)	8.7 % (13)	
					Diarrhea	6.2 % (9)	3.3 % (5)	
					Drowsiness	4.1 % (6)	5.3 % (8)	
					Fatigue	4.8 % (7)	3.3 % (5)	
Conclusion des auteurs : Generic duloxetine is as effective and safe as paroxetine in the acute treatment of patients with MDD who seek care at psychiatric outpatient departments in China.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 8) – Recours à des échelles validées – analyse en mITT - Double aveugle								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée – biais de sélection potentiel (the number of patients screened for the study prior to enrollment but excluded for different reasons (including refusal to participate) were not recorded at all eight centers) et biais de confusion potentiel (sign sta difference between baseline characteristic groups); analyses stratifiées impossible car N pas assez grand; no placebo control; "Fixed-dose" design.								
AE: Adverse effect; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SDS : Sheehan disability scale; SE: Standard error; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés					
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)			
The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity											
Wise et al. 2007 Patient with comorbidities (arthritis; diabetes; vascular comorbidities)	ECRA NB : 1 wk dble blind placebo phase	Inclusion : MDD (DSM-IV; MINI); HAMD17 total score ≥18 at visits 1 and 2, a Mini Mental State examination (MMSE) (23) score ≥ 20 with or without mild dementia and at least one previous episode of major depression; Mild dementia if MMSE=20-23; No dementia if MMSE ≥24 Exclusion : current primary axis I diagnosis other than MDD or mild dementia (including dysthymia or psychotic depression); previous diagnosis of psychotic disorder; organic mental disorder, moderate-to-severe dementia or mental retardation diagnosis; serious or unstable medical illness, psychological condition or clinically significant laboratory abnormality that, in the opinion of the investigator, would compromise participation in this	DLX (n=207; 60mg/d; 8 wks)	Placebo (n=104; 8 wks)	Improvement in GDS total scores	NR	NR	Better improvement for DLX group compared to placebo (diff stat sign; p non rapporté)			
					Improvement in HAMD17 total scores	NR	NR				
					Response rate	37.3 %	18.6 %	p < 0.001			
					Remission rate	27.4 %	14.7 %	p = 0.014			
					VAS for back pain	-5.72	1.41	Significantly greater improvement for DLX compared with placebo (p= 0.008 and p= 0.028)			
					VAS for time in pain while awake	-6.36	0.99				
					VAS for other pain measures (overall pain, headache, shoulder pain and pain interference with daily activities)	NR	NR	NS			
					SF-36 physical component summary	0.61	-1.14	Greater improvement with DLX treatment compared with placebo (p=0.047)			
					SF-36 mental component summary	8.33	6.18	p = 0.117			
					Incidence of discontinuation due to AEs	9.7 %	8.7 %	P=0.839			
					Discontinuation due to nausea	0.5 %	3.8 %,	P=0.044			
					Treatment-emergent adverse events (AE ≥ 5 % and twice rate of placebo overall)						
					Patients with ≥ 1 TEAEs				145 (70.0)	67 (64.4)	0.367
					Dry mouth				30 (14.5)	2 (1.9)	< 0.001
					Nausea				26 (12.6)	4 (3.8)	0.014

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		study or be likely to lead to hospitalisation during the course of the study; or ALT, AST or GGT > 1.5 times upper limit of normal, based on Eli Lillyand Company's reference ranges .			Constipation	21 (10.1)	5 (4.8)	0.131
					Dizziness	17 (8.2)	3 (2.9)	0.087
					Diarrhoea	17 (8.2)	2 (1.9)	0.042
					Fatigue	13 (6.3)	3 (2.9)	0.279
					Somnolence	11 (5.3)	1 (1.0)	0.067
Conclusion des auteurs : The present analyses suggested that the efficacy of duloxetine on cognition and depression in elderly patients, and its tolerability, were not largely affected by the comorbidity status. These results further support the use of duloxetine in elderly patients with MDD.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = non rapporté) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT (vraie ITT) - Double aveugle – stratification sur les comorbidités								
Faiblesses Suivi cours (8 weeks); Validité externe limitée (Exclusion of patients with acute and unstable medical conditions that are common among elderly populations); biais d'information potentiel (Comorbid medical conditions could also be based on medical histories and patient report rather than a diagnosis by a physician during the physical examination); Number of patients relatively small in the diabetes group; no active comparator; limited dose flexibility during the study (which may not be typical of clinical practice for an elderly population).								
AE: Adverse effect; DLX: Duloxetine; GDS : Geriatric depression scale; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SE: Standard error; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés			
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)	
Duloxetine for the Treatment of Recurrent Major Depressive Disorder in Elderly Patients: Treatment Outcomes in Patients With Comorbid Arthritis									
Wohlrreich et al.2009 USA NB : Patients (N=467) were screened for eligibility over a 1-week period. After the 1-week screening phase, all patients meeting entry criteria (N=311) entered a 1-week, double-blind, placebo lead-in phase, after which they were randomized in a 2:1 ratio	ECRA (multi-centre)	Inclusion : ≥ 65 y; MDD (DSM-IV; MINI); HAM-D17 ≥18 ; Mini-Mental State Exam (MMSE) ≥ 20 with or without mild dementia, at the screening and second study visits and to have had at least one previous episode of major depression. Exclusion : current and primary Axis I disorder other than MDD or mild dementia; any previous diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorder; any anxiety disorder as a primary diagnosis within the past year; an organic mental disorder; moderate-to-severe dementia or a mental retardation diagnosis; a serious risk of suicide; serious or unstable medical illness or clinically significant laboratory abnormality (including ALT, AST, or GGT >1.5 times the upper limit of normal, based on Lilly reference ranges); treatment with a monoamine oxidase inhibitor within 14 days before randomization; treatment with fluoxetine within 30 days before randomization; abnormal thyroid-stimulating hormone concentration; ECT or transcranial magnetic stimulation within the past year; or a history of	DLX (n=207; 60mg; 8 wks); Age (y) mean (SD) : 72.6 (5.7) Female : 60.4 %; Arthritis : 56.5 %; HAMD total score (mean (SD)) : 18.8 (4.8); CGI–Severity score, mean (SD) : 4.06 (0.78); VAS overall pain, mean (SD) : 30.1 (25.8) Mild dementia present : 10.6 %	Placebo (n=104; 8 wks); Age (y) mean (SD) 73.3 (5.7) Female: 57.7 % Arthritis: 52,9 % HAMD total score, mean (SD): 18.9 (4.5); CGI–Severity score, mean (SD): 4.06 (0.91) VAS overall pain, mean (SD) : 33.5 (28.4); Mild dementia present : 8.7 %	Group with arthritis (MMRM Analysis) (* p≤0.05 vs. placebo; ** p≤0.005 vs. Placebo)			Effect size	
					HAM-D total score	–6.38 (6.45)*	–3.47 (7.03)		
					Anxiety subscale	–2.02 (2.57)**	–0.75 (2.59)	0.49	
					Maier subscale	–3.85 (3.61)**	–1.60 (4.20)	0.58	
					Retardation subscale	–2.38 (2.55)**	–1.00 (3.00)	0.50	
					Sleep subscale	–0.87 (1.83)	–0.96 (2.07)	–0.05	
					CGI–Severity score	–1.22 (1.10)**	–0.58 (1.35)	0.52	
					GDS total score	–4.38 (7.80)**	–0.93 (8.70)	0.42	
					Overall pain	–6.76 (23.86)**	6.30 (36.11)	0.44	
					Back pain	–7.94 (23.85)**	8.99 (31.35)	0.61	
					Headache	0.68 (21.06)	3.30 (28.82)	0.11	
					Shoulder pain	–1.58 (25.27)	0.20 (31.08)	0.06	
					Interference with daily activities	–4.30 (26.32)**	8.23 (37.08)	0.40	
					Time in pain while awake	–5.71 (28.86)**	7.92 (39.53)	0.40	
					Group without arthritis (MMRM Analysis) (* p≤0.05 vs. placebo; ** p≤0.005 vs. Placebo)			Effect size	
					HAM-D total score	–7.97 (5.83)**	–4.45 (5.92)		
					Anxiety subscale	–2.33 (2.18)*	–1.26 (2.19)		0.49
					Maier subscale	–4.57 (3.36)**	–2.16 (3.75)		0.68
					Retardation subscale	–2.67 (2.19)**	–1.21 (2.79)		0.59
					Sleep subscale	–1.32 (1.68)	–0.93 (1.62)		0.24
					CGI–Severity score	–1.24 (1.16)**	–0.64 (1.29)		0.49
					GDS total score	–4.88 (7.65)*	–1.75 (8.09)		0.40
					Overall pain	–7.93 (24.36)	–9.99 (20.52)	–0.09	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		substance abuse or dependence within the last year (excluding nicotine and caffeine), or a positive urine drug screen. Patients who had not had a previous episode of major depression were also excluded in order to prevent enrollment of patients whose MDD may have been organic in nature (secondary to another medical illness or dementia).			Back pain	-5.55 (23.70)	-8.67 (21.62)	-0.14
					Headache	1.85 (19.37)	-1.14 (15.21)	-0.17
					Shoulder pain	-1.99 (25.59)	-4.99 (19.93)	-0.13
					Interference with daily activities	-6.02 (24.58)	-8.12 (21.16)	-0.09
					Time in pain while awake	-10.71 (27.10)	-7.63 (27.66)	0.11
Conclusion des auteurs : In this pilot analysis of elderly patients with recurrent MDD, treatment with duloxetine significantly reduced the severity of depression symptoms. The magnitude of depression symptom improvement was not significantly affected by the presence or absence of comorbid self- or investigator-reported arthritis. Compared with placebo, duloxetine treatment in patients with self- or investigator-reported arthritis produced significant reduction in several measures of pain. Further studies are needed to determine whether duloxetine may have an independent analgesic effect on arthritis pain.								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = non rapporté) – Recours à des échelles validées – analyse en mITT - Double aveugle – stratification sur la présence ou non d'arthrite								
Faiblesses : Suivi cours (8 weeks); No active comparator; “Fixed-dose” design; Stratification of patients at baseline was based on the investigator’s assessment of the presence or absence of arthritis (no laboratory tests nor specific medical examination (other than a general physical exam at study entry, to confirm the diagnosis of arthritis), no distinctions between RA and OA; study of depressed elderly patients in which the pain rating scales designed to assess changes in the severity of generalized pain associated with depression. These scales did not monitor changes in joint pain, tenderness, swelling, range of movement, or disease progression; limited external validity (exclusion of patients with serious or unstable medical illness, as well as those who required chronic use of certain pain medications (opioids); acute-phase study that was not designed to assess any long-term benefits associated with the observed reductions in depressive symptom or pain severity; relatively low pain scores at baseline (patients would require a VAS score of at least 40 to qualify for a study in which reduction in pain severity was the primary outcome); the power to detect differential efficacy was relatively low unless differences between strata were large								
AE: Adverse effect; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; GDS : Geriatric depression scale; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDD: Major depressive disorder; MMRM : Mixed method with repeated measures; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SDS : Sheehan disability scale; SE: Standard error; VAS: Visual analogue scale								

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder								
Perahia et al. 2008 Austria, Australia, Germany, France, Spain, Italy, and United Kingdom for Study 1. United States and Canada for Study 2	2 ECRA poolés (n=35 + n=32)	Inclusion : ≥18 y; MDD (DSM-IV; MINI) ; HAMD17 ≥ 18 at visit 1 of the screening phase; at least one prior episode of MDD Exclusion : any current primary DSM-IV Axis I diagnosis other than MDD including dysthymia or any anxiety disorder as a primary diagnosis within the year preceding enrollment; any previous diagnosis of bipolar disorder, schizophrenia, or other psychotic disorders; lack of response of the current episode of MDD to at least 2 adequate courses of AD therapy or if the investigator judged the patient to meet criteria for treatment-resistant depression; and history of lack of response to venlafaxine, venlafaxine extended release or any other SNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor); serious suicide risk in the opinion of the investigator or had a HAMD17 item 3 score ≥ 3 indicative of suicidal ideas, gestures, or attempts, or had a DSM-IV history of substance abuse or dependence.	DLX (n=330; 60 mg/d) <i>NB : 60mg/d during period II; during Study Period III, increased up to a max of 120 mg/day (90 mg/day given as 30 mg in the morning and 60 mg in the evening, and 120 mg/day given as 60 mg in the morning and 60 mg in the evening);</i> Age, y (mean SD) : 44.3 (12.8); Female : 69.7 %; Age at first episode (Mean SD) : 30.9 (13.4) Previous episodes (mean SD) : 4.8 (10.7); Current episode (weeks) (mean SD) : 33.0 (48.5); HAMD17 total (mean SD) : 22.7 (3.7)	Venlafaxine (n = 337; 150 mg/d) <i>NB : period II =75mg for 2 wks then 150mg; during period III : Venlafaxine could be increased to a max of 225 mg/day (once daily in the morning) at the discretion of the investigator and according to clinical response.</i> <i>Study 2 was identical to Study 1 except for the inclusion of a third study arm where patients were commenced and maintained on venlafaxine 75 mg/day for the duration of Study Period II. This dose could be increased up to 150 mg/day and, if necessary, 225 mg/day during Study Period III</i> Age, y (mean SD) 41.6 (12.3)*; Female : 65.3 %; Age at first episode (Mean SD) : 28.8 (12.2)*; Previous episodes (mean SD) : 4.8 (11.0);	Comparison DLX 60mg vs Venlafaxine 150mg			
					Global benefit-risk (GBR) estimate (period II) (mean SE)	-1.418 (0.195)	-1.079 (0.193)	P=0.217
					GBR estimate (period II/III) (mean SE)	-0.349 (0.214)	-0.121 (0.203)	P=0.440
					Response rate (period II) i) at 6 wks; ii) at 12 wks	i) 51.6 %; ii) 62.6 %	i) 54.5 %; ii) 69.1 %	Non sign
					Remission rate (period II) i) at 6 wks; ii) at 12 wks	i) 31.4 %; ii) 48.1 %	i) 35.2 %; ii) 50.3 %	Non sign
					Remission rate (period III)	57.8%	58.9%	Non sign
					Discontinuation due to AE (period II)	12.1 %	6.2 %	P=0.008
					Discontinuation due to AE (period II and III)	14.5 %	9.2 %	P=0.032
					Serious AE	N=1; (1 syncope during the period III)	N=5 (bone pain, depression, diplopia, eye swelling, febrile infection, migraine, photophobia, papular rash, ruptured renal cyst) during the first 6 weeks of treatment; suicidal ideation during period III)	
					TEAEs that were ≥5 % in either duloxetine or venlafaxine (period II)			
					Nausea	43.6*	35.0	*p≤0.05

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
				Current episode (weeks) (mean SD) : 32.3 (41.6); HAMD17 total (mean SD) : 22.7 (3.4)	Headache	19.7	20.5	
					Dry mouth	17.3	18.7	
					Constipation	13.0	14.8	
					Hyperhidrosis	13.6	13.1	
					Dizziness	16.1*	10.4	
					Diarrhea	11.2	9.5	
					Insomnia	9.7	10.1	
					Somnolence	10.0	7.7	
					Decreased appetite	9.7	7.4	
					Vomiting	9.4	5.9	
					Fatigue	7.6	5.3	
					Tremor	6.4	5.9	
					Abnormal dreams	5.2	3.0	
					Nasopharyngitis	3.0	3.0	
					Upper respiratory infection	3.9	2.4	
					Yawning	6.7*	3.0	
					Vision blurred	4.5	3.6	
					TEAEs that were ≥5 % in either duloxetine or venlafaxine (period II/III)			*p≤0.05
					Nausea	43.9	36.5	
					Headache	21.2	23.4	
					Dry mouth	18.5	19.9	
					Constipation	14.5	16.0	
					Hyperhidrosis	14.8	15.4	
					Dizziness	16.1	13.6	
					Diarrhea	13.0	10.1	
					Insomnia	11.5	11.6	
					Somnolence	10.9	9.5	
					Decreased appetite	9.7	8.3	
					Vomiting	10.3	6.8	
					Fatigue	7.6	5.6	
					Tremor	6.7	6.2	
					Abnormal dreams	6.7	5.0	
					Nasopharyngitis	5.8	5.3	
					Upper respiratory infection	5.8	5.0	
					Yawning	6.7*	3.3	

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Vision blurred	5.2	4.2	
					Comparison DLX 60mg vs venlafaxine 75mg			
					Global benefit-risk (GBR) estimate (period II) (mean SE)	-1.346	-1.319	P = 0.944
					GBR estimate (period II/ III) (mean SE)	-0.313	-0.031	P=0.499
					Discontinuation due to AE (period II)	12.1%	7.7 %;	NR
					Discontinuation due to AE (period II/III)	14.5 %	8.3 %	NR
					Serious AE	N=0	N=2 (period II) (Nephrolithiasis and stress symptoms)	
					TEAE (period II)			
					Nausea	44.5 %	29 %	P=0.004
					Decreased appetite	15.9 %	7.1 %	P=0.015
					Yawning	9.1 %	1.8 %	P=0.003
					Diarrhea	11.6 %	4.1 %	P=0.014
					TEAE (period II/III)			
					Nausea	44.5 %	31.4 %	P=0.017
					Decreased appetite	15.9 %	7.1 %	P=0.015
					Yawning	9.1 %	2.4 %	P=0.009
					Middle insomnia	4.9 %	0.6 %	P=0.018
					Nervousness	0	3.6 %	P=0.030

Auteurs, année, pays	Types d'étude	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats rapportés		
						Résultats Intervention	Résultats Comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Conclusion des auteurs : Duloxetine 60 mg/day and venlafaxine XR 150 mg/day have similar benefit–risk profiles on the basis of a comparison utilizing GBR assessment. The implications of the more subtle differences between these drugs, as well as for interpreting the GBR assessment, are discussed								
Forces ECRA multicentrique (n de sites = 35 +32 = 67) – Recours à des échelles validées – analyse en ITT - Double aveugle – comparison of 2 SNRI.								
Faiblesses No placebo comparator; fixed dose for DLX during period II (higher drop out due to AE, potential bias selection); difference in some baseline characteristics; Only one of the two studies included a venlafaxine 75 mg arm, so there was insufficient statistical power to draw firm conclusions about the comparison between this dose of venlafaxine and either the duloxetine 60 mg/day or the venlafaxine 150 mg/day arms; limited external validity.								
AE: Adverse effect; CGI-S: Clinical global impressions- Severity; DLX: Duloxetine; GBR : Global benefit-risk; HAMA : Hamilton anxiety rating scale; HDRS (HAMD): Hamilton depression rating scale; MDD: Major depressive disorder; NA: Non applicable; NR: Non rapporté; NS: Non significatif; SD: Standard deviation; SE: Standard error								

Tableau E-2 Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisé

Traitement à court terme comparé à un placebo

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Efficacy of Duloxetine for the treatment of generalized anxiety disorder: implications for primary care physicians								
Koponen et al 2007 États-Unis Afrique du sud Finlande France Allemagne Espagne Suède	ECRA Multicentrique à double insu N=42	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - Primary diagnosis of DSM- IV defined GAD - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - Covi Anxiety Scale (CAS) ≥ 9 and > Raskin Depression Scale (RDS) score <u>Exclusion:</u> - Recent (past 6 months) diagnosis of MDD or substance abuse/dependence - A past-year history of panic disorder, posttraumatic stress disorder, or eating disorder - lifetime history of psychotic, bipolar, or obsessive- compulsive disorder or psychosis.	9 weeks	9 weeks	Primary and secondary efficacy results	Duloxétine 60 mg/day	Placebo	P value
			Duloxetine 60 mg/day once daily (N= 168)	Placebo (N= 175)	Duloxétine 120 mg/day			
			120 mg/day once daily (N= 170)	HAMA total score	-12.8***	-8.38		
					-12.5***			
			HAMA psychic anxiety	-7.57***	-4.53			
				-7.15***				
			HAMA somatic anxiety	-5.19**	-3.82			
				-5.33***				
			HAMA Anxious mood	-1.51***	-0.85			
				-1.51***				
			HAMA Tension	-1.37***	-0.82			
				-1.35***				
			CGI-I endpoint	2.33***	2.94			
				2.38***				
PGI-I endpoint	2.58***	3.17						
	2.53***							
HADS anxiety subscale	-5.80***	-3.42						

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			HAMA total score, mean (SD) = 25.0 (7.1) = 25.2 (7.3) HAMA psychic anxiety, mean (SD) = 13.9 (3.6) = 14.1 (3.8) HAMA somatic anxiety, mean (SD) = 11.1 (4.5) = 11.1 (4.4) CGI-Severity, mean (SD) = 4.8 (0.6) = 4.8 (0.6) HADS anxiety subscale, mean (SD) = 13.1 (3.7) = 12.9 (3.9)	HAMA total score, mean (SD) = 25.8 (7.6) HAMA psychic anxiety, mean (SD) = 14.1 (4.0) HAMA somatic anxiety, mean (SD) = 11.7 (4.5) CGI-Severity, mean (SD) = 4.8 (0.6) HADS anxiety subscale, mean (SD) = 13.3 (3.9)		-5.82***	-1.75	
					HADS depression subscale	-3.47***		
						-3.32***		
					Treatment response (≥ 50 % reduction from baseline in HAM- A total score at endpoint)	58 %***	31 %	
						56 %***		
					Likelihood to meet the remission criteria HAM-A total score ≤ 7 at endpoint)	31 %**	19 %	
						38 %***		
					Sustained improvement rates (≥ 30 % reduction from baseline in HAM-A total score at visit prior to endpoint that was sustained to last visit)	64 % ***	43 %	
						67 % ***		
				Tolerability	Duloxétine 60 mg/day	Placebo	P value	
					Duloxétine 120 mg/day			
				Discontinuation due to adverse event	11.3 % ***	2.3 %	**P ≤ 0.01, ***P ≤ 0.001, vs. placebo.	
					15.3 % ***			
				Discontinuation due to lack of efficacy	1.8 % ***	13.1 %		
					3.5 % ***			
				Mild nausea	13.7 %	4.0 %		
					14.1 %			
				Moderate nausea	23.2 %	3.4 %		

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			SDS global impairment, mean (SD) = 15.2 (7.4) = 15.1 (7.5)	SDS global impairment, mean (SD) = 15.1 (7.5)		22.4 %		
					Severe nausea	4.8 %	0.0 %	
						7.1 %		
					Discontinuation due to nausea	6.0 % ***	0.0 %	***P ≤ 0.001, vs. placebo.
						2.4 %		
					≥1 discontinuation- emergent adverse events (during discontinuation phase)	31.1 % *	16.2 %	*P ≤ 0.05, overall
						29.8 % *		
					Dizziness (Patients who were discontinued abruptly)	9.9 %*	1.5 %	*P ≤ 0.05, vs placebo
						8.6 %*		
CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; PGI-I, Patient Global Impressions Improvement; SDS, Sheehan Disability Scale								

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
EFFICACY AND SAFETY OF DULOXETINE IN THE TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER: A FLEXIBLE-DOSE, PROGRESSIVE-TITRATION, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL								
Rynn et al 2008 États-Unis	ECRA multicentrique à double insu N=27	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - Primary diagnosis of DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score <u>Exclusion:</u> - Recent (past 6 months) diagnosis of MDD or substance abuse/dependence; - A past-year history of panic disorder, posttraumatic stress disorder, or eating disorder; - lifetime history of psychotic, bipolar, or obsessive-compulsive disorder or psychosis.	10 weeks	10 weeks	Primary and secondary efficacy results	Duloxetine 60–120 mg once daily (N= 168)	Placebo (N= 159)	-
			Duloxetine 60–120 mg/day once daily (N= 168)	Placebo (N= 159)	HAMA total score	-8.12	-5.89	P = 0.023
					HAMA Psychic factor	-5.33	-3.33	P < 0.001
			Age, mean (SD) = 42.2 (13.9)	Age, mean (SD) = 41.0 (14.2)	HAMA Somatic factor	-2.81	-2.54	P = 0.591
			Gender, n (%)	Gender, n (%)	HAMA Anxious mood	-0.98	-0.64	P = 0.006
			- Female = 103 (61.3)	- Female = 99 (62.3)	HAMA Tension	-0.98	-0.67	P = 0.014
			- Male = 65 (38.7)	- Male = 60 (37.7)	HAMA Fears	-0.49	-0.31	P = 0.049
			Previous benzodiazepine use, n (%)	Previous benzodiazepine use, n (%)	HAMA Insomnia	-0.85	-0.59	P = 0.063
			= 20 (11.9)	= 22 (13.8)	HAMA Cognitive	-0.98	-0.54	P < 0.001
			HAMA total score, mean (SD)		HAMA Depressed mood	-0.43	-0.13	P = 0.003
					HAMA Somatic muscular	-0.63	-0.47	P = 0.165

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiqu es du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			= 22.6 (7.4) HAMA psychic factor, mean (SD) = 23.5 (7.9) = 13.6 (3.8) HAMA somatic factor, mean (SD) = 13.9 (3.9) = 9.02 (4.4) CGI-Severity, mean (SD) = 4.5 (0.6) HADS anxiety subscale, mean (SD) = 12.5 (3.7) HADS depression subscale, mean (SD) = 7.4 (4.1)	HAMA total score, mean (SD) = 23.5 (7.9) HAMA psychic factor, mean (SD) = 13.9 (3.9) HAMA somatic factor, mean (SD) = 9.6 (4.8)	HAMA Somatic sensory	-0.25	-0.22	P = 0.729
					HAMA Cardiovascular	-0.34	-0.42	P = 0.450
					HAMA Respiratory	-0.51	-0.38	P = 0.194
				CGI-Severity, mean (SD) = 4.6 (0.6) HADS anxiety subscale, mean (SD) = 12.5 (3.5) HADS depression subscale, mean (SD) = 8.0 (4.2)	HAMA Gastrointestinal	-0.46	-0.49	P = 0.806
					HAMA Genitourinary	-0.24	-0.23	P = 0.942
					HAMA Autonomic	-0.40	-0.29	P = 0.311
					HAMA Behavior	-0.66	-0.41	P = 0.011
				HADS anxiety subscale, mean (SD) = 12.5 (3.5) HADS depression subscale, mean (SD) = 8.0 (4.2)	CGI-I endpoint	2.68	2.97	P = 0.040
					PGI-I endpoint	2.88	3.20	P = 0.046
					HADS Anxiety subscale	-3.92	-2.08	P = 0.001
					HADS Depression subscale	-2.36	-1.58	P = 0.069
					Response rate	40 %	32 %	P < 0.05
					Sustained improvement rate	43.7 %	33.1 %	P < 0.05
					Remission	28 %	23 %	P = 0.27

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Reason for discontinuation	Duloxetine 60–120 mg once daily (N= 168) n (%)	Placebo (N= 159) n (%)	-
					Adverse event	34 (20.2)	13 (8.2)	P = 0.002
					Patient decision	17 (10.1)	12 (7.5)	P = 0.443
					Lost to follow-up	13 (7.7)	13 (8.2)	P = 1.00
					Physician decision	5 (3.0)	4 (2.5)	P = 1.00
					Lack of efficacy	3 (1.8)	7 (4.4)	P = 0.209
					Protocol violation	3 (1.8)	1 (0.6)	P = 0.623
					Total completers	93 (55.4)	109 (68.6)	P = 0.017
					Most frequently reported AE‡	Duloxetine 60–120 mg once daily (N= 168) n (%)	Placebo (N= 159) n (%)	-
					Any AE reported	140 (83.3)	116 (73.0)	P = 0.031
					Nausea	62 (36.9)	16 (10.1)	P < 0.001
					Dizziness	28 (16.7)	11 (6.9)	P = 0.010

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiqu es du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Fatigue	20 (11.9)	9 (5.7)	P = 0.053
					Somnolence	20 (11.9)	1 (0.6)	P < 0.001
					Constipation	14 (8.3)	5 (3.1)	P = 0.058
					Insomnia	11 (6.5)	5 (3.1)	P = 0.202
					Dry mouth	11 (6.5)	3 (1.9)	P = 0.053
					Decrease in libido	9 (5.4)	4 (2.5)	P = 0.260
					Tremor	9 (5.4)	1 (0.6)	P = 0.020
					Discontinuation emergent adverse events	21 (22.1)	19 (17.3)	P = 0.480
					Weight loss; mean change in kg (SD)	-0.61 (2.85)	0.98 (3.12)	P < 0.001
					Mean final DLX dose taken by completers	Duloxetine	-	-
					60 mg/day	18.28 %	-	-
					90 mg/day	23.66 %	-	-
					120 mg/day	58.06 %	-	-
AE, Adverse Event; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; PGI-I, Patient Global Impressions Improvement; RDS, Raskin Depression Scale; SDS, Sheehan Disability Scale ‡ AEs that had an incidence ≥5% for duloxetine group and were at least twice as frequent as placebo.								
Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China								
Wu et al 2011 Chine	ECRA multicentrique à double insu N = 9	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - CAS score > RDS score - CGI-S ≥ 12 <u>Exclusion:</u>	15 weeks	15 weeks	Primary and secondary efficacy results	Duloxetine 60–120 mg once daily	Placebo	-
			Duloxetine 60–120 mg/day once daily (N= 108)	Placebo (N= 102)		(N= 108) Mean change ±SE	(N= 102) Mean change ±SE	
			Age, mean (SD)	Age, mean (SD)		HADS anxiety total score at endpoint	-6.6 (51.4 % improvement)	-4.9 (36.4 % improvement)
					HADS anxiety total score – week 1	-2.0	-1.8	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		- any current DSM-IV Axis I diagnosis other than GAD; - MDD in the past 6 months; - panic, post-traumatic stress or an eating disorder within the past year; - obsessive-compulsive disorder, bipolar affective disorder, psychosis, factitious disorder, or somatoform disorder during their lifetime; - presence of an Axis II disorder or history of antisocial behavior. - serious suicidal risk - serious medical illness	= 37.3 (11.9) Gender, n (%) Female = 50 (46.3) Male = 58 (53.7) Previous benzodiazepine use, n (%) = 23 (21.3) HADS anxiety total score, mean (SD) = 12.8 (2.9) HAMA total score, mean (SD) = 24.5 (5.8) CGI-Severity, mean (SD) = 4.8 (0.7)	= 38.0 (12.0) Gender, n (%) Female = 56 (54.9) Male = 46 (45.1) Previous benzodiazepine use, n (%) = 14 (13.7) HADS anxiety total score, mean (SD) = 13.5 (3.0) HAMA total score, mean (SD) = 24.2 (5.1) CGI-Severity, mean (SD) = 4.8 (0.6)	HADS anxiety total score – week 3	-3.9	-3.2	
					HADS anxiety total score – week 7	-5.6	-4.3	P = 0.006
					HADS anxiety total score – week 11	-7.1	-5.5	P < 0.01
					HADS anxiety total score – week 15	-7.5	-6.1	P = 0.013
					HADS depression subscale	-2.77±0.32	-1.94±0.33	P = 0.068
					HAMA total score	-14.31±0.80	-11.75±0.83	P = 0.024
					Response rate on HAMA total score	69.2 %	53.0 %	P = 0.020
					Remission defined as ≤10 on the HAMA total score	63.6 %	46.0 %	P = 0.014
					Remission defined as ≤7 on the HAMA total score	43.0 %	32.0 %	P = 0.118
					HAMA psychic factor score	-8.05±0.45	-6.61±0.47	P = 0.026
					HAMA somatic factor score	-6.26±0.39	-5.14±0.40	P = 0.040
					BPI-S Average pain	-1.37±0.15	-0.85±0.15	P = 0.012
					BPI-I Mean interference	-1.18±0.15	-0.92±0.15	P = 0.220
					VAS Overall pain	-16.06±2.00	-10.74±2.12	P = 0.063
					Functional outcomes - SDS global score	-9.29±0.66	-7.67±0.68	P = 0.083

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			SDS global functioning score, mean (SD) = 17.2 (4.6) VAS overall pain score, mean (SD) = 26.7 (25.1) VAS interference score, mean (SD) = 25.7 (27.4)	SDS global functioning score, mean (SD) = 17.1 (4.5) VAS overall pain score, mean (SD) = 31.4 (27.3) VAS interference score, mean (SD) = 25.8 (26.0)	Functional outcomes - Disrupted work	-3.18±0.24	-2.57±0.25	P = 0.076
					Functional outcomes - Disrupted social life	-3.12±0.24	-2.62±0.25	P = 0.140
					Functional outcomes - Disrupted family life	-2.99±0.22	-2.45±0.23	P = 0.087
					CGI-improvement, mean score at endpoint	2.09±0.11	2.53±0.11	P = 0.004
					Reason for discontinuation	Duloxetine 60–120 mg once daily (N= 108) n (%)	Placebo (N= 102) n (%)	
					Completed study period	82 (75.9)	74 (72.5)	
					Discontinued for any reason	26 (24.1)	28 (27.5)	
					Lack of efficacy	4 (3.7)	13 (12.7)	P = 0.022
					Adverse event	13 (12.0)	3 (2.9)	P = 0.017
					Subject decision	5 (4.6)	6 (5.9)	
					Lost to follow-up	1 (0.9)	2 (2.0)	
					Physician decision	1 (0.9)	0 (0)	
					Protocol violation	2 (1.9)	4 (3.9)	
					Entered taper period	74 (68.5)	70 (68.7)	
					Safety and tolerability	Duloxetine 60–120 mg once daily (N= 108) – n (%)	Placebo (N= 102) – n (%)	
					Any AE	65 (60.2 %)	45 (44.1 %)	P = 0.027

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiqu es du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Nausea	27.8 %	8.8 %	P = 0.003
					Dizziness	13.9 %	3.9 %	P = 0.015
					Constipation	9.3 %	3.9 %	
					Dry mouth	9.3 %	3.9 %	
					Somnolence	11.1 %	1.0 %	P < 0.01
					Hyperhidrosis	6.5 %	2.0 %	
					Abdominal discomfort	6.5 %	1.0 %	
					Anorexia	5.6 %	2.0 %	
					Vomiting	5.6 %	1.0 %	
					Treatment-emergent suicidal ideation	3 (2.8 %)	5 (5.0 %)	P = 0.487
					Patient disposition	Duloxetine 60–120 mg once daily (N= 108) - n(%)	-	-
					Dose escalation to 120 mg once daily	41 (38 %)	-	-
					Remainet at 60 mg once daily	67 (62 %)	-	-
AE, Adverse Event; BPI-I, Brief Pain Inventory – Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory – Severity; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; PGI-I, Patient Global Impressions Improvement; RDS, Raskin Depression Scale; SDS, Sheehan Disability Scale; VAS: Visual Analog Scale								

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristique s de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial								
Alaka et al 2014 Argentine Autriche Canada Allemagne Mexique Pologne Espagne Royaume-Uni États-Unis	ECRA multicentrique N=47	<u>Inclusion:</u> - ≥65 years of age - DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score - Stable medical comorbidities - MMSE ≥24 <u>Exclusion:</u> - DSM-IV TR Axis I diagnosis other than GAD, with the exception of comorbid social/specific phobia; - any DSM-IV TR Axis II disorder that would impair study compliance, - history of alcohol or any psychoactive substance abuse or dependence within the past 6 months	10 weeks	10 weeks	Primary and secondary efficacy results	Duloxetine 30–120 mg once daily (N= 151) Mean change (SE)	Placebo (N= 140) Mean change (SE)	-
			Duloxetine 30–120 mg/day once daily (N= 151)	Placebo (N= 140)	HAM-A total score	-15.9 (0.6)	-11.7 (0.7)	P < 0.001
			Age, mean (SD) = 71.4 (5.4)	Age, mean (SD) = 71.7 (5.0)	HAM-A Psychic Anxiety Factor score	-8.6 (0.4)	-6.2 (0.4)	P < 0.001
			Gender, n (%) Female = 114 (75.5)	Gender, n (%) Female = 112 (80.0)	HAM-A Somatic Anxiety Factor score	-7.3 (0.3)	-5.6 (0.4)	P < 0.001
			MMSE total score, mean (SD) = 28.4 (1.7)	MMSE total score, mean (SD) = 28.5 (1.7)	HADS Anxiety	-7.8 (0.4)	-5.6 (0.4)	P < 0.001
			CGI-Severity, mean (SD) = 4.4 (0.6)	CGI-Severity, mean (SD) = 4.4 (0.6)	HADS Depression	-3.3 (0.3)	-1.6 (0.3)	P < 0.001
					SDS Global Functional Impairment	-8.6 (0.6)	-5.4 (0.6)	P < 0.001
					CGI-I	2.3 (1.1)	2.8 (1.3)	P < 0.001
					PGI-I	2.5 (1.2)	3.1 (1.4)	P < 0.001

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristique s de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			HAMA total score, mean (SD) = 24.6 (6.4)	HAMA total score, mean (SD) = 24.4 (7.1)	% of patients with CGI-I ≤2	62.9 %	45.0 %	P < 0.001
			HAMA psychic anxiety factor, mean (SD) = 13.6 (3.2)	HAMA psychic anxiety factor, mean (SD) = 13.4 (3.4)	Response rate (50% reduction from baseline in the HAM-A total score)	71.3 %	45.5 %	P < 0.001
			HAMA somatic anxiety factor, mean (SD) = 11.0 (4.3)	HAMA somatic anxiety factor, mean (SD) = 10.9 (4.8)	Remission rate (HAM-A total score of ≤7)	44.8 %	29.5 %	P < 0.001
			HADS anxiety subscale, mean (SD) = 13.9 (3.1)	HADS anxiety subscale, mean (SD) = 13.6 (3.3)	Sustained improvement rate (30% reduction in HAM-A total score at each visit from onset)	74.6 %	55.6 %	P < 0.001
			HADS depression subscale, mean (SD) = 7.4 (3.9)	HADS depression subscale, mean (SD) = 7.4 (4.3)	Reason for discontinuation	Duloxetine 30–120 mg once daily	Placebo	-
			SDS global functional impairment, mean (SD)	SDS global functional impairment, mean (SD)	Completers	115 (76.2 %)	105 (75.0 %)	
					Adverse event	15	15	
					Lack of efficacy	2	6	
					Lost to follow-up	0	0	
					Protocol violation	3	6	
					Patient decision	13	8	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristique s de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			= 13.7 (7.6)	= 14.2 (7.5)	Physician decision	2	0	
					Death	1	0	
					TEAE with ≥5 % incidence in DLX group	Duloxetine 30–120 mg once daily – N = 151 n (%)	Placebo N = 140 n (%)	-
					Any event	91 (60.3)	71 (50.7)	P = 0.125
					Nausea	17 (11.3)	9 (6.4)	P = 0.157
					Headache	16 (10.6)	9 (6.4)	P = 0.218
					Constipation	14 (9.3)	5 (3.6)	P = 0.059
					Dizziness	12 (7.9)	10 (7.1)	P = 0.828
					Dry mouth	11 (7.3)	2 (1.4)	P = 0.021
					Somnolence	9 (6.0)	3 (2.1)	P = 0.141
					Other AEs	Duloxetine – n (%)	Placebo –n (%)	
					Falls	5 (4.4)	4 (3.5)	P = 0.75
					Suicidal ideation (Columbia Suicide Severity Rating Scale)	4 (2.8)	5 (3.8)	P = 0.74
					SAE	3	0 (0.0)	P = 0.25
					Dose escalation	Duloxetine – n(%)	Placebo - n(%)	-
					None (30 mg)	48 (31.8)	31 (22.1)	n.s
					1 (to 60 mg)	52 (34.4)	44 (31.4)	n.s
					2 (to 90 mg)	36 (23.8)	28 (20.0)	n.s
					3 (to 120 mg)	15 (9.9)	37 (26.4)	n.s
AE, Adverse Event; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; DLX, Duloxetine; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; MMSE, Mini Mental State Examination; n.s, non significant; PGI-I, Patient Global Impressions Improvement; RDS, Raskin Depression Scale; SAE, Serious Adverse Event; SDS, Sheehan Disability Scale; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event								

A Randomized, Placebo-Controlled Study of Duloxetine for the Treatment of Children and Adolescents With Generalized Anxiety Disorder								
Strawn et al 2015 États-Unis Mexique Afrique du sud	ECRA multicentrique à double insu N= 32	<u>Inclusion:</u> - 7 to 17 years of age - DSM-IV defined GAD - PARS for GAD ≥ 15 - ≥4 symptoms identified on the PARS symptom checklist - CGI-S ≥ 4 - CGAS ≤ 60 <u>Exclusion:</u> - current MDD or any history of bipolar disorder, psychotic disorder, eating disorder, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, or panic disorder; - weighed <20 kg - current Axis I disorder (other than GAD) requiring pharmacotherapy; - first-degree relative with bipolar I disorder, - serious suicide risk, -history of substance abuse/dependence within the past year or an unexplained	10 weeks + open-label 18 weeks	10 weeks	Data from the 10 weeks acute treatment			
			Duloxetine 30–120 mg/day once daily (N= 135)	Placebo (N= 137)	Efficacy, Safety, and Functional Outcome Results During 10-Week Acute Treatment Period	Duloxetine 30–120 mg once daily (N= 135) Mean change (SE)	Placebo (N= 133) Mean change (SE)	-
			Age, mean (SD) = 12.6 (3.0)	Age, mean (SD) = 12.2 (2.9)	PARS severity for GAD score, all patients	-9.7 (0.5)***	-7.1 (0.5)	*P ≤ 0.05 **P ≤ 0.01 ***P ≤ 0.001 vs. placebo.
			Age Category, n (%): 7-11 = 62 (45.9) 12-17 = 73 (54.1)	Age Category, n (%): 7-11 = 66 (48.2) 12-17 = 71 (51.8)	PARS severity for GAD score, children (7-11 y)	-9.3 (0.8)**	-6.0 (0.8)	
			Gender, n (%) Female = 70 (51.9) Male = 65 (48.2)	Gender, n (%) Female = 75 (54.7) Male = 62 (45.3)	PARS severity for GAD score, Adolescent (12-17 y)	-8.4 (0.7)	-6.9 (0.7)	
			PARS severity for GAD score, mean (SD)	PARS severity for GAD score, mean (SD)	PARS severity for GAD score, girls (12-17 y)	-8.8 (0.7)	-7.0 (0.7)	
			All patients (7-17) = 17.5 (2.0) Children (7-11) = 17.6 (2.0) Adolescent (12-17) = 17.4 (2.0)	All patients (7-17) = 17.4 (2.3) Children (7-11) = 17.4 (2.3) Adolescent (12-17) = 17.4 (2.2) Girls (7-17)	PARS severity for GAD score, boys (12-17 y)	-8.8 (0.8)**	-5.8 (0.7)	
					PARS severity total score, all patients	-9.2 (0.5)***	-6.4 (0.5)	

		positive urine drug screen.	Girls (7-17) = 17.3 (1.7) Boys (7-17) = 17.7 (2.3) PARS severity total score, mean (SD) = 17.3 (2.2) CGAS score, mean (SD) = 48.8 (5.9) CGI-S score, mean (SD) = 4.5 (0.7) Current separation anxiety diagnosis, n (%) = 21 (15.6) Current social phobia diagnosis, n (%) = 17 (12.6) Concomitant psychotherapy, n = 5	= 17.2 (2.1) Boys (7-17) = 17.7 (2.4) PARS severity total score, mean (SD) = 17.2 (2.4) CGAS score, mean (SD) = 48.6 (6.1) CGI-S score, mean (SD) = 4.5 (0.6) Current separation anxiety diagnosis, n (%) = 30 (21.9) Current social phobia diagnosis, n (%) = 31 (22.6) Concomitant psychotherapy, n = 5	CGI-S CGAS Pulse (beats/min) Systolic blood pressure (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg) Weight (kg) Estimated probability of response (50 % improvement on PARS severity for GAD) Estimated probability of remission (CGI-S ≤2)	-1.9 (0.1)*** 17.1 (1.2)** 6.5 (1.0)** 1.1 (0.8) 2.6 (0.6) -0.1 (0.2)*** 59 %* 54 %**	-1.4 (0.1) 12.2 (1.2) 2.0 (1.0) 0.4 (0.8) 0.9 (0.6) 1.1 (0.2) 42 % 35 %	

					Estimated probability of remission (PARS severity for GAD ≤8)	50 %*	34 %	
					Functional remission (CGAS >70)	37 %*	24 %	
					Reason for discontinuation During 10-Week Acute Treatment Period	Duloxetine 30–120 mg once daily N = 135 n (%)	Placebo N = 137 n (%)	-
					AE	7 (5.2)	6 (4.4)	
					Lack of efficacy	2 (1.5)	1 (0.7)	
					Lost to follow-up	3 (2.2)	6 (4.4)	
					Parent/Caregiver decision	4 (3.0)	7 (5.1)	
					Protocol violation	5 (3.7)	5 (3.6)	
					Patient decision	10 (7.4)	6 (4.4)	
					AE During 10-Week Acute Treatment Period	Duloxetine 30–120 mg once daily n (%)	Placebo n (%)	-
					Treatment emergent suicidal ideation	8 (5.9)	7 (5.2)	

					Treatment emergent nonsuicidal self-injurious behavior	2 (1.5)	1 (0.8)	
					TEAE	106 (78.5)	90 (65.7)	P = 0.022
					TEAE reported with significantly greater frequency for the duloxetine treatment group compared with the placebo treatment group: nausea, vomiting, decreased appetite, oropharyngeal pain, dizziness, cough, and palpitations			P ≤ 0.05
AE, Adverse Event; CGAS, Children's Global Assessment Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; MDD, Major Depressive Disorder; PARS, Pediatric Anxiety Rating Scale; PGI-I, Patient Global Impressions Improvement; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event								

Implications of Pain in Generalized Anxiety Disorder: Efficacy of Duloxetine								
Hartford et al 2008	Post hoc analysis of two ECRA	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score - VAS for pain score ≥ 30 on any of the 6 pain scales <u>Exclusion:</u> - any current and primary DSM-IV Axis I diagnosis other than GAD; - MDD in the past 6 months; - panic disorder, posttraumatic stress disorder, or an eating disorder within the past year; - obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, psychosis, factitious disorder, or somatoform disorders during their lifetime; - history of alcohol or any psychoactive substance abuse or dependence within the past 6 months. - serious suicidal risk	Duloxetine 60–120 mg/day once daily (N= 302)	Placebo (N= 213)	Efficacy Measures at Endpoint During 9 to 10 Weeks of double- blind treatment	Duloxetine N = 291 Least-Squares Change, Mean (SE)	Placebo N = 211 Least-Squares Change, Mean (SE)	P Value
			Age, mean ±SD = 42.2 ±12.6	Age, mean ±SD = 43.1 ±13.7	HAM-A total score	–10.7 (0.57)	–8.0 (0.64)	P = 0.002
			Gender, n (%) - Female = 207 (68.5)	Gender, n (%) - Female = 138 (64.8)	HAM-A psychic score	–6.4 (0.32)	–4.3 (0.36)	P < 0.001
			HAMA total score, mean ±SD = 25.7 ±7.1	HAMA total score, mean ±SD = 26.0 ±7.9	HAM-A somatic score	–4.3 (0.29)	–3.8 (0.33)	P = 0.195
			CGI-Severity, mean ±SD = 4.7 ±0.6	CGI-Severity, mean ±SD = 4.8 ±0.6	HADS anxiety score	–5.2 (0.28)	–3.1 (0.31)	P < 0.001
			HADS anxiety subscale, mean ±SD = 13.6 ±3.4	HADS anxiety subscale, mean ±SD = 13.4 ±3.8	HADS depression score	–3.1 (0.25)	–1.7 (0.28)	P < 0.001
			HADS depression subscale, mean ±SD = 8.4 ±3.9	HADS depression subscale, mean ±SD = 8.8 ±4.0	SDS global functional impairment score	–7.2 (0.49)	–3.6 (0.54)	P < 0.001
					CGI-I score, Endpoint mean (SD)	2.6 (1.3)	3.0 (1.3)	P = 0.003
					PGI-I score, Endpoint mean (SD)	2.7 (1.6)	3.2 (1.4)	P < 0.001
					Clinical response, % (HAM-A total score change ≥50 % from baseline to endpoint)	49 %	29 %	P < 0.001

			SDS global functional impairment, mean ±SD = 16.2 ±6.6	SDS global functional impairment, mean ±SD = 15.9 ±7.1	Sustained response, % (HAM-A total score change ≥30 % from baseline at first postrandomization visit that is maintained or exceeded at all subsequent visits)	54 %	39 %	P = 0.005
			VAS, mean ±SD (%with score ≥ 30) - Overall pain severity = 43.5 ±23.5 (68.9) - Headaches = 34.9 ±27.5 (52.0) - Back pain = 34.7 ±27.5 (52.7) - Shoulder pain = 31.7 ±28.8 (47.2) - Interference in daily activities = 34.4 ±25.5 (51.5) - Pain while awake = 48.7 ±27.7 (72.1)	VAS, mean ±SD (%with score ≥ 30) - Overall pain severity = 41.7 ±23.2 (68.5) - Headaches = 30.9 ±25.4 (49.3) - Back pain = 32.9 ±27.0 (47.4) - Shoulder pain = 30.6 ±29.0 (46.5) - Interference in daily activities = 36.4 ±24.7 (57.8) - Pain while awake = 48.4 ±27.0 (76.5)	Remission, % (HAM-A total score ≤7 at endpoint)	27 %	18 %	P = 0.041
				Change in VAS Pain Scores From Baseline to Postbaseline (pooled over all visits)	Duloxetine N = 291 Least-Squares Change, Mean (SE)	Placebo N = 211 Least-Squares Change, Mean (SE)	P Value	
				VAS - Overall pain	-18.22 (1.15)	-10.66 (1.25)	P < 0.001	
				VAS - Headaches	-13.85 (1.10)	-8.83 (1.20)	P < 0.002	
				VAS - Back pain	-14.51 (1.08)	-8.59 (1.19)	P < 0.001	
				VAS - Shoulder pain	-13.51 (1.04)	-8.01 (1.13)	P < 0.001	
				VAS - Interference with daily activities	-14.51 (1.15)	-8.11 (1.26)	P < 0.001	
				VAS - Pain while awake	-19.47 (1.39)	-11.87 (1.52)	P < 0.001	

					Response Rates (≥50 % decrease to endpoint) on VAS Pain Scales Among Patients With Clinically Significant Pain at Baseline	Duloxetine N = 294	Placebo N = 212	P Value
					VAS - Overall pain	53 %	41 %	P = 0.007
					VAS - Headaches	55 %	45 %	P = 0.041
					VAS - Back pain	58 %	45 %	P = 0.017
					VAS - Shoulder pain	57 %	43 %	P = 0.009
					VAS - Interference with daily activities	59 %	45 %	P = 0.005
					VAS - Pain while awake	51 %	38 %	P = 0.008
					Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P Value
					Completers	70.4 %	64.9 %	Not reported
AE, Adverse Event; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; DLX, Duloxetine; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; MMSE, Mini Mental State Examination; n.s, non significant; PGI-I, Patient Global Impressions Improvement; RDS, Raskin Depression Scale; SAE, Serious Adverse Event; SDS, Sheehan Disability Scale; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event								

EFFICACY OF DULOXETINE IN THE TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER IN PATIENTS WITH CLINICALLY SIGNIFICANT PAIN SYMPTOMS								
Russel et al 2008	Post hoc analysis of two ECRA	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score <u>Exclusion:</u> - recent (past 6 months) diagnosis of MDD or substance abuse/dependence; - past year history of panic disorder, posttraumatic stress disorder, or eating disorder; - lifetime history of obsessive-compulsive disorder, bipolar affective disorder, psychosis, factitious disorder, or somatoform disorders.	Duloxetine 60–120 mg/day once daily VAS <30 (N= 272)	Placebo VAS <30 (N= 172)	Efficacy Measures at Endpoint During 9 (study 1) to 10 Weeks (study 2) in patients with VAS ≥30 at baseline	Duloxetine Mean change (% improvement)	Placebo Mean change (% improvement)	P Value
			Age, mean (SD) = 44.0 (13.5)	Age, mean (SD) = 42.0 (13.7)	HAMA total score	-11.08 (41.9 % improvement)	-8.83 (31.9 % improvement)	P = 0.017
			Gender, n (%) - Female = 161 (59.2)	Gender, n (%) - Female = 110 (64.0)	SDS global improvement, work, social life, and family/home Management scores			P ≤ 0.001
			HAMA total score, mean (SD) = 22.3 (7.1)	HAMA total score, mean (SD) = 21.9 (6.9)	VAS overall pain			P < 0.001
			SDS scales, mean (SD) - Global functional Impairment = 13.3 (7.5)	SDS scales, mean (SD) - Global functional Impairment = 12.5 (7.6)	VAS headache			P = 0.009
			VAS pain scales, mean (SD) - Overall	VAS pain scales, mean (SD) - Overall	VAS back pain			P = 0.003
					VAS shoulder pain			P < 0.001

			= 11.7 (9.2)	= 11.9 (9.3)	VAS daily interference due to pain			P < 0.001
			VAS ≥30 (N= 208)	VAS ≥30 (N= 146)				
			Age, mean (SD) = 42.1 (12.7)	Age, mean (SD) = 43.6 (13.9)	VAS pain while awake			P < 0.001
			Gender, n (%) - Female = 154 (74.0)	Gender, n (%) - Female = 93 (63.7)	Improvement from baseline in pain severity (mean change as %)	ranged from 42 to 48.7 %	ranged from 26 to 31.3 %	Not reported
			HAMA total score, mean (SD) = 26.4 (7.1)	HAMA total score, mean (SD) = 27.7 (7.9)				
			SDS scales, mean (SD) - Global functional Impairment = 16.7 (6.7)	SDS scales, mean (SD) - Global functional Impairment = 17.4 (6.5)				
			VAS pain scales, mean (SD) - Overall = 55.4 (17.8)	VAS pain scales, mean (SD) - Overall = 53.4 (17.9)				

CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; RDS, Raskin Depression Scale; SDS, Sheehan Disability Scale; VAS, Visual Analog Scale

Traitement à long terme pour la prévention des récurrences comparé à un placebo

Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial							
Davidson et al 2008 Autriche France Allemagne Portugal Pays-Bas États-unis	26-week open-label followed by a 26-week double-blind, placebo-controlled continuation therapy phase N=50	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score <u>Exclusion:</u> - current or previous 6-month diagnosis of MDD, or substance abuse or dependence; - a past year history of panic disorder, posttraumatic stress disorder, or an eating disorder; - a lifetime diagnosis of obsessive-compulsive disorder, bipolar affective disorder, psychosis, factitious disorder, or somatoform disorder.	26-Week double-blind continuation phase	26-Week double-blind continuation phase	Reason for discontinuation	Open label phase treatment with Duloxetine – N = 887 , n (%)	
			Duloxétine 60-120 mg/day N= 216	Placebo N = 213	AE	119 (13.6)	
			Age, mean (SD) = 45.0 (13.2)	Age, mean (SD) = 45.7 (14.1)	Patient decision	106 (12.0)	
			Sex, n (%) - Female = 132 (61.1) - Male = 84 (38.9)	Sex, n (%) - Female = 125 (58.7) - Male = 88 (41.3)	Lost to follow-up	58	
			Previous benzodiazepine use, n (%) = 47 (21.8)	Previous benzodiazepine use, n (%) = 49 (23.0)	Lack of efficacy	46	
			HAMA total score, mean (SD) = 5.4 (2.9)	HAMA total score, mean (SD) = 5.6 (3.1)	Protocol violation	24	
			HAMA psychic factor, mean (SD) = 2.8 (1.9)	HAMA psychic factor, mean (SD) = 3.0 (1.9)	Physician decision	12	
					Sponsor decision	2	
					Death	2	
					Other	3	
					Responder status not met	86 (9.7)	
					Efficacy	Open label phase treatment with Duloxetine – mean change (SD)	

			HAMA somatic factor, mean (SD) = 2.6 (1.9)	HAMA somatic factor, mean (SD) = 2.6 (2.0)	HAMA total score	-14.9 (10.1)	P ≤ 0.001
					Remission rate	44.3 %	
			HADS anxiety subscale, mean (SD) = 4.7 (3.3)	HADS anxiety subscale, mean (SD) = 4.7 (2.9)	Tolerability – TEAE at a frequency of ≥5 %	Open label phase treatment with Duloxetine – mean change (SD)	
					Nausea	28.3 %	
			HADS depression subscale, mean (SD) = 3.1 (3.3)	HADS depression subscale, mean (SD) = 3.1 (3.0)	Headache	18.7 %	
					Dry mouth	14.3 %	
			SDS global functioning impairment, mean (SD) = 4.6 (5.7)	SDS global functioning impairment, mean (SD) = 4.5 (4.8)	Diarrhea	14.2 %	
					Dizziness	13.4 %	
			Q-LES-Q-SF percent maximum total score, mean (SD) = 74.4 (15.0)	Q-LES-Q-SF percent maximum total score, mean (SD) = 74.4 (14.6)	Constipation	12.5 %	
					Fatigue	11.5 %	
			EQ-5D VAS, mean (SD) = 80.2 (14.8)	EQ-5D VAS, mean (SD) = 80.4 (13.7)	Hyperhidrosis	10.0 %	
					Insomnia	9.8 %	
					Somnolence	8.2 %	
					Decreased appetite	6.1 %	

					Upper respiratory tract infection	5.5 %	
					Decreased libido	5.4 %	
					Vomiting	5.4 %	
					Nasopharyngitis	5.0 %	
					Efficacy, and Functional Outcome Results During double-blind continuation 26-Week Treatment Period	Duloxetine 60–120 mg once daily (N= 216) Mean change (SE)	Placebo (N= 213) Mean change (SE)
					HAMA total score	1.6 (0.6)	7.5 (0.6)
					HAMA psychic factor	1.2 (0.3)	4.5 (0.3)
					HAMA somatic factor	0.3 (0.3)	3.0 (0.3)
					HADS anxiety subscale	0.1 (0.3)	3.5 (0.3)
					HADS depression subscale	0.0 (0.2)	2.2 (0.3)
					SDS global impairment	0.6 (0.5)	5.0 (0.5)
					SDS work/school	0.1 (0.2)	1.7 (0.2)
					SDS social life	0.2 (0.2)	1.7 (0.2)
					SDS family life/home responsibility	0.2 (0.2)	1.6 (0.2)
							P ≤ 0.001

					Q-LES-Q-SF	-0.3 (1.2)	-12.5 (1.2)	
					EQ-5D VAS	1.3 (1.3)	-12.7 (1.3)	
					Relapse (Increase in the CGI-S rating of at least 2 points from randomization (end of open-label phase) to a score ≥ 4 (moderate) while meeting criteria for GAD)	28 (13.7 %)	84 (41.8 %)	P $\leq$ 0.001
					Remission rate (HAMA total score at end point ≤ 7)	145 (68.1 %)	83 (39.3 %)	P $\leq$ 0.001
					Reason for discontinuation from the continuation phase	Duloxetine 60–120 mg once daily	Placebo	
					Lack of efficacy	9.7 %	31.0 %	P $\leq$ 0.001
					AE	4 (1.9 %)	2	P = 0.685
AE, Adverse Event; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; EQ-5D VAS, European Quality of Life - 5 Dimensions Visual Analogue Scale; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; Q-LES-Q-SF, Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Scale-Short Form; RDS, Raskin Depression Scale; SDS, Sheehan Disability Scale; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event								

Traitement à court terme comparé à la vortioxétine

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder								
Mahableshwar kar et al 2014 États-Unis	ECRA multicentrique à double insu N=72	<u>Inclusion:</u> - 18-65 years of age - DSM-IV defined GAD. - HAM-A $\geq$ 20 - MADRS $\leq$ 16 <u>Exclusion:</u> - any concurrent psychiatric disorder other than GAD or prior history of psychiatric disorders such as manic or hypomanic episode, schizophrenia or substance abuse disorder; - significant suicide risk in the opinion of the investigator - $\geq$ 5 on item 10 of the MADRS - previously failed to respond to adequate treatment with an SSRI or an SNRI	8 weeks	8 weeks	Primary and secondary efficacy variables at week 8	Duloxetine 60mg	Placebo	Mean difference (95 % CI)
			Duloxetine 60 mg/day (N= 156)	Placebo (N= 157)		Mean change (SE)	Mean change (SE)	P value
			Age, mean (SD) = 39.5 (12.28)	Age, mean (SD) = 36.8 (12.12)	HAM-A total score (MMRM)	-13.87 (0.635)	-11.27 (0.595)	-2.60 (-4.30, -0.89) P = 0.003
			Gender, n (%) - Female = 113 (72.4)	Gender, n (%) - Female = 102 (65.0)	HAD anxiety subscore (MMRM)	-5.54 (0.385)	-4.00 (0.361)	P = 0.004
			HAMA total score, mean (SD) = 25.0 (3.9)	HAMA total score, mean (SD) = 24.4 (3.7)	CGI-I score (MMRM)	2.03 (0.098)	2.47 (0.091)	P = 0.001
			CGI-Severity, mean (SD) = 4.4 (0.6)	CGI-Severity, mean (SD) = 4.3 (0.6)	SDS total score (MMRM)	-8.81 (0.675)	-6.35 (0.631)	P = 0.008
			HAD anxiety subscale, mean (SD) = 13.4 (3.7)	HAD anxiety subscale, mean (SD) = 13.9 (3.2)	HAM-A total score (MMRM) in subgroup of patients with HAM-A total score $\geq$ 25 at baseline	-16.15 (1.039)	-11.61 (1.008)	P = 0.002
					HAM-A response, n (%) (HAM-A total score decrease from baseline of $\geq$ 50 %.)	76 (51.0)	65 (42.2)	P = 0.124
					HAM-A response, Odds ratio, active vs placebo	1.427	-	-
					Patients disposition	Duloxetine 60mg N = 156 n	Placebo N = 157 n	-

					Completers	106	121	
			HAD depression subscale, mean (SD) = 8.2 (4.0)	HAD depression subscale, mean (SD) = 8.2 (4.1)	Discontinuation - AE	23	4	
			MADRS total score, mean (SD) = 12.0 (3.1)	MADRS total score, mean (SD) = 11.8 (2.8)	Discontinuation – Lack of efficacy	1	4	
			Duration of current GAD (months), mean (SD) = 57.9 (114.9)	Duration of current GAD (months), mean (SD) = 43.6 (94.8)	Discontinuation – Noncompliance	3	6	
			Previous treatment for GAD, n (%) = 60 (39.0)	Previous treatment for GAD, n (%) = 49 (31.6)	Discontinuation – Protocol deviation	5	3	
			Previous drug therapy for GAD, n (%) = 58 (37.7)	Previous drug therapy for GAD, n (%) = 46 (29.7)	Discontinuation – Voluntary withdrawal	3	7	
			Previous treatment with SSRI, n (%) = 45 (29.2)	Previous treatment with SSRI, n (%) = 37 (23.9)	Discontinuation – Lost to follow-up	13	11	
					Discontinuation – others	2	1	
					TEAE ≥5 % in at least one treatment group	Duloxetine 60mg N = 154 n (%)	Placebo N = 155 n (%)	-
					Any TEAE	126 (81.8)	107 (69.0)	
					Nausea	57 (37.0)	27 (17.4)	
					Headache	26 (16.9)	20 (12.9)	
					Dry mouth	25 (16.2)	10 (6.5)	
					Diarrhoea	6 (3.9)	9 (5.8)	
					Dizziness	17 (11.0)	5 (3.2)	
					Constipation	8 (5.2)	6 (3.9)	
					Upper respiratory tract infection	8 (5.2)	9 (5.8)	

					Fatigue	15 (9.7)	3 (1.9)	
					Vomiting	10 (6.5)	6 (3.9)	
					Somnolence	19 (12.3)	6 (3.9)	
					Decreased appetite	11 (7.1)	3 (1.9)	
					Serious AE	2	0	
					Treatment-emergent sexual dysfunction (TESD)	Duloxetine 60mg n (%)	Placebo n (%)	Odds ratio (95 %CI) P value
					Patients without sexual dysfunction at baseline	74 (50.0)	81 (52.3)	
					Patients with TESD during study	34 (45.9)	20 (24.7)	2.528 (1.218, 5.249) P = 0.013
					Patients without TESD during study	40 (54.1)	61 (75.3)	
AE, Adverse Event; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; CI, confidence interval; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; MMRM, mixed model for repeated measures; SDS, Sheehan Disability Scale; SDS, Sheehan Disability Scale; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event; TESD, Treatment Emergent Sexual Dysfunction								

Traitement à court terme comparé à la venlafaxine

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial								
Hartford et al 2007	ECRA Multicentrique à double	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DSM-IV defined	10 weeks	10 weeks	Primary and secondary efficacy results	Duloxétine 60/120 mg/day‡	Venlafaxine XR 75–225 mg/day‡	-

États-Unis	insu N=42	GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score <u>Exclusion:</u> - any current primary DSM-IV Axis I diagnosis other than GAD including MDD within the past 6 months; panic disorder, posttraumatic disorder or an eating disorder, within the past year; or obsessive-compulsive disorder, bipolar disorder, psychosis, factitious disorder, or somatoform disorders during their lifetime. - an Axis II disorder or history of antisocial behavior - serious suicidal risk; history of alcohol or any psychoactive substance abuse or dependence within the past 6 months.	Duloxetine 60–120 mg/day once daily (N= 162) Age, mean (SD) = 40.4 (13.6) Gender, n (%) - Female = 104 (64.2) -Male = 58 (35.8) Previous benzodiazepine use, n (%) = 21 (13.0) HAMA total score, mean (SD) = 25.6 (5.8) HAMA psychic factor, mean (SD) = 15.1 (3.1) HAMA somatic factor, mean (SD) = 10.6 (4.5) CGI-Severity, mean (SD) = 4.4 (0.6)	Venlafaxine XR 75–225 mg/day once daily (N=164) Age, mean (SD) = 40.1 (13.2) Gender, n (%) - Female = 102 (62.2) - Male = 62 (37.8) Previous benzodiazepine use, n (%) = 31 (18.9) HAMA total score, mean (SD) = 24.9 (5.4) HAMA psychic factor, mean (SD) = 14.8 (2.9) HAMA somatic factor, mean (SD) = 10.2 (3.8) CGI-Severity, mean (SD)			Placebo†	
					HAMA total score	– 11.80 (0.69)**	– 12.40 (0.67)*** –9.19 (0.67)	
					HAMA total score improvement from baseline	46 %	50 % 37 %	
					Treatment response on the HAMA total score	47 %	54 % 37 %	
					HAMA psychic factor	– 7.01 (0.42)***	– 7.57 (0.40)*** –5.13 (0.40)	
					HAMA somatic factor	– 4.74 (0.34)	– 4.84 (0.33) – 4.08 (0.33)	
					HAMA item 1 Anxious mood	– 1.40 (0.09)***	– 1.60 (0.09)*** –1.00 (0.09)	
					HAMA item 2 tension	– 1.37 (0.09)**	– 1.42 (0.09)** –1.03 (0.09)	
					CGI-I endpoint	2.39 (0.10)**	2.30 (0.09)*** 2.80 (0.09)	
					PGI-I endpoint	2.60 (0.11)**	2.65 (0.10)** 3.06 (0.10)	
					Sheehan Disability Scale global improvement	-8.03**	-7.97** -5.42	
					HADS anxiety subscale	– 6.22 (0.37) ***	– 6.46 (0.34) *** – 4.04 (0.35)	
						– 3.91 (0.34)***	– 3.50 (0.32)**	

*P $\leq$ 0.05,
 **P $\leq$ 0.01,
 ***P $\leq$ 0.001,
 vs. placebo.

			HADS anxiety subscale, mean (SD) = 14.3 (2.8)	= 4.4 (0.6)	HADS depression subscale		- 2.14 (0.33)	
			SDS global impairment, mean (SD) = 17.9 (6.3)	HADS anxiety subscale, mean (SD) = 14.0 (2.8)	Reason for discontinuation	Duloxétine 60/120 mg/day (N= 162) n (%)	Venlafaxine XR 75–225 mg/day (N=164) n (%) Placebo (N=161) n (%)	-
				SDS global impairment, mean (SD) = 18.0 (5.7)	Completed study period	88 (54.3)	102 (62.2) 99 (61.5)	P = 0.281
				Placebo (N= 161)	Lost to follow-up	25 (15.4)	17 (10.4) 26 (16.1)	P = 0.245
				Age, mean (SD) = 41.9 (14.2)	Patient decision	18 (11.1)	20 (12.2) 20 (12.4)	P = 0.938
				Gender, n (%) - Female = 99 (61.5) - Male = 62 (38.5)	Adverse event	23 (14.2)	18 (11.0) 3 (1.9)	P < 0.001
				Previous benzodiazepine use, n (%) = 22 (13.7)	Protocol violation	5 (3.1)	2 (1.2) 5 (3.1)	P = 0.446
				HAMA total score, mean (SD) = 25.0 (5.8)	Lack of efficacy	2 (1.2)	2 (1.2) 6 (3.7)	P = 0.193
					Physician decision	1 (0.6)	2 (1.2) 1 (0.6)	P = 1.000
					Sponsor decision	0 (0.0)	1 (0.6) 0 (0.0)	P = 1.000
					Discontinuation-emergent adverse event	Duloxétine 60/120 mg/day (N=93) n (%)	Venlafaxine XR 75–225 mg/day (N=104)	-

				HAMA psychic factor, mean (SD) = 14.9 (2.8)			n (%)	
							Placebo (N=101)	
							n (%)	
				HAMA somatic factor, mean (SD) = 10.1 (4.2)	One or more adverse events	18 (19.4)	28 (26.9)*	*P ≤ 0.05, vs. placebo.
							15 (14.9)	
					Dizziness	2 (2.2)	7 (6.7)*	
							0 (0.0)	
				CGI-Severity, mean (SD) = 4.4 (0.6)	Headache	2 (2.2)	4 (3.8)	
							2 (2.0)	
				HADS anxiety subscale, mean (SD) = 13.9 (3.2)	Nausea	4 (4.3)	3 (2.9)	
							1 (1.0)	
					Diarrhea	3 (3.2)	0 (0.0)	
							0 (0.0)	
				SDS global impairment, mean (SD) = 17.9 (5.9)	Abnormal dreams	2 (2.2)	0 (0.0)	
							0 (0.0)	
					Nasopharyngitis	2 (2.2)	0 (0.0)	
							0 (0.0)	
					Tension headache	2 (2.2)	0 (0.0)	
							0 (0.0)	
					Treatment-emergent adverse event	Duloxétine 60/120 mg/day (N=162) n (%)	Venlafaxine XR 75–225 mg/day (N=164) n (%)	-
							Placebo (N=161) n (%)	

					One or more adverse events	136 (84.0)*	140 (85.4)** 117 (72.7)	*P ≤ 0.05, **P ≤ 0.01, ***P ≤ 0.001, vs. placebo.
					Nausea	51 (31.5)***	38 (23.2)* 22 (13.7)	
					Constipation	23 (14.2)**	22 (13.4)** 7 (4.3)	
					Dry mouth	19 (11.7)	29 (17.7)** 10 (6.2)	
					Somnolence	19 (11.7)*	22 (13.4)** 6 (3.7)	
					Fatigue	12 (7.4)	19 (11.6)* 6 (3.7)	
					Decreased appetite	16 (9.9)**	14 (8.5)* 4 (2.5)	
					Insomnia	12 (7.4)*	15 (9.1)** 3 (1.9)	
					Decrease in libido	11 (6.8)**	5 (3.0) 1 (0.6)	
					Yawning	12 (7.4)***	5 (3.0) 0 (0.0)	
					Mean final dose taken by completers	Duloxetine N=88	Venlafaxine XR N=102	-
					-	5.7 % 60 mg/day	10.8 % 75 mg/day	-
					-	26.1 %	23.5 %	-

						90 mg/day	150 mg/day	
					-	67.1 %	61.8 %	-
						120 mg/day	225 mg/day	
AE, Adverse Event; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; PGI-I, Patient Global Impressions Improvement; RDS, Raskin Depression Scale; SDS, Sheehan Disability Scale; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event. ‡ Least squares mean (SE) using last observation carried forward (LOCF) method								

Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial							
Nicolini et al 2009 Australie Argentine Belgique Canada Mexique Russie Taiwan Royaume-Uni	ECRA multicentrique à double insu N=33	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score <u>Exclusion:</u> - any current and primary DSM-IV Axis I diagnosis other than GAD, including MDD, within the past 6 months - history of antisocial behavior that would interfere with compliance with the study, or serious risk of suicide - history of alcohol or any psychoactive substance abuse or dependence within the past 6 months	10 weeks	Reason for discontinuation	Duloxetine 20 mg/day N=84	Venlafaxine XR 75–225 mg/day N=169	
			Duloxetine 20; 60–120 mg/day Venlafaxine XR 75-225 mg/day Placebo (N= 581)		Duloxetine 60–120 mg/day N=158	Placebo N=170	
			Completed study period		63 (75.0 %)* 109 (68.9 %)	122 (72.2 %)* 102 (60.0 %)	
			AE		4 20	20 15	*P ≤ 0.05
					Subject decision	9 16	
			Lost to follow-up		4 6	7 9	***P ≤ 0.001
					Lack of efficacy	2* 3***	
			Other		2 2	9 11	
					AE more frequents in duloxetine vs venlafaxine (not statistically significant) : nausea, dry mouth, fatigue, constipation, hyperhidrosis, somnolence, tremor.		
			Primary and secondary efficacy results		Duloxetine 20 mg/day	Venlafaxine XR 75–225 mg/day	

			= 12.2		N=84	N=169	
			HADS anxiety subscale, mean = 14.7		Duloxetine 60–120 mg/day N=158	Placebo N=170	
			SDS global functioning, mean = 17.8	HAMA total score, mean (SD) – LOCF analysis	-14.7 (1.0)** -15.3 (0.7)***	-15.5 (0.7)*** - 11.6 (0.7)	
				HAMA psychic factor score, mean (SD) – LOCF analysis	-8.1 (0.6)** -8.7 (0.4)***	-8.6 (0.4)*** -6.0 (0.4)	
				HAMA somatic anxiety, mean (SD) – LOCF analysis	-6.6 (0.5) -6.6 (0.4)*	-7.0 (0.4)** -5.5 (0.3)	
				Response rate %	60%** 65%***	61%*** 42%	*P ≤ 0.05
				Remission criteria at endpoint %	42%*** 44%***	44%*** 20%	**P ≤ 0.01
				CGI-I at endpoint, mean (SE)	2.3 (0.1)*** 2.3 (0.1)***	2.3 (0.1)*** 3.0 (0.1)	***P ≤ 0.001
				HADS anxiety subscale score, mean (SE) – LOCF analysis	-7.0 (0.5)*** -7.7 (0.4)***	-6.9 (0.4)*** -4.9 (0.4)	vs. placebo
				HADS depression subscale score, mean (SE) – LOCF analysis	-3.3 (0.4)*** -3.5 (0.3)***	-3.6 (0.3)*** -1.9 (0.3)	
				SDS global functioning improvement score, mean (SE)	-8.5 (0.8)* -8.9 (0.6)**	-9.1 (0.6)*** -6.2 (0.6)	
AE, Adverse Event; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; RDS, Raskin Depression Scale; SDS, Sheehan Disability Scale							

A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder								
Allgulander et al 2008 United- States	Non inferiority comparison from two multicentre, randomized, placebo- controlled,	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DSM-IV defined GAD. - CGI-S ≥ 4 - HADS ≥ 10 - CAS ≥ 9 and > RDS score	Duloxetine 60–120 mg/day once daily (N= 320)	Venlafaxine XR 75–225 mg/day once daily (N=333)	Efficacy	Duloxetine	Venlafaxine	Lower bound of the one-sided 97.5 % CI
					Difference in the HAMA total score Improvements vs placebo	- 3.8	- 3.6	-1.28

Australia Argentina Belgium Canada, Mexico Russia Taiwan United Kingdom	double-blind studies of duloxetine and venlafaxine. N = 42 + 35	<u>Exclusion:</u> - any current primary DSM-IV-TR Axis I diagnosis other than GAD, including MDD within the past 6 months; panic disorder, post-traumatic stress disorder or an eating disorder within the past year; or obsessive- compulsive disorder, bipolar disorder, psychosis, factitious disorder or somatoform disorders during lifetime. - serious suicidal risk; - history of alcohol or any psychoactive substance abuse or dependence within the past 6 months	HAMA total score at baseline, mean (SD) = 26.8 (6.6)	HAMA total score at baseline, mean (SD) = 26.1 (6.7)	(per-protocol sample)			
					Response rate	56 %	58 %	-
					Tolerability and safety	Duloxetine	Venlafaxine	P value
					Discontinuation due to AE, n (%)	43 (13.4)	38 (11.4)	P = 0.434
					Completed study period, n (%)	197 (61.6)	224 (67.3)	
					Lack of efficacy, n (%)	5 (1.6)	4 (1.2)	
					Patient decision, n (%)	34 (10.6)	29 (8.7)	
					Lost to follow up, n (%)	31 (9.7)	24 (7.2)	
					Physician decision, n (%)	1 (0.3)	5 (1.5)	
					Protocol violation, n (%)	8 (2.5)	7 (2.1)	
					Entry criteria exclusion, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)	
					Sponsor decision, n (%)	0 (0.0)	1 (0.3)	

					Pairwise comparison between duloxetine and venlafaxine XR groups did not indicate any significant difference in the rate of discontinuation for any specific AE. Of the 10 TEAEs (nausea, dry mouth, constipation, somnolence, fatigue, insomnia, decreased appetite, hyperhidrosis, decreased libido, yawning), nausea and yawning occurred significantly more frequently within the duloxetine group compared with the venlafaxine XR group ($P \leq 0.05$, both comparisons).
AE, Adverse Event; CAS, Covi Anxiety Scale; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HADS, Hospital Anxiety Depression Scale; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale; MDD, Major Depressive Disorder; RDS, Raskin Depression Scale; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event					

Tableau E-3 Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une neuropathie diabétique périphérique

Traitement à court terme comparé à un placebo

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain								
Wernicke et al 2006 États-Unis	ECRA multicentrique à double insu N = 28	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - DPNP caused by type 1 or type 2 diabetes mellitus - Daily pain present for at least 6 months - pain had to begin in the feet and with relatively symmetric onset - MNSI ≥ 3 - 24-hour average pain severity (0–10) ≥ 4 - stable glycemic control - HbA1c ≤12 % <u>Exclusion:</u> - previous renal transplant or current renal dialysis, or a serious or unstable cardiovascular, hepatic, renal, respiratory, or hematologic illness, symptomatic peripheral vascular disease - current (≤1 year) DSM-IV, Axis I diagnosis of MDD,	12 weeks Duloxetine 60mg DIE N = 114 60 mg BID N = 112 Age mean (SD), years = 59.7 (11.2) = 61.5 (9.9) Female, n (%) = 40 (35.1) = 51 (45.5) Male, n (%) = 74 (64.9) = 61 (54.5) Type of diabetes mellitus, n (%) Type I = 10 (8.8) = 9 (8.0) Type II = 104 (91.2) = 103 (92.0)	12 weeks Placebo N = 108 Age mean (SD), years = 60.8 (10.6) Female, n (%) = 39 (36.1) Male, n (%) = 69 (63.9) Type of diabetes mellitus, n (%) Type I = 11 (10.2) Type II = 97 (89.8)	Efficacy	DLX 60mgDIE mean change (SE)	Placebo mean change (SE)	P value
						DLX 60mgBID mean change (SE)		
					Weekly mean of 24-Hour average pain score	-2.72 (0.22)*** -2.84 (0.23)***	-1.39 (0.23)	
					30 % reduction in the 24-hour average pain response	63 %** 69 %***	42 %	
					50 % reduction in the 24-hour average pain response	43 %* 53 %***	27 %	
					Sustained response (30 % reduction from baseline to endpoint in the 24-hour average pain severity with a 30 % reduction from baseline at a week at least 2 weeks before the last, and with at least a 20 % reduction from baseline at every week in between)	54 %** 62 %***	34 %	
					Weekly mean of 24-Hour worst pain score	-3.21 (0.25)*** -3.39 (0.26)***	-1.94 (0.25)	
					Weekly mean of Night pain score	-2.95 (0.25)** -3.08 (0.25)***	-1.83 (0.24)	
								* p ≤ 0.05 vs placebo. ** p ≤ 0.01 vs placebo. *** p ≤ 0.001 vs placebo

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		dysthymia, GAD, alcohol, or eating disorder - previous diagnosis or a DSM-IV diagnosis of mania, bipolar disorder, or psychosis - history of substance abuse or dependence within the previous year	Duration of diabetes, years, mean (SD) = 9.7 (9.6) = 9.9 (10.0) Duration of diabetic neuropathy, years, mean (SD) = 3.6 (3.5) = 4.4 (5.9) Michigan Neuropathy Screening Score, mean (SD) = 5.5 (1.5) = 5.6 (1.5) Pain severity at baseline, mean (SD) 24-Hour average pain severity = 6.1 (1.6) = 6.2 (1.5) 24-Hour worst pain severity = 7.3 (1.7) = 7.2 (1.6) Night pain severity = 6.3 (2.1) = 6.2 (2.3)	Duration of diabetes, years, mean (SD) = 11.1 (9.1) Duration of diabetic neuropathy, years, mean (SD) = 3.5 (3.2) Michigan Neuropathy Screening Score, mean (SD) = 5.9 (1.5) Pain severity at baseline, mean (SD) 24-Hour average pain severity = 5.9 (1.4) 24-Hour worst pain severity = 7.0 (1.5) Night pain severity = 6.2 (2.3)	BPI Average pain BPI Worst pain BPI Least pain BPI Pain right now CGI-Severity PGI-Improvement at endpoint - mean (SD) SF-MPQ HAMD ₁₇ Dynamic allodynia SF-36 Physical functioning SF-36 Social functioning SF-36	-2.66 (0.23)*** -3.05 (0.24)*** -3.33 (0.27)*** -3.50 (0.28)*** -1.88 (0.22)** -2.30 (0.22)*** -2.48 (0.22)*** -2.67 (0.23)*** -1.37 (0.11)* -1.47 (0.12)** 2.61 (1.44)** 2.40 (1.29)*** -7.23 (0.70)** -7.98 (0.71)*** -0.65 (0.26) 0.19 (0.26)* -0.11 (0.04) -0.17 (0.04) 11.96 (1.81)** 11.20 (1.86)** 7.50 (2.06) 7.61 (2.09) 22.85 (3.63)*	-1.48 (0.23) -1.98 (0.28) -0.86 (0.22) -1.38 (0.23) -0.98 (0.12) 3.17 (1.44) -4.18 (0.73) -0.64 (0.26) -0.07 (0.04) 3.64 (1.90) 3.68 (2.14) 12.14 (3.77)	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			BPI average interference score, mean (SD) = 4.7 (2.5) = 5.0 (2.4) p < 0.05	BPI average interference score, mean (SD) = 4.2 (2.2) p < 0.05	Role-physical	25.01 (3.67)*	2.13 (3.44)	
					SF-36 Role-emotional	10.66 (3.32) 9.00 (3.35)		
					SF-36 Bodily pain	15.30 (1.98) 20.59 (2.04)**	12.17 (2.10)	
					SF-36 General health	5.64 (1.38) 7.73 (1.39)**	2.39 (1.42)	
					SF-36 Vitality	8.47 (1.73)* 6.36 (1.74)	2.79 (1.78)	
					SF-36 Mental health	1.63 (1.48) 3.82 (1.49)*	-0.31 (1.52)	
					SF-36 Physical component score	6.85 (0.76)** 7.46 (0.77)***	3.67 (0.78)	
					SF-36 Mental component score	0.77 (0.81) 1.09 (0.82)	-0.29 (0.83)	
					Euro Quality of Life (EQ-5D)	0.15 (0.02)* 0.15 (0.02)*	0.08 (0.02)	
					BPI Interference General activity	-2.40 (0.23) -2.57 (0.23)*	-1.79 (0.23)	
					BPI Interference Mood	-1.95 (0.21)* -2.48 (0.21)***	-1.37 (0.21)	
					BPI Interference Walking ability	-2.50 (0.24)* -2.96 (0.25)***	-1.74 (0.25)	
			Total of SF- McGill, mean (SD) = 15.9 (7.7) = 16.8 (6.7)	Total of SF- McGill, mean (SD) = 16.2 (7.5)				
			Dynamic allodynia, mean (SD) = 0.3 (0.6) = 0.3 (0.7)	Dynamic allodynia, mean (SD) = 0.2 (0.5)				
			HAMD ₁₇ total score, mean (SD) = 3.3 (3.4) = 3.6 (3.0)	HAMD ₁₇ total score, mean (SD) = 3.4 (2.7)				
			CGI-Severity, mean (SD) = 4.5 (0.9) = 4.6 (0.8)	CGI-Severity, mean (SD) = 4.6 (0.8)				

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					BPI Interference Normal work	-2.49 (0.23)	-2.03 (0.24)	
						-2.93 (0.24)**		
					BPI Interference Relationship with other people	-1.44 (0.18)*	-0.88 (0.19)	
						-1.81 (0.19)***		
					BPI Interference Sleep	-3.02 (0.26)	-2.34 (0.26)	
						-3.17 (0.26)*		
					BPI Interference Enjoyment of life	-2.58 (0.23)	-2.24 (0.23)	
						-3.42 (0.23)***		
					BPI Interference Average of interference scores	-2.36 (0.19)*	-1.72 (0.19)	
						-2.79 (0.19)***		
					Patient disposition	DLX 60mgDIE mean (SE)	Placebo mean (SE)	P value
						DLX 60mgBID mean (SE)		
					Completers, n	85	85	* $p \leq 0.05$ vs placebo. ** $p \leq 0.01$ vs placebo. *** $p \leq 0.001$ vs placebo
						78		
					Discontinuation – AE, n (%)	17 (14.9 %)	8 (7.4 %)	
						20 (17.9 %)*		
					Discontinuation – Lack of efficacy, n	1	5	
						3		
					Discontinuation – Lost to follow-up, n	2	3	
						0		
					Discontinuation – Personal conflict or other patient decision, n	2	1	
						4		

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Discontinuation – Physician decision, n	1	1	
						0		
					Discontinuation – Protocol violation, n	2	1	
						3		
					Discontinuation – Protocol entry criteria not met, n	1	1	
						2		
					Discontinuation – Withdrawal or informed consent, n	3	3	
						1		
					Discontinuation – Other clinically significant lab values, n	0	0	
						1		
					Nausea	32 (28.1)***	7 (6.5)	
						36 (32.1)***		
					Dizziness	18 (15.8)*	6 (5.6)	
						12 (10.7)		
					Headache	12 (10.5)	7 (6.5)	
						15 (13.4)		
					Constipation	8 (7.0)	2 (1.9)	
						21 (18.8)***		
					Fatigue	14 (12.3)*	3 (2.8)	
						14 (12.5)*		
					Somnolence	9 (7.9)*	1 (0.9)	
						17 (15.2)***		
					Diarrhea	13 (11.4)**	2 (1.9)	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
						5 (4.5)		
					Nasopharyngitis	8 (7.0)	5 (4.6)	
						7 (6.3)		
					Insomnia	6 (5.3)	2 (1.9)	
						11 (9.8)*		
					Sweating increased	10 (8.8)*	1 (0.9)	
						8 (7.1)*		
					HbA _{1c} , % (mean change from baseline to endpoint)	-0.0018	-0.0005	
						-0.0004		
					Weekly average number of significant hypoglycemic episodes	0.06 (0.19)	0.08 (0.39)	
						0.12 (0.43)		
					Median average daily dose of concomitant acetaminophen use (mg)	108.7	207.4	
						23.81***		
AE, Adverse event; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; DLX, Duloxetine; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; EQ-5D, European Quality of Life Instrument 5D version; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HAMD ₁₇ , 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; HbA _{1c} , Glycated hemoglobin; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; SF-36, Short Form 36; SF-MPQ, Short Form McGill Pain Questionnaire								

Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy								
			12 weeks	12 weeks	Efficacy	DLX 20mgDIE mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)	P value
			Duloxetine 20mg DIE N=115 60mg DIE N = 114 60 mg BID N =113	Placebo N =115		DLX 60mgDIE mean change (SE)		
						DLX 60mgBID mean change (SE)		
Goldstein et al 2005 États-Unis	ECRA multicentrique à double insu N = non renseigné	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - daily pain due to polyneuropathy caused by Type 1 or Type 2 diabetes mellitus - Daily pain present for at least 6 months - pain had to begin in the feet and with relatively symmetric onset - MNSI > 3 - 24-hour average pain severity (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - DSMIV criteria for Axis I diagnosis of MDD, depression- partial remission, dysthymic disorder, GAD, alcohol or eating disorders within the last year - current or historical DSM-IV diagnosis of mania, bipolar disorder, or psychosis - history of substance abuse or dependence within the past year	Age mean (SD), years = 60.3 (10.9) = 59.2 (11.6) = 60.5 (10.8)	Age mean (SD), years = 60.4 (10.5)	24-h average pain score	-2.36 (0.21) -2.89 (0.22) -3.24 (0.23)	-1.91 (0.22)	* $p \leq 0.05$ vs placebo. ** $p \leq 0.01$ vs placebo. *** $p \leq 0.001$ vs placebo
			Female, n (%) = 40 (34.8) = 35 (30.7) = 45 (39.8) P = 0.033	Female, n (%) = 56 (48.7) P = 0.033	50 % reduction in the 24-h Average Pain Score, n (%)	46 (41 %)* 55 (49 %)* 57 (52 %)*	29 (26 %)	
			Male, n (%) = 75 (65.2) = 79 (69.3) = 68 (60.2)	Male, n (%) = 59 (51.3)	24-h worst pain score	-2.78 (0.23) -3.31 (0.24)* -3.72 (0.24)***	-2.09 (0.24)	
			Type of diabetes mellitus, n (%)	Type of diabetes mellitus, n (%)	Night pain score	-2.48 (0.22) -2.91 (0.23)* -3.45 (0.24)***	-2.20 (0.23)	
			Type I = 17 (14.8) = 14 (12.3) = 11 (9.7)	Type I = 11 (9.6)	BPI average pain severity	-2.25 (0.21) -2.81 (0.21)** -3.07 (0.22)***	-2.04 (0.21)	
			Type II = 98 (85.2) = 100 (87.7) = 102 (90.3)	Type II = 104 (90.4)	BPI interference - general activity	-1.87 (0.21) -2.43 (0.21)* -2.54 (0.22)**	-1.72 (0.21)	
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 12.1 (9.5) = 11.4 (8.2) = 10.1 (9.0)	Duration of diabetes, mean (SD), years = 11.4 (11.3)	BPI interference (Avg. of 7 interference questions)	-1.73 (0.17) -2.33 (0.17)** -2.30 (0.18)*	-1.73 (0.17)	
					CGI-Severity	-1.28 (0.11)* -1.42 (0.12)*** -1.70 (.012)***	-0.83 (0.12)	
					PGI-improvement	2.68 (0.12) 2.21 (0.12) *** 2.24 (.012)**	2.91 (0.12)	
					SF McGill total score	-7.23 (0.67)* -8.25 (0.65)*** -9.18 (0.64)***	-5.39 (0.66)	
					Dynamic Allodynia severity	-0.10 (0.03) -0.15 (0.03) -0.10 (0.03)	-0.08 (0.03)	
					SF36 - Physical	3.67 (0.78) 5.86 (0.77)	3.94 (0.77)	

			Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.7 (3.7) = 3.8 (4.4) = 3.5 (2.8)	Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 4.0 (4.1)		5.85 (0.76)		
			Michigan Neuropathy Screening Score, mean (SD) = 5.4 (1.6) = 5.1 (1.6) = 5.3 (1.5)	Michigan Neuropathy Screening Score, mean (SD) = 5.1 (1.6)	SF36 – Mental	0.02 (0.76) 0.63 (0.76) 1.84 (0.75)**	-1.09 (0.75)	
			24-Hour average pain severity, mean (SD) = 5.9 (1.6) = 6.0 (1.7) = 5.9 (1.4)	24-Hour average pain severity, mean (SD) = 5.8 (1.5)	SF36 – Bodily pain	13.22 (1.91) 18.00 (1.89)** 18.32 (1.88)**	10.32 (1.89)	
			CGI-Severity, mean (SD) = 4.4 (0.9) = 4.3 (1.0) = 4.4 (0.9)	CGI-Severity, mean (SD) = 4.4 (0.9)	SF36 – General health perception	3.94 (1.63) 5.66 (1.62) 9.56 (1.62)***	2.03 (1.61)	
			BDI-II total, mean (SD) = 8.1 (6.8) = 7.1 (6.4) = 6.7 (5.5)	BDI-II total, mean (SD) = 7.3 (7.8)	SF36 – Mental health	0.74 (1.68) 2.99 (1.65)* 5.14 (1.62)***	-2.63 (1.69)	
			BAI total, mean (SD) = 9.2 (7.4) = 7.8 (6.1) = 8.8 (8.6)	BAI total, mean (SD) = 8.4 (7.5)	Euro quality of life	0.10 (0.02) 0.13 (0.02)* 0.13 (0.02)*	0.08 (0.02)	
					BDI	-2.44 (0.48) -2.71 (0.49) -3.11 (0.50)*	-1.74 (0.48)	
					BAI	-2.37 (0.54) -2.78 (0.56) -2.50 (0.55)	-2.36 (0.56)	
					Patients showing improvement on the total McGill pain questionnaire, n (%)	74 (84.1)* 80 (84.2)* 83 (83.8)*	66 (68.8)	
					Median average daily dose of supplemental acetaminophen/analgesic use (mg)	178.27 74.11** 80.06**	335.25	**P < 0.01 vs placebo
					HbA1c, (mean change from baseline to endpoint)	-0.00021 -0.00039 0.00127	-0.0004	
					Hypoglycemic episodes (weekly average number)	0.13 (0.58) 0.10 (0.21) 0.13 (0.53)	0.19 (0.72)	
					Patient disposition	DLX 20mgDIE DLX 60mgDIE DLX 60mgBID	Placebo	P value
					Completers, n	91 86 80	87	
					Discontinuation – AE, n (%)	5 (4.3 %) 15 (13.2 %)*** 22(19.5 %)***	6 (5.2 %)	*** p ≤ 0.001 vs placebo
					Discontinuation – Lack of efficacy, n	2 1 2	4	

					Discontinuation – Lost to follow-up, n	4 3 2	1	
					Discontinuation – Personal conflict or other patient decision, n	5 4 4	10	
					Discontinuation – Physician decision, n	1 1 1	0	
					Discontinuation – Protocol violation, n	6 2 2	3	
					Discontinuation – Sponsor decision, n	1 1 0	1	
					Discontinuation – Entry criteria not met, n	0 0 0	2	
					Discontinuation – Other clinically significant lab values, n	0 1 0	0	
					Discontinuation – Death, n	0 0 0	1	
					Nausea, n (%)	16 (13.9 %) 19 (16.7 %) 31 (27.4 %)***	11 (9.6 %)	
Somnolence, n (%)	9 (7.8 %) 23 (20.2 %)*** 32 (28.3 %)***	9 (7.8 %)						
Dizziness, n (%)	7 (6.1 %) 11 (9.6 %) 26 (23 %)***	8 (7.0 %)						
Constipation, n (%)	6 (5.2 %) 17 (14.9 %)*** 12 (10.6 %)*	4 (3.5 %)						
Dry mouth, n (%)	6 (5.2 %) 8 (7 %) 17 (15 %)*	7 (6.1 %)						
Sweating increased, n (%)	7 (6.1 %) 4 (3.5 %) 10 (8.8 %)*	3 (2.6 %)						
Appetite decreased, n (%)	3 (2.6 %) 3 (2.6 %) 14 (12.4 %)***	0						
Anorexia, n (%)	3 (2.6 %) 3 (2.6 %)	1 (0.9 %)						

						9 (8 %)**		
					Weakness, n (%)	1 (0.9 %)	0	
						3 (2.6 %)		
						8 (7.1 %)**		
AE, Adverse event; BAI total, Beck Anxiety Inventory Total; BDI-II total, Beck Depression Inventory II total; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement; CGI-Severity, Clinical Global Impression of Severity; DLX, Duloxetine; GAD, Generalized Anxiety Disorder; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-Improvement, Patient's global impression of improvement; SF-36, Short Form 36								

A Double-Blind, Randomized Multicenter Trial Comparing Duloxetine with Placebo in the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain								
Raskin et al 2005 Worldwide	ECRA multicentrique à double insu N = 26	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - pain due to bilateral peripheral neuropathy caused by type 1 or type 2 diabetes mellitus - Daily pain present for at least 6 months - pain had to begin in the feet and with relatively symmetric onset - MNSI ≥ 3 - 24-hour average pain severity (0–10) ≥ 4 - stable glycemic control <u>Exclusion:</u> - prior renal transplant or current renal dialysis, or a serious or unstable illness, symptomatic peripheral vascular disease - current (≤1 year) DSM-IV Axis I diagnosis MDD, dysthymia, GAD, alcohol, or eating disorders - a DSM-IV diagnosis or a previous diagnosis of mania, bipolar disorder, or psychosis	12 weeks	12 weeks	Efficacy	DLX 60 mg DIE mean change (SE)	Placebo mean change (SE)	Between-Group Difference (95 % CI) Versus Placebo
			Duloxetine 60mg DIE (n=116) 60 mg BID (n=116)	Placebo (n=116)		DLX 60 mg BID mean change (SE)		
			Age mean (SD), years = 58.3 (10.9) = 59.0 (9.6)	Age mean (SD), years = 59.2 (9.8)	24-hour average pain score	-2.50 (0.18)*** -2.47 (0.18)***	-1.60 (0.18)	-0.90 (-1.39, -0.42) -0.87 (-1.36, -0.39)
			Female, n (%) = 68 (58.6) = 55 (47.4)	Female, n (%) = 63 (54.3)	24-hour worst pain score	-2.97 (0.20)*** -2.84 (0.20)**	-2.03 (0.20)	-0.95 (-1.51, -0.39) -0.81 (-1.37, -0.25)
			Type of diabetes mellitus, n (%)	Type of diabetes mellitus, n (%)	Night pain score	-2.81 (0.19)*** -2.78 (0.19)***	-1.87 (0.19)	-0.94 (-1.46, -0.41) -0.92 (-1.45, -0.38)
			Type I = 23 (19.8) = 17 (14.7)	Type I = 14 (12.1)	BPI Severity Average pain	-2.65 (0.19)** -2.62 (0.19)**	-1.82 (0.19)	-0.84 (-1.36, -0.32) -0.81 (-1.33, -0.28)
			Type II = 93 (80.2) = 99 (85.3)	Type II = 102 (87.9)	BPI Severity Worst pain	-3.00 (0.22)* -3.09 (0.22)**	-2.20 (0.22)	-0.80 (-1.41, -0.19) -0.89 (-1.50, -0.28)
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 14.6 (8.9) = 13.9 (9.7)	Duration of diabetes, mean (SD), years = 12.8 (8.6)	BPI Severity Least pain	-1.98 (0.18)** -1.86 (0.18)**	-1.17 (0.18)	-0.80 (-1.30, -0.31) -0.69 (-1.19, -0.19)
			Duration of diabetic	Duration of diabetic	BPI Severity Pain right now	-2.25 (0.21)** -2.56 (0.21)***	-1.48 (0.21)	-0.77 (-1.34, -0.19) -1.08 (-1.66, -0.50)
					CGI Severity	-1.42 (0.09)*** -1.40 (0.10)***	-0.93 (0.09)	-0.49 (-0.75, -0.23) -0.47 (-0.74, -0.20)

		- history of substance abuse or dependence within the previous year	neuropathy, mean (SD), years = 4.5 (4.4) = 4.5 (4.6)	neuropathy, mean (SD), years = 4.0 (3.5)	SF-MPQ total score	-7.47 (0.61)**	-4.96 (0.60)	-2.51 (-4.20, -0.82)
						-7.82 (0.61)***		
			Michigan Neuropathy Screening Score, mean (SD) = 4.9 (1.4) = 4.8 (1.4) P < 0.05	Michigan Neuropathy Screening Score, mean (SD) = 5.2 (1.6) P < 0.05	PGI Improvement (mean score at endpoint)	2.50 (0.10)***	3.04 (0.10)	-0.53 (-0.81, -0.26)
						2.54 (0.10)***		
			Pain severity at baseline, mean (SD)	Pain severity at baseline, mean (SD)	Hamilton depression rating scale	-1.17 (0.25)	-0.55 (0.25)	-0.62 (-1.32, 0.07)
						-0.65 (0.25)		
			24-Hour average pain severity = 5.5 (1.1) = 5.7 (1.3)	24-Hour average pain severity = 5.5 (1.3)	Dynamic allodynia	-0.22 (0.04)	-0.14 (0.04)	-0.08 (-0.19, 0.02)
								-0.14 (0.04)
			24-Hour worst pain severity = 6.7 (1.3) = 6.9 (1.3)	24-Hour worst pain severity = 6.5 (1.4)	BPI Interference General activity	-2.22 (0.22)**	-1.38 (0.22)	-0.84 (-1.46, -0.23)
								-2.39 (0.22)**
			Night pain severity = 5.9 (1.7) = 6.1 (1.6)	Night pain severity = 6.2 (1.7)	BPI Interference Mood	-2.32 (0.20)	-1.76 (0.20)	-0.56 (-1.12, 0.01)
								-2.60 (0.20)**
			Mood and general illness at baseline, mean (SD)	Mood and general illness at baseline, mean (SD)	BPI Interference Walking ability	-2.50 (0.21)**	-1.51 (0.22)	-0.99 (-1.59, -0.40)
								-2.68 (0.22)***
			HAMD ₁₇ total score = 3.8 (3.7) = 4.2 (3.1)	HAMD ₁₇ total score = 3.8 (3.2)	BPI Interference Normal work	-2.24 (0.20)**	-1.45 (0.20)	-0.78 (-1.35, -0.21)
								-2.46 (0.21)***
			CGI-Severity = 4.6 (0.9) = 4.5 (1.0)	CGI-Severity = 4.5 (0.9)	BPI Interference Relationships	-1.56 (0.18)	-1.19 (0.18)	-0.37 (-0.86, 0.13)
								-1.78 (0.18)*
					BPI Interference Sleep	-3.30 (0.23)**	-2.25 (0.24)	-1.04 (-1.70, -0.39)
								-3.00 (0.24)*
					BPI Interference Enjoyment of life	-2.63 (0.22)**	-1.79 (0.22)	-0.83 (-1.44, -0.23)
								-2.64 (0.22)**
					BPI Interference Average of seven questions	-2.43 (0.18)***	-1.56 (0.18)	-0.88 (-1.38, -0.38)
								-2.54 (0.18)***

					24-hour average pain severity response rate at endpoint (30 % reduction from baseline to endpoint)	68.14 %***	43.36 %	
						64.04 %**		
					50 % reduction in the 24-hour average pain response rate at endpoint	50 %	30 %	
						39 %		
					75 % reduction in the 24-hour average pain response rate at endpoint	20 %	11 %	
						22 %		
					100 % reduction in the 24-hour average pain response rate at endpoint	5 %	4 %	
						8 %		
					Sustained response at endpoint (30 % reduction from baseline to endpoint in the 24-hour average pain severity with a 30 % reduction from baseline at a week at least 2 weeks prior to the last, and with at least a 20 % reduction from baseline at every week in between)	60.18 %**	38.94 %	
						57.02 %**		
					Patient disposition	DLX 60 mg DIE	Placebo	
						DLX 60 mg BID		
					Discontinued, n (%)	15 (13 %)	16 (14 %)	
						21 (18 %)		
					Discontinuation – AEs, n (%)	5 (4.3 %)	3 (2.6 %)	
						14 (12.1 %)*		
Mean average daily dose for concomitant use of acetaminophen, mg	151.88	202.52						
	121.65*							
≥ 1 TEAEs, n (%)	71 (61.2 %)	57 (49.1 %)						
	73 (62.9 %)*							
SEAEs	4 (3.4 %)	4 (3.4 %)						
	2 (1.7 %)							

* $P < 0.05$ versus placebo; ** $P < 0.01$ versus placebo; *** $P < 0.001$ versus placebo.

AE, Adverse event; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; DLX, Duloxetine; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HAMD₁₇, 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-I, Patient's Global

Impression of Improvement; PGI-S, Patient's Global Impression of Severity ;SE, standard error; SEAE, Serious adverse events; SF-MPQ, Short-Form McGill Pain Questionnaire; TEAE, Treatment emergent adverse even								
Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China								
Gao et al 2010 Chine	ECRA multicentrique à double insu N = 11	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - pain due to DPNP - Daily pain present for at least 6 months - pain had to begin in the feet and with relatively symmetric onset - MNSI ≥ 3 - BPI 24-hour average pain (0–10) ≥ 4 - stable glycemic control - HbA1c ≤12 % <u>Exclusion:</u> - mania, bipolar disorder, psychosis, or were at risk for suicide - history of hepatic dysfunction or other serious medical conditions - rating of ≥2 on question 9 of the Beck Depression Inventory-II	12 weeks	12 weeks	Efficacy	Duloxetine, mean ±SD	Placebo, mean ±SD	P value
			Duloxetine 60-120 mg/day N = 106	Placebo N = 109	BPI average pain, LOCF	–2.69±0.19	–2.31±0.18	P = 0.124
			Age mean ±SD, years = 58.6±10.4	Age mean ±SD, years = 59.9±9.5	AUC analysis BPI average pain	158.7±13.4	129.0±13.0	P = 0.048
			Female, n (%) = 55 (51.9)	Female, n (%) = 59 (54.1)	BPI-S Worst pain	–3.48 ±0.27	–2.93±0.26	P = 0.070
			Male, n (%) = 51 (48.1)	Male, n (%) = 50 (45.9)	BPI-S Least pain	–1.69±0.20	–1.37±0.20	P = 0.151
			Duration of diabetes mean ±SD, years = 9.1±6.3	Duration of diabetes mean ±SD, years = 10.2±6.9	BPI-S Pain right now	–2.72±0.26	–1.99±0.25	P = 0.012
			Duration of DPNP mean ±SD, years = 3.1±3.3	Duration of DPNP mean ±SD, years = 3.3±3.4	BPI-I Average interference	–2.28 ±0.21	–1.88±0.20	P = 0.077
			MNSI Score, mean ±SD = 4.5±1.2	MNSI Score, mean ±SD = 4.6±1.2	BPI-I General activity	–2.50±0.25	–1.96±0.24	P = 0.053
			BPI average pain, mean ±SD = 5.5±1.3	BPI average pain, mean ±SD = 5.5±1.4	BPI-I Mood	–2.32±0.24	–1.85±0.23	P = 0.074
			CGI-S, mean ±SD = 4.3±0.8	CGI-S, mean ±SD = 4.4±0.9	BPI-I Walking ability	–2.45±0.24	–1.82 ±0.23	P = 0.016
			Fasting glucose (mmol/L), mean ±SD = 8.5±3.0	Fasting glucose (mmol/L), mean ±SD = 8.2±3.1	BPI-I Normal work	–2.01±0.23	–1.70±0.22	P = 0.210
			MDD, n (%) = 17 (16.0)	MDD, n (%) = 21 (19.3)	BPI-I Relations with other people	–1.45±0.22	–1.13±0.21	P = 0.182
					BPI-I Sleep	–2.85±0.28	–2.67±0.27	P = 0.538
					BPI-I Enjoyment of life	–1.94±0.24	–1.65±0.23	P = 0.283
					BPI average pain, n (%) 30 % response rate	74 (71.20)	67 (61.50)	P = 0.149
					BPI average pain, n (%) 50 % response rate	57 (54.80)	55 (50.50)	P = 0.584
					BPI average pain, n (%) Sustained response rate	65 (62.50)	55 (50.50)	P = 0.097
					PGI-I (endpoint LS mean)	2.32±0.11	2.64 ±0.10	P = 0.028
					CGI-S	–1.24±0.11	–0.99±0.11	P = 0.036
					EQ-5D (US)	0.12±0.02	0.10±0.02	P = 0.207
					EQ-5D (UK)	0.17±0.02	0.14±0.02	P = 0.285
					Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P value

					Completers, n (%)	87 (82.1)	92 (84.4)	
					Discontinuation – AEs, n (%)	15 (14.27 %)	4 (3.7 %)	P = 0.008
					Discontinuation – Protocol violation, n (%)	1 (0.9)	6 (5.5)	
					Discontinuation – Lack of efficacy, n (%)	1 (0.9)	4 (3.7)	
					Discontinuation – Subject decision, n (%)	2 (1.9)	3 (2.8)	
					≥1 TEAEs	86 (81.1)	78 (71.6)	* $p \leq 0.05$ vs placebo ** $p \leq 0.01$ vs placebo *** $p \leq 0.001$ vs placebo
					Nausea	32 (30.2)***	13 (11.9)	
					Dizziness	16 (15.1)	12 (11.0)	
					Somnolence	17 (16.0)*	6 (5.5)	
					Therapeutic response unexpected	9 (8.5)	12 (11.0)	
					Constipation	11 (10.4)	9 (8.3)	
					Abdominal distension	9 (8.5)	7 (6.4)	
					Diarrhea	10 (9.4)	6 (5.5)	
					Fatigue	8 (7.5)	8 (7.3)	
					Hypoglycemia	10 (9.4)	5 (4.6)	
					Lethargy	11 (10.4)	4 (3.7)	
					Palpitations	10 (9.4)	5 (4.6)	
					Anorexia	11 (10.4)**	2 (1.8)	
					Headache	6 (5.7)	6 (5.5)	
					Hyperhidrosis	9 (8.5)	3 (2.8)	
					Stomach discomfort	7 (6.6)	5 (4.6)	
					Pruritus	3 (2.8)	8 (7.3)	
					Vomiting	6 (5.7)	5 (4.6)	

					Abdominal discomfort	4 (3.8)	6 (5.5)	
					Dysuria	9 (8.5)**	1 (0.9)	
					Dry mouth	6 (5.7)	3 (2.8)	
					Asthenia	6 (5.7)	1 (0.9)	
					Subgroup analysis of Brief Pain Inventory average pain – Mean change from baseline to endpoint (mean ±SD)			
					Subgroup	Duloxetine	Placebo	P value
					Female	–2.25 ±1.60	–2.58 ±1.99	P = 0.107
					Male	–3.10 ±1.98	–2.04 ±1.81	P = 0.002
					MDD	–2.69 ±2.24	–3.05 ±2.09	P = 0.811
					No MDD	–2.66 ±1.77	–2.16 ±1.85	P = 0.099
					< 65 years	–2.58 ±1.76	–2.24 ±1.88	P = 0.139
					≥ 65 years	–2.89 ±2.06	–2.49 ±2.00	P = 0.322
AE, Adverse event; BPI-I, Brief Pain Inventory - Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory - Severity; CGI-I, clinical global impressions of improvement; CGI-S, clinical global impressions of severity; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; EQ-5D, US, EuroQol-5 dimensions, United States Index; EQ-5D, UK, EuroQol-5 dimensions, United Kingdom Index; LOCF, Last observation carried forward; LS, least-squares; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-I, Patient's Global Impressions of Improvement; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event								

Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo								
Gao et al 2015 China	ECRA multicentrique à double insu N = non renseigné	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - pain due to DPNP - daily pain present for at least 6 months - pain had to begin in the feet and with relatively symmetric onset - MNSI ≥ 3 - the BPI-Modified Short Form - Severity (0–10) ≥ 4 - stable glycemic control - HbA1c ≤12 %	12 weeks	12 weeks	Efficacy	Duloxetine, Mean change (SE)	Placebo, Mean change (SE)	P value
			Duloxetine 60 mg/DIE N = 203	Placebo N = 202	24-h average pain	-2.40 (0.14)	-1.97 (0.14)	P = 0.030
			Age mean (SD), years = 61.6 (9.7)	Age mean (SD), years = 61.2 (9.4)	≥30 % reduction on 24-h average pain	61.5 %	49.0 %	P = 0.014
			Female, n (%) = 112 (55.2)	Female, n (%) = 111 (55.0)	≥50 % reduction on 24-h average pain	42.0 %	28.8 %	P = 0.006
			Male, n (%) = 91 (44.8)	Male, n (%) = 91 (45.0)	24-h worst pain	-2.80 (0.16)	-2.25 (0.17)	P = 0.017
					24-h night pain	-2.65 (0.15)	-2.11 (0.15)	P = 0.008
					BPI-S Average pain	-2.50 (0.15)	-2.00 (0.15)	P = 0.016

		<u>Exclusion:</u> - MDD, mania, bipolar disorder, dysthymia, anxiety disorders (excluding phobias), alcohol or eating disorders, psychosis, risk for suicide, serious or unstable cardiovascular, hepatic, renal, respiratory, or haematological illness, symptomatic peripheral vascular disease, or the presence of other serious medical conditions.	Type of diabetes mellitus, n (%)	Type of diabetes mellitus, n (%)	≥30 % reduction on BPI-S Average pain	63.0 %	46.7 %	P = 0.003
			Type I = 3 (1.5)	Type I = 3 (1.5)	≥50 % reduction on BPI-S Average pain	46.0 %	29.4 %	NNT = 6.1
			Type II = 200 (98.5)	Type II = 199 (98.5)				P = 0.001
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 11.5 (6.8)	Duration of diabetes, mean (SD), years = 11.4 (7.5)	BPI-S Worst pain	-2.86 (0.17)	-2.36 (0.17)	P = 0.032
			Duration of DPNP, mean (SD), years = 3.5 (3.9)	Duration of DPNP, mean (SD), years = 3.1 (3.1)	BPI-S Least pain	-1.97 (0.14)	-1.41 (0.14)	P = 0.004
			Weekly mean of 24-h average pain severity, mean (SD) = 5.7 (1.7)	Weekly mean of 24-h average pain severity, mean (SD) = 5.6 (1.7)	BPI-S Pain right now	-2.76 (0.16)	-2.35 (0.16)	P = 0.061
			BPI-Severity average pain in the last week, mean (SD) = 6.0 (1.7)	BPI-Severity average pain in the last week, mean (SD) = 5.9 (1.6)	BPI-I Average score	-2.42 (0.13)	-1.82 (0.14)	P = 0.001
			BPI-Interference average score, mean (SD) = 4.4 (2.3)	BPI-Interference average score, mean (SD) = 4.1 (2.3)	BPI-I General activity	-2.80 (0.17)	-2.35 (0.18)	P = 0.054
			SDS total score, mean (SD) = 11.2 (7.6)	SDS total score, mean (SD) = 10.5 (7.3)	BPI-I Mood	-2.32 (0.15)	-1.77 (0.16)	P = 0.010
			QIDS-SR16 total score, mean (SD) = 5.6 (4.3)	QIDS-SR16 total score, mean (SD) = 4.7 (3.9)	BPI-I Walking ability	-2.76 (0.17)	-1.94 (0.17)	P < 0.001
					BPI-I Normal work	-2.50 (0.16)	-1.97 (0.17)	P = 0.016
					BPI-I Relations with people	-1.63 (0.14)	-1.24 (0.14)	P = 0.037
					BPI-I Sleep	-2.63 (0.17)	-2.04 (0.17)	P = 0.011
					BPI-I Enjoyment of life	-2.20 (0.15)	-1.69 (0.16)	P = 0.016
					PGI-Improvement	2.44 (0.07)	2.65 (0.07)	P = 0.034
					Patient with Much better PGI-I	47.2 %	33.9 %	
					Patient with the same PGI-I	7.1 %	18.2 %	
					SDS total score	-6.36 (0.40)	-5.09 (0.42)	P = 0.020
					Patient disposition	Duloxetine, N = 202 n (%)	Placebo, N = 202 n (%)	P value
					≥ 1 TEAE	94 (46.5)	72 (35.6)	P = 0.034
					Nausea	21 (10.4)	7 (3.5)	P = 0.010
								NNH = 14.5
					Dizziness	17 (8.4)	9 (4.5)	P = 0.155
					Decreased appetite	11 (5.4)	8 (4.0)	P = 0.639
					Somnolence	17 (8.4)	1 (0.5)	P < 0.001

								NNH = 12.7
					Constipation	10 (5.0)	4 (2.0)	P = 0.172
					Fatigue	10 (5.0)	4 (2.0)	P = 0.172
					Asthenia	10 (5.0)	0	P = 0.002 NNH = 20.0
					Completers, n (%)	173 (85.2)	176 (87.1)	
					Discontinuation – AEs, n (%)	17 (8.4 %)	8 (4.0 %)	P = 0.097
					Discontinuation – Patient decision, n (%)	10	12	
					Discontinuation – Entry criteria not met, n (%)	0	2	
					Discontinuation – Lost to follow-up, n (%)	0	1	
					Discontinuation – Protocol violation, n (%)	2	2	
					Discontinuation – Patient's physician's decision, n (%)	1	1	
AE, Adverse event; BPI-I, Brief Pain Inventory - Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory - Severity; CGI-I, clinical global impressions of improvement; CGI-S, clinical global impressions of severity; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-I, Patient's Global Impressions of Improvement; QIDS-SR16, 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Rated; SDS, Sheehan Disability Scale; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event								

Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan								
Yasuda et al 2011 Japon	ECRA multicentrique à double insu N = 73	<u>Inclusion:</u> - 20–<80 years of age - sustained pain for at least 6 months - distal symmetric polyneuropathy caused by type 1 or type 2 diabetes mellitus - weekly mean of the 24-h average pain score (0–10) ≥ 4 - HbA1c ≤ 9.4 % <u>Exclusion:</u> - psychiatric diseases, such as mania, bipolar disorder,	12 weeks DLX 40 mg/day N=86 60 mg/day N=86 Combined DLX N = 171 Age mean ±SD, years = 62.1 ± 9.3 = 59.7 ± 12.1 = 60.9 ± 10.8 Female, n (%) = 20 (23.5) = 24 (27.9)	12 weeks Placebo N=167 Age mean ±SD, years = 60.8 ± 9.2 Female, n (%) = 38 (22.8)	Efficacy	DLX 40mg	Placebo	P value
						DLX 60mg		
						Combined DLX		
					30% reduction of the 24-h average pain	55.3 % 59.3 % 57.3 %**	35.3 %	**P < 0.0001 vs placebo
					50% reduction of the 24-h average pain	37.6 % 40.7 % 39.2 %†	19.8 %	†P = 0.0001 vs placebo
					Weekly mean of 24-h average pain score	-2.41 (0.21)† -2.53 (0.21)† -2.47 (0.18)**	-1.61 (0.18)	*P < 0.05 vs placebo
					Weekly mean of 24-h worst pain score	-2.42 (0.22)† -2.59 (0.22)† -2.51 (0.19)**	-1.55 (0.19)	**P < 0.0001 vs placebo
					Weekly mean of night pain score	-2.33 (0.22)† -2.45 (0.23)†	-1.56 (0.19)	†95 % CI of difference vs

		depression, anxiety disorders and eating disorders, or history of these diseases that needed any pharmacotherapy during the past year. - complication that might affect assessment of DNP, such as neurological disorders unrelated to diabetic neuropathy, a skin condition in the area of the neuropathy and other painful conditions.	Male, n (%) = 65 (76.5) = 62 (72.1) = 127 (74.3)	Male, n (%) = 129 (77.2)	BPI pain severity Worst pain	-2.39 (0.19)** -2.51 (0.25)† -2.68 (0.25)† -2.59 (0.21)**	-1.62 (0.21)	placebo does not include zero
					BPI pain severity Least pain	-1.92 (0.25)† -2.04 (0.25)† -1.98 (0.21)**	-1.13 (0.21)	
					BPI pain severity Average pain	-2.53 (0.23)† -2.56 (0.23)† -2.54 (0.20)**	-1.54 (0.20)	
					BPI pain severity Pain right now	-2.55 (0.25)† -2.62 (0.26)† -2.59 (0.22)**	-1.67 (0.22)	
			Type of diabetes mellitus, n (%)	Type of diabetes mellitus, n (%)	BPI interference General activity	-2.48 (0.29)† -2.10 (0.29) -2.29 (0.24)	-1.88 (0.24)	
			Type I = 5 (5.9) = 4 (4.7) = 9 (5.3)	Type I = 8 (4.8)	BPI interference Mood	-2.18 (0.29) -2.39 (0.29) -2.28 (0.24)	-1.91 (0.24)	
			Type II = 80 (94.1) = 82 (95.3) = 162 (94.7)	Type II = 159 (95.2)	BPI interference Walking ability	-2.32 (0.28) -2.31 (0.28) -2.31 (0.23)*	-1.82 (0.23)	
					BPI interference Normal work	-1.84 (0.28) -1.90 (0.28) -1.86 (0.23)	-1.49 (0.23)	
			Duration of DPNP, mean ±SD, years = 4.6 ± 3.9 = 4.2 ± 3.7 = 4.4 ± 3.8	Duration of DPNP, mean ±SD, years = 4.2 ± 4.4	BPI interference Relationship with other people	-1.16 (0.27) -1.49 (0.27)† -1.32 (0.23)*	-0.77 (0.23)	
					BPI interference Sleep	-2.26 (0.29)† -2.05 (0.29) -2.15 (0.24)*	-1.69 (0.24)	
			HbA1c (%), mean ±SD = 7.25 ± 0.85 = 7.11 ± 0.90 = 7.18 ± 0.88	HbA1c (%), mean ±SD = 7.04 ± 0.90	BPI interference Enjoyment of life	-1.96 (0.28) -2.35 (0.28)† -2.15 (0.23)*	-1.59 (0.23)	
					BPI interference Average of 7 interference scores	-2.00 (0.24) -2.08 (0.24)† -2.04 (0.20)*	-1.56 (0.20)	
					PGI-I	2.53 (0.14)† 2.52 (0.14)† 2.53 (0.12)**	3.18 (0.12)	
					AEs - n (%)	DLX 40mg DLX 60mg Combined DLX	Placebo	
					Discontinued	13 (15.1) 16 (18.8) 29 (16.9)	17 (10.2)	

					Discontinuation due to AEs	9 (10.5)	9 (5.4)	
						12 (14.0)		
						21 (12.2)		
					Incidence of AEs	72 (84.7)	123 (73.7)	
						73 (84.9)		
						145 (84.8)*		
					Somnolence (AE)	16 (18.8)	14 (8.4)	
						21 (24.4)		
						37 (21.6)*		
					Nausea (AE)	10 (11.8)	3 (1.8)	
						14 (16.3)		
						24 (14.0)**		
					Nasopharyngitis (AE)	10 (11.8)	24 (14.4)	
						14 (16.3)		
						24 (14.0)		
					HbA1c increased (AE)	1 (1.2)	4 (2.4)	
						5 (5.8)		
						6 (3.5)		
					Constipation (AE)	6 (7.1)	9 (5.4)	
						5 (5.8)		
						11 (6.4)		
					Diarrhea (AE)	4 (4.7)	6 (3.6)	
						7 (8.1)		
						11 (6.4)		
					Dizziness (AE)	6 (7.1)	2 (1.2)	
						4 (4.7)		
						10 (5.8)*		
					Malaise (AE)	3 (3.5)	3 (1.8)	
						6 (7.0)		
						9 (5.3)		
					Vomiting (AE)	4 (4.7)	2 (1.2)	
						5 (5.8)		
						9 (5.3)		

AE, Adverse event; BPI, Brief Pain Inventory; DLX, Duloxetine; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-I, Patient's Global Impressions of Improvement

Duloxetine for the Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Evidence-Based Findings from Post Hoc Analysis of Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Studies								
Kajdasz et al 2007	Pooled post-hoc analysis of 3 ECRA	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - pain due to bilateral peripheral neuropathy caused by type 1 or 2 diabetes - Daily pain present for at least 6 months	Duloxetine 60mg DIE N = 344 60 mg BID N = 341 Age mean (SD), years	Placebo N = 339 Age mean (SD), years	Outcomes	Duloxetine 60 mg DIE	Duloxetine 60 mg BID	Approach or timeline
					NNT (95 % CI) ≥30 % reduction from baseline in the weekly mean of the 24-hour	4.7 (3.5-7.3)	4.5 (3.4-6.7)	LOCF
						4.9 (3.6-7.8)	5.1 (3.7-8.2)	BOCF

		- pain had to begin in the feet and with symmetric onset - MNSI ≥ 3 - 24-hour average pain severity (0–10) > 4 - HbA1c $\leq 12\%$ <u>Exclusion:</u> - Patients that did not complete the diary on $\geq 80\%$ of the days between screening visits, did not have the ability to communicate intelligibly with the site staff, or were considered by the investigator to be unreliable with regard to compliance.	= 59.1 (11.2) = 60.3 (10.2) Male, n (%) = 201 (58.4) = 190 (55.7) Female, n (%) = 143 (41.6) = 151 (44.3) Type of diabetes mellitus, n (%) Type I = 47 (13.7) = 37 (10.9) Type II = 297 (86.3) = 304 (89.1) Duration of diabetes, mean (SD), years = 12.0 (9.1) = 11.3 (9.7) Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 4.0 (4.1) = 4.1 (4.6)	= 60.1 (10.3) Male, n (%) = 181 (53.4) Female, n (%) = 158 (46.6) Type of diabetes mellitus, n (%) Type I = 36 (10.6) Type II = 303 (89.4) Duration of diabetes, mean (SD), years = 11.8 (9.7) Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.9 (3.6)	average pain severity scores NNT (95 % CI) $\geq 50\%$ reduction from baseline in the weekly mean of the 24-hour average pain severity scores NNH (95 % CI) Discontinuation due to AEs in patients receiving duloxetine compared with placebo	5.2 (3.8-8.3) 5.3 (3.8-8.3) 17.2 (11.4-35.7) 18.2 (11.0-52.6) 17.5 (10.2-58.8)	4.9 (3.6-7.6) 5.7 (4.1-9.7) 10.6 (7.8-17.2) 8.8 (6.4-13.9) 8.8 (6.3-14.7)	LOCF BOCF Week 2 Week 6 Week 12
AE, Adverse event; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; NNH, Number Needed to Harm; NNT, Number Needed to Treat								

Safety and Efficacy of Duloxetine in the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain in Older Patients								
Wasan et al 2009	Pooled post-hoc analysis of 3 ECRA	<u>Inclusion:</u> - ≥ 18 years of age - Daily pain present for at least 6 months - MNSI ≥ 3	Duloxetine 60mg DIE N = 344 60 mg BID	Placebo N = 339	TEAEs - n (%)	DLX 60 <65 years DLX120 <65 years	PBO <65 years	P value
						DLX 60 ≥ 65 years DLX120 ≥ 65 years	PBO ≥ 65 years	

		- 24-hour average pain severity (0–10) $\geq$ 4 - HbA1c $\leq$ 12 % <u>Exclusion:</u> - mood disorders, including MDD - pain that could not be clearly differentiated from, or conditions that might interfere with, the assessment of DPNP - serious or unstable medical illness	N = 341 Younger N = 239 N = 232 (<65 Years) Age mean (SD), years = 53.4 (7.9) = 55.1 (7.5) Female, n (%) = 101 (42.3) = 115 (49.6) Type II diabetes mellitus, n (%) = 198 (82.8) = 199 (85.8) Duration of diabetes, mean (SD), years = 11.1 (8.2) = 10.5 (9.4) Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.6 (3.7) = 3.6 (3.7) Weekly Mean 24-H Average Pain Severity, mean (SD), = 5.8 (1.5) = 5.9 (1.5) BPI 24-H Average Pain Score, mean (SD), = 5.8 (1.7) = 5.9 (1.7)	Younger N = 230 (<65 Years) Age mean (SD), years = 54.9 (7.9) Female, n (%) = 108 (47.0) Type II diabetes mellitus, n (%) = 198 (86.1) Duration of diabetes, mean (SD), years = 11.1 (8.8) Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.9 (3.7) Weekly Mean 24-H Average Pain Severity, mean (SD), = 5.7 (1.4) BPI 24-H Average Pain Score, mean (SD), = 5.7 (1.7)	SEAEs - - 1.9 % 1.8 % $\geq$ 1 TEAE 193 (80.8)* 187 (80.6)* 86 (81.9) 87 (79.8) Nausea 57 (23.8)*** 59 (25.4)*** 27 (25.7)*** 32 (29.4)*** Somnolence 40 (16.7)*** 46 (19.8)*** 13 (12.4) 20 (18.3)* Dizziness 24 (10.0)* 28 (12.1)** 14 (13.3) 15 (13.8) Hyperhidrosis 22 (9.2)*** 23 (9.9)*** 6 (5.7) 10 (9.2)* Constipation 16 (6.7) 26 (11.2)*** 11 (10.5)** 16 (14.7)*** Dry mouth 11 (4.6) 18 (7.8)* 10 (9.5) 15 (13.8)* Nasopharyngitis 11 (4.6) 22 (9.5) 6 (5.7)	- - 5.5 % 159 (69.1) 77 (70.6) 21 (9.1) 8 (7.3) 10 (4.3) 7 (6.4) 11 (4.8) 8 (7.3) 3 (1.3) 2 (1.8) 7 (3.0) 1 (0.9) 6 (2.6) 4 (3.7) 11 (4.8) 5 (4.6)	* $p \leq 0.05$ vs placebo ** $p \leq 0.01$ vs placebo *** $p \leq 0.001$ vs placebo

			Older N = 105 N = 109 (≥65 Years)	Older N = 109 (≥65 Years)		2 (1.8)		
			Age mean (SD), years = 72.1 (5.5) = 71.4 (4.5)	Age mean (SD), years = 71.2 (4.2)	Anorexia	10 (4.2)* 13 (5.6)**	1 (0.4)	
			Female, n (%) = 42 (40.0) = 36 (33.0)	Female, n (%) = 50 (45.9)		4 (3.8) 7 (6.4)	1 (0.9)	
			Type II diabetes mellitus, n (%) = 99 (94.3) = 105 (96.3)	Type II diabetes mellitus, n (%) = 105 (96.3)	Asthenia	8 (3.3) 10 (4.3)*	2 (0.9)	
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 13.9 (10.7) = 13.1 (10.3) P < 0.05	Duration of diabetes, mean (SD), years = 13.3 (11.4) P < 0.05		4 (3.8) 13 (11.9)***	1 (0.9)	
			Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 4.8 (4.9) = 5.3 (6.0) P < 0.05	Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.7 (3.4) P < 0.05	Decreased appetite	8 (3.3) 20 (8.6)***	2 (0.9)	
			Weekly Mean 24-H Average Pain Severity, mean (SD),	Weekly Mean 24-H Average Pain Severity, mean (SD),		2 (1.9) 9 (8.3)**	0 (0.0)	
					Abdominal pain	2 (0.8) 2 (0.9)	3 (1.3)	
						6 (5.7)* 2 (1.8)	0 (0.0)	
					Erectile dysfunction	3 (1.3) 15 (6.5)***	0 (0.0)	
						2 (1.9) 1 (0.9)	0 (0.0)	
					Discontinuation due to any TEAE	21 (8.8)* 31 (13.4)***	9 (3.9)	
						17 (16.2) 26 (23.9)**	10 (9.2)	
					Efficacy – acute phase			

			= 6.0 (1.7) = 5.9 (1.4) BPI 24-H Average Pain Score, mean (SD), = 5.8 (1.7) = 5.7 (1.7)	= 5.7 (1.5) BPI 24-H Average Pain Score, mean (SD), = 5.6 (1.7)	In the acute phase, patients taking DLX60 or DLX120 showed significant improvement in the weekly mean of daily 24-hour average pain scores versus placebo in both age subgroups at weeks 1 through 12 ($P<0.01$). Furthermore, during the first week of treatment, DLX60 separated from placebo beginning at day 2 for both older and younger subgroups. The DLX120 group was not evaluated during the first week because the patients were still titrating up to the final dose. The probabilities of response for the younger subgroup were similar to those seen in older patients. Significant improvement in night pain severity versus placebo was observed for both older and younger patients taking either dose of duloxetine. The improvement was seen beginning at week 1 and continued throughout the 12-week treatment period ($P<0.001$ for both age subgroups at endpoint). There were no significant differences between age groups in BPI Interference average scores at endpoint, and both older and younger patients improved significantly on DLX60 and DLX120 versus placebo at endpoint ($P<0.05$).	<table><tr><td rowspan="2">Estimated probability of a 30 % reduction in pain at endpoint for ≥65 years</td><td>73 %***</td><td rowspan="2">41 %</td></tr><tr><td>72 %***</td></tr><tr><td rowspan="2">Estimated probability of a 50 % reduction in pain at endpoint for ≥65 years</td><td>55 %**</td><td rowspan="2">27 %</td></tr><tr><td>49 %**</td></tr></table>	Estimated probability of a 30 % reduction in pain at endpoint for ≥65 years	73 %***	41 %	72 %***	Estimated probability of a 50 % reduction in pain at endpoint for ≥65 years	55 %**	27 %	49 %**	
Estimated probability of a 30 % reduction in pain at endpoint for ≥65 years	73 %***	41 %													
	72 %***														
Estimated probability of a 50 % reduction in pain at endpoint for ≥65 years	55 %**	27 %													
	49 %**														
AE, adverse event; BPI, Brief Pain Inventory; DLX, Duloxetine; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PBO, Placebo; SEAE, serious adverse event; TEAE, treatment emergent adverse event															

Safety and tolerability of duloxetine treatment of diabetic peripheral neuropathic pain between patients with and without cardiovascular conditions								
Wernicke et al 2009	Pooled post-hoc analysis of 3 ECRA	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - pain due to bilateral peripheral neuropathy caused by type 1 or 2 diabetes - Daily pain present for at least 6 months - pain had to begin in the feet and with	CV positive patients N = 762	CV negative patients N = 262	Safety, n (%)	Duloxetine	Placebo	p-value
			Age, mean (SD), years = 61.14 (9.93) P < 0.05 Male, n (%)	Age, mean (SD), years = 56.08 (11.56) P < 0.05 Male, n (%)	SEAEs – CV positive	18 (3.5)	17 (6.7)	P = 0.06
					SEAEs – CV negative	3 (1.7)	1 (1.1)	P = 1.00
					Discontinuation due to AEs – CV positive	69 (13.5)	15 (6.0)	P < 0.01

		relatively symmetric onset - MNSI ≥ 3 - 24-hour average pain severity (0–10) ≥ 4 - HbA1c ≤12 % <u>Exclusion:</u> - DSM-IV criteria for an Axis I diagnosis of MDD, dysthymia, GAD, and alcohol or eating disorders over the past year or if they had any current or historical DSM-IV diagnosis of mania, bipolar disorder, or psychosis - history of substance abuse or dependence within the past year, or a positive urine drug screen - pain that could not be clearly differentiated from, or conditions that might interfere with, the assessment of DPNP - serious or unstable medical illness	= 420 (55.1) Female, n (%) = 342 (44.9) Type of diabetes mellitus, n (%) Type I = 75 (9.8) P < 0.05 Type II = 687 (90.2) P < 0.05 Duration of diabetes, mean (SD), years = 12.05 (9.42) Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 4.19 (4.10) P < 0.05 Baseline HbA1c, mean, % (SD) = 7.78 (1.45)	= 152 (58.0) Female, n (%) = 110 (42.0) Type of diabetes mellitus, n (%) Type I = 45 (17.2) P < 0.05 Type II = 217 (82.8) P < 0.05 Duration of diabetes, mean (SD), years = 10.70 (9.76) Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.38 (4.16) P < 0.05 Baseline HbA1c, mean, % (SD) = 7.98 (1.62)	Discontinuation due to AEs – CV negative	25 (14.3)	3 (3.4)	P < 0.01
			CV-related TEAEs – CV positive	43 (8.4)	25 (9.9)	P > 0.1		
			CV-related TEAEs – CV negative	15 (8.6)	5 (5.7)	P > 0.1		
			TEAEs – CV positive	DLX 60mg/d 205 (81.0)	170 (67)	P < 0.001		
				DLX 120mg/d 204 (79.0)				
			TEAEs – CV negative	DLX 60mg/d 74 (80.0)	65 (75.0)	P = 0.19		
				DLX 120mg/d 70 (84.0)				

AE, Adverse event; BPI, Brief Pain Inventory; CV, Cardiovascular; DLX, Duloxetine; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; GAD, Generalized Anxiety Disorder; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event

Correlation between pain response and improvements in patient-reported outcomes and health-related quality of life in duloxetine-treated patients with diabetic peripheral neuropathic pain								
Ogawa et al 2015	Pooled post-hoc analysis of 3 ECRA	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - pain due to bilateral peripheral neuropathy caused by type 1 or 2 diabetes - Daily pain present for at least 6 months in the feet and with relatively symmetric onset - MNSI ≥ 3 - 24-hour average pain severity (0–10) ≥ 4 - stable glycemic control - patients randomized to placebo and duloxetine 60 mg once daily	Duloxetine 60 mg DIE N = 335	Placebo N = 330	Outcomes	Duloxetine 60 mg DIE	Placebo	Odds ratio p-value
			Age mean (SD), years = 58.9 (11.3)	Age mean (SD), years = 60.0 (10.4)	≥50 % improvements in 24-hour average pain scores (12-week LOCF)	47.2 %	27.9 %	OR = 2.31 P < 0.001
			Male, n (%) = 194 (57.9)	Male, n (%) = 178 (53.9)	≥30 % improvements in 24-hour average pain scores (12-week LOCF)	65.1 %	43.9 %	OR = 2.38 P < 0.001
			Female, n (%) = 141 (42.1)	Female, n (%) = 152 (46.1)	≥15 % improvements in 24-hour average pain scores (12-week LOCF)	75.5 %	58.8 %	OR = 2.16 P < 0.001
			Type of diabetes mellitus, n (%)	Type of diabetes mellitus, n (%)	≥30 - <50 % improvements in 24-hour average pain scores (12-week LOCF)	17.9 %	16.1 %	
			Type I = 47 (14.0)	Type I = 36 (10.9)	≥15 - <30 % improvements in 24-hour average pain scores (12-week LOCF)	10.4 %	14.8 %	
			Type II = 288 (86.0)	Type II = 294 (89.1)	<15 % improvements in 24-hour average pain scores (12-week LOCF)	24.5 %	41.2 %	
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 12.0 (9.1)	Duration of diabetes, mean (SD), years = 11.9 (9.8)				
			Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 4.0 (4.2)	Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.9 (3.7)				
			Baseline 24-h average pain severity, mean (SD),	Baseline 24-h average pain severity, mean (SD),				

			= 5.9 (1.5) MNSI score, mean (SD), = 5.1 (1.5)	= 5.7 (1.4) MNSI score, mean (SD), = 5.4 (1.6)	Outcomes	Duloxetine 60 mg DIE Mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)	Group Difference (95 % CI) p-value
					SF-36 Physical functioning	9.02 (1.09)	4.28 (1.11)	4.74 (1.86–7.63) P = 0.001
					SF-36 Role physical	18.52 (2.05)	10.81 (2.08)	7.71 (2.30–13.12) P = 0.005
					SF-36 Bodily pain	17.42 (1.12)	11.83 (1.13)	5.59 (2.65–8.52) P < 0.001
					SF-36 General health	5.70 (0.88)	1.72 (0.89)	3.98 (1.66–6.29) P < 0.001
					SF-36 Vitality	8.24 (1.01)	3.60 (1.02)	4.64 (1.99–7.30) P < 0.001
					SF-36 Social functioning	7.15 (1.12)	3.77 (1.14)	3.38 (0.42–6.33) P = 0.025
					SF-36 Role– emotional	8.99 (1.95)	1.35 (1.98)	7.63 (2.48–12.78) P = 0.004
					SF-36 Mental health	3.79 (0.89)	0.12 (0.90)	3.67 (1.33–6.01) P = 0.002
					SF-36 PCS	5.85 (0.45)	3.73 (0.46)	2.12 (0.93–3.31) P < 0.001

					SF-36 MCS	1.70 (0.46)	-0.25 (0.47)	1.96 (0.74–3.17) P = 0.002
					EQ-5D index	0.13 (0.01)	0.08 (0.01)	0.05 (0.02–0.08) P = 0.002
					PGI-I score at endpoint	2.48 (0.07)	3.03 (0.07)	-0.55 (-0.74 to -0.37) P < 0.001
EQ-5D, EuroQol five dimensions; LOCF, last observation carried forward; MCS, mental component summary; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PCS, physical component summary; PGI-I, Patient's Global Impressions of Improvement; SF-36, Short Form-36								

Traitement à court terme comparé à la prégabaline

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiqu es de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine, Pregabalin, and Duloxetine Plus Gabapentin for Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Management in Patients With Inadequate Pain Response to Gabapentin: An Open-Label, Randomized, Noninferiority Comparison								
Tanenberg et al 2011 États-Unis Allemagne Canada Porto Rico	Open-label randomized noninferiority comparison study N = 43	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - type 1 or 2 diabetes - MNSI ≥ 3 - Daily pain score (0–10) ≥ 4 - HbA1c ≤ 12 % - stable dose of gabapentin (≥900 mg DIE) for at least 5 weeks before randomization - at least 80 % adherent to gabapentin - need to change from the current gabapentin therapy for pain management <u>Exclusion:</u> - history or current diagnosis of mania, bipolar disorder, obsessive-compulsive disorder, or posttraumatic stress disorder - risk of suicide - historical exposure to drugs known to cause neuropathy	12 weeks	12 weeks	Efficacy	Duloxetine, mean ±SD	Pregabalin, mean ±SD	P value
			Duloxetine 60 mg/day N = 138	Pregabalin 300 mg/day N = 134	weekly mean of the daily pain diary ratings in the ITT patient population at end point	-2.6	-2.1	P = 0.08
			Age mean ±SD, years = 60.9±10.2	Age mean ±SD, years = 61.9±10.7	weekly mean of the daily pain diary ratings, in patients who did not use antidepressant, at end point	-2.8	-2.1	P = 0.03
			Male, n (%) = 83 (60.1)	Male, n (%) = 76 (56.7)	Pain severity from diary, Worst pain	-3.1±0.2	-2.6±0.2	P = 0.13
			Gabapentin daily dose mean ±SD, mg/d = 1262.2 ±800.0	Gabapentin daily dose mean ±SD, mg/d = 1193.2 ±634.4	Pain severity from diary, Night pain	-2.7±0.2	-2.3±0.2	P = 0.17
			Pain medication, n (%) = 84 (60.9)	Pain medication, n (%) = 86 (64.2)	BPI average pain	-2.4±0.2	-1.8±0.2	P = 0.03
			Antidepressant, n (%) = 26 (18.8)	Antidepressant, n (%) = 30 (22.4)	BPI worst pain	-3.0±0.3	-2.3±0.2	P = 0.04
			Diabetes mellitus, n (%) = 129 (93.5)	Diabetes mellitus, n (%) = 121 (90.3)	BPI least pain	-1.6±0.2	-1.3±0.2	P = 0.30
				Duration of diabetes mean ±SD, years = 12.5±11.0	BPI pain right now	-2.2±0.2	-1.8±0.2	P = 0.11
					BPI pain interference	-2.0±0.2	-1.6±0.2	P = 0.17

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			Duration of diabetes mean ±SD, years = 12.3±9.7 Duration of DPNP mean ±SD, years = 4.8±4.8 MNSI Score, mean ±SD = 5.7±1.6 Pain severity from diary, mean ±SD Worst pain = 7.1±1.5 Night pain = 5.9±1.7 BPI average pain = 5.7±1.7 BPI pain interference = 4.7±2.4 CGI-Severity = 4.5±0.9 BDI-II total score = 9.1±7.2 SDS global score = 13.5±9.0	Duration of DPNP mean ±SD, years = 4.3±3.4 MNSI Score, mean ±SD = 5.9±1.6 Pain severity from diary, mean ±SD Worst pain = 6.9±1.6 Night pain = 5.6±2.1 BPI average pain = 5.6±1.9 BPI pain interference = 4.3±2.4 CGI-Severity = 4.3±0.9 BDI-II total score = 9.5±8.5 SDS global score = 11.4±8.7	BDI-II total score	-2.5±0.5	-2.6±0.5	P = 0.96
					CGI-Severity	-1.2±0.1	-1.1±0.1	P = 0.47
					SDS global score	-3.5±0.7	-5.0±0.7	P = 0.09
					Pain responders, n (%) ≥30 %	68 (56.7)	65 (51.2)	P = 0.45
					Pain responders, n (%) ≥50 %	50 (41.7)	48 (37.8)	P = 0.60
					Pain responders, n (%) ≥2 points	64 (53.3)	59 (46.5)	P = 0.37
					Sustained response, n (%) (at least a 30 % reduction from baseline to end point, at least a 30 % reduction from baseline 2 weeks before the last week in the study period, and at least a 20 % continued reduction from baseline every week in between)	48 (40.0)	48 (37.8)	P = 0.79
					Patient disposition	Duloxetine	Pregabalin	P value
					Completers, n (%)	87 (63 %)	96 (71.6 %)	
					Discontinuation – AEs, n	27 (19.6 %)	14 (10.4 %)	P = 0.04

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiqu es de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Discontinuation – Consent withdrawn, n	4	4	
					Discontinuation – Lack of efficacy, n	9	5	
					Discontinuation – Lost to follow-up, n	6	6	
					Discontinuation – Physiscian decision, n	1	2	
					Discontinuation – Protocol violation, n	2	5	
					Discontinuation – Sponsotr decision, n	2	2	
					Any AEs	101 (73.2)	89 (66.4)	
					Nausea	19 (13.8)	2 (1.5)	P < 0.001
					Fatigue	16 (11.6)	7 (5.2)	P = 0.08
					Dizziness	10 (7.2)	6 (4.5)	P = 0.44
					Insomnia	17 (12.3)	2 (1.5)	P < 0.001
					Peripheral edema	2 (1.4)	18 (13.4)	P < 0.001
					Constipation	4 (2.9)	4 (3.0)	P > 0.99

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiqu es de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Hyperhidrosis	11 (8.0)	0	P < 0.001
					Decreased appetite	9 (6.5)	0	P = 0.003
					Vomiting	5 (3.6)	0	P = 0.06
AE, Adverse event; BDI II, Beck Depression Inventory II; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; SDS, Sheehan Disability Scale								

Duloxetine and pregabalin: High-dose monotherapy or their combination? The “COMBO-DN study” – a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain								
Tsfaye et al 2013 Croatia, France, Germany, Greece, Italy, Poland, Spain, Sweden, Netherlands, Turkey, United Kingdom, Australia, Canada, Mexico, South Korea	ECRA multicentrique à double insu N = non renseigné	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - pain due to bilateral peripheral neuropathy caused by type 1 or type 2 diabetes mellitus - Daily pain present for at least 3 months - pain had to begin in the feet and with relatively symmetric onset - MNSI ≥ 3 - 24-hour average pain severity (0–10) ≥ 4 - stable glycemic control - HbA1c ≤12% <u>Exclusion:</u> - any suicidal	8 weeks	8 weeks				Mean difference (95 % CI)
			Duloxetine Initial therapy N = 401	Pregabalin Initial therapy N = 403	Efficacy	Duloxetine 60mg/day	Pregabalin 300mg/day	p-value
			Age mean (SD), years = 61.5 (10.62)	Age mean (SD), years = 61.9 (10.95)	BPI-MSF 24-hour average pain at week 4	-1.76	-1.40	-0.37 (-0.63, -0.10) P = 0.007
			Male, n (%) = 219 (54.6)	Male, n (%) = 229 (56.8)	BPI-MSF 24-hour average pain at week 8	-2.30	-1.68	-0.61 (-0.90, -0.33) P < 0.001
			Time since diabetic diagnosis onset (years), median (Q1, Q3) = 11 (6.5, 18.0)	Time since diabetic diagnosis onset (years), median (Q1, Q3) = 11 (5.8, 18.8)	≥50% reduction in BPI-MSF 24-hour average pain, n (%)	151 (40.3)	104 (27.8)	P < 0.001
			Time since neuropathy diagnosis onset	Time since neuropathy diagnosis onset	≥30% reduction in BPI-MSF 24-hour average pain, n (%)	195 (52.0)	138 (36.9)	P < 0.001
					≥2-point reduction in BPI-MSF 24-hour average pain, n (%)	214 (57.1)	171 (45.7)	P < 0.001

		risk as judged by the investigator or as defined by a score of ≥ 2 on item 9 of the BDI-II - not receiving any medication for diabetic peripheral neuropathic pain and had never received any duloxetine or pregabalin	(years), median (Q1, Q3) = 2 (0.9, 5.2)	(years), median (Q1, Q3) = 2 (0.8, 4.8)	NPSI total score	-19.44	-14.68	-4.76 (-7.35, -2.16) P < 0.001
			Time since neuropathic pain onset (years), median (Q1, Q3) = 2 (0.8, 4.7)	Time since neuropathic pain onset (years), median (Q1, Q3) = 2 (0.7, 3.8)	HADS total score	-3.07	-2.06	-1.01 (-1.70, -0.32) P = 0.004
			Received no prior DPNP therapy, n (%) = 263 (65.6)	Received no prior DPNP therapy, n (%) = 267 (66.3)	Patient disposition n (%)	Duloxetine 60mg/day	Pregabalin 300mg/day	p-value
			Any concomitant disease, n (%) = 359 (89.5)	Any concomitant disease, n (%) = 356 (88.3)	Completers	333	333	
			BPI average pain, mean (SD), = 6.0 (1.55)	BPI average pain, mean (SD), = 6.0 (1.57)	Discontinuation	68 (17.0)	70 (17.4)	
			8 weeks	8 weeks	Responders	164 (40.9)	116 (28.8)	
			High dose monotherapy N = 173	Combination therapy N = 170	Started combination/high dose therapy	149	194	
			Age mean (SD), years = 61.2 (10.46)	Age mean (SD), years = 61.0 (9.78)	TEAS	223 (55.6)	232 (57.6)	
			Male, n (%) = 92 (54.1)	Male, n (%) = 89 (52.7)	SAE	12 (3.0)	13 (3.2)	
			Time since diabetic diagnosis onset (years), median (Q1, Q3) = 11 (5.9, 20.0)	Time since diabetic diagnosis onset (years), median (Q1, Q3) = 11 (4.9, 17.6)	AE leading to discontinuation	46 (11.5)	50 (12.4)	
			Time since neuropathy diagnosis onset (years), median (Q1, Q3)	Time since neuropathy diagnosis onset (years), median (Q1, Q3)	AE leading to dose reduction	31 (7.7)	27 (6.7)	
					Dizziness	7.2 %	15.1 %	P < 0.001
					Somnolence	10.0 %	10.9 %	P = 0.730

			= 2 (0.8, 5.3) Time since neuropathic pain onset (years), median (Q1, Q3) = 1 (0.6, 4.0) Received no prior DPNP therapy, n (%) = 115 (67.6) BPI average pain, mean (SD), = 5.4 (1.51)	= 2 (1.0, 5.2) Time since neuropathic pain onset (years), median (Q1, Q3) = 2 (0.6, 3.8) Received no prior DPNP therapy, n (%) = 99 (58.6) BPI average pain, mean (SD), = 5.4 (1.39)	Nausea	14.2 %	6.5 %	P < 0.001
					Treatment-emergent suicidal thoughts or wishes	7 (1.8)	20 (5.1)	P = 0.017
					Efficacy	High dose monotherapy	Combination therapy	Mean difference (95 % CI) p-value
					BPI-MSF 24-hour average pain at week 16	-2.16	-2.35	-0.19 (-0.61, -0.23) P = 0.370
					≥50 % reduction in BPI-MSF 24-hour average pain, n (%)	64 (39.3)	86 (52.1)	P = 0.068
					≥30 % reduction in BPI-MSF 24-hour average pain, n (%)	91 (55.8)	102 (61.8)	P = 0.565
					≥2-point reduction in BPI-MSF 24-hour average pain, n (%)	105 (64.4)	110 (66.7)	P = 0.843
					Patient disposition n (%)	High dose monotherapy	Combination therapy	p-value
					Completers	152	149	
					Discontinuation	21 (12.1)	21 (12.4)	
					TEAS	57 (33.5)	62 (36.7)	
					SAE	5 (2.9)	8 (4.7)	
					AE leading to discontinuation	8 (4.7)	7 (4.1)	

					AE leading to dose reduction	4 (2.4)	1 (0.6)	
					Dizziness	6 (3.5)	4 (2.4)	
					Nausea	3 (1.8)	5 (3.0)	
					Pain in extremity	3 (1.8)	5 (3.0)	
					Somnolence	6 (3.5)	2 (1.2)	
					Vomiting	1 (0.6)	4 (2.4)	
					Diarrhea	3 (1.8)	1 (0.6)	
					Headache	3 (1.8)	1 (0.6)	
					Hypoglycemia	3 (1.8)	1 (0.6)	
					Treatment-emergent suicidal thoughts or wishes	5 (2.9)	6 (3.6)	P = 0.770
AE, Adverse event; BDI-II, Beck depression inventory II; BPI-MSF, Brief Pain Inventory Modified Short Form; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; NPSI, Neuropathic Pain Symptom Inventory; SAE, Serious Adverse Event; TEAE, Treatment Emergent Adverse Event								

Duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain in Japan: a randomized, doubleblind, noninferiority comparative study with pregabalin								
Enomoto et al 2018 Japon	randomized double-blind non-inferiority comparative study n = 78	<u>Inclusion:</u> - ≥20-<80 years of age - pain due to distal symmetrical polyneuropathy caused by type 1 or type 2 diabetes	12 weeks Duloxetine 40-60 mg/day N = 152 Age mean (SD), years	12 weeks Pregabalin 3000-600 mg/day N = 151 Age mean (SD), years	Efficacy	Duloxetine, mean (SE)	Pregabalin, mean (SE)	Treatment difference (95 % CI)
					Pain severity (NRS) 24h average pain	-2.286 (0.133)	-2.358 (0.133)	0.072 (-0.295, 0.439)
					≥30 % reduction on 24h NRS average pain score	100 (65.8 %)	94 (63.1 %)	

		mellitus - 24-hour average pain severity (0–10) ≥ 4 - HbA1c ≤9.4 % <u>Exclusion:</u> - poor glycemic control within 70 days - history or current diagnosis of psychiatric diseases including MDD - complications of diseases that were considered to affect the assessment of DPNP - neuropathic pain suspected to be caused by alcohol	= 59.3 (8.16)	= 60.0 (9.84)	≥50 % reduction on 24h NRS average pain score	62 (40.8 %)	62 (41.6 %)	
			Male, n (%) = 111 (73.0)	Male, n (%) = 109 (72.2)	Pain severity (NRS) Night pain	–2.160 (0.131)	–2.166 (0.131)	0.005 (–0.355, 0.366)
			HbA1c (%), mean (SD) = 7.18 (0.785)	HbA1c (%), mean (SD) = 7.35 (0.841)	Pain severity (NRS) Worst pain	–2.416 (0.145)	–2.553 (0.145)	0.136 (–0.264, 0.537)
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 12.35 (8.087)	Duration of diabetes, mean (SD), years = 12.30 (8.606)	BPI severity Average pain	–2.4 (0.1)	–2.5 (0.1)	0.1 (–0.2, 0.5)
			Type of diabetes mellitus, n (%)	Type of diabetes mellitus, n (%)	BPI severity Worst pain	–2.7 (0.2)	–2.8 (0.2)	0.1 (–0.3, 0.6)
			Type I = 8 (5.3)	Type I = 4 (2.6)	BPI severity Least pain	–1.9 (0.1)	–1.7 (0.1)	–0.1 (–0.5, 0.2)
			Type II = 144 (94.7)	Type II = 147 (97.4)	BPI severity Pain right now	–2.4 (0.1)	–2.4 (0.1)	0.0 (–0.4, 0.4)
			Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 3.09 (4.281)	Duration of diabetic neuropathy, mean (SD), years = 2.86 (3.777)	NPSI Total score	–16.1 (1.1)	–15.4 (1.1)	–0.7 (–3.6, 2.2)
			Duration of diabetic neuropathy pain, mean (SD), years = 4.29 (3.871)	Duration of diabetic neuropathy pain, mean (SD), years = 4.88 (4.590)	NPSI Burning spontaneous pain	–1.3 (0.2)	–1.1 (0.2)	–0.2 (–0.6, 0.2)
			Pain severity (NRS), mean (SD) Average pain = 5.38 (1.079)	Pain severity (NRS), mean (SD) Average pain = 5.35 (1.129)	NPSI Pressing spontaneous pain	–1.4 (0.1)	–1.4 (0.1)	0.1 (–0.3, 0.4)
			Night pain = 4.92 (1.650)	Night pain = 4.61 (1.855)	NPSI Paroxysmal pain	–1.7 (0.1)	–1.7 (0.1)	0.1 (–0.3, 0.4)
			Worst pain = 6.22 (1.237)	Worst pain = 6.25 (1.311)	NPSI Evoked pain	–1.2 (0.1)	–1.0 (0.1)	–0.2 (–0.5, 0.2)
					NPSI Paresthesia/dysesthesia	–2.6 (0.1)	–2.5 (0.1)	–0.1 (–0.5, 0.3)
					BPI interference Average of 7 interference scores	–1.77 (0.10)	–1.60 (0.10)	–0.16 (–0.44, 0.11)
					BPI interference General activity	–2.1 (0.1)	–1.9 (0.1)	–0.2 (–0.6, 0.1)
					BPI interference Mood	–2.1 (0.1)	–1.9 (0.1)	–0.2 (–0.6, 0.2)
					BPI interference Walking ability	–1.9 (0.1)	–1.8 (0.1)	–0.1 (–0.4, 0.2)
					BPI interference Normal work	–1.8 (0.1)	–1.6 (0.1)	–0.2 (–0.5, 0.1)

			BPI-Severity average pain, mean (SD) = 5.3 (1.17)	BPI-Severity average pain, mean (SD) = 5.3 (1.21)	BPI interference Relations with other people	-0.9 (0.1)	-0.7 (0.1)	-0.2 (-0.4, 0.1)
			NPSI total score, mean (SD) = 32.1 (16.49)	NPSI total score, mean (SD) = 31.8 (15.60)	BPI interference Sleep	-1.7 (0.1)	-1.7 (0.1)	-0.0 (-0.3, 0.3)
					BPI interference Enjoyment of life	-1.8 (0.1)	-1.6 (0.1)	-0.2 (-0.5, 0.1)
			BPI-Interference average of 7 interferences score, mean (SD) = 2.63 (1.875)	BPI-Interference average of 7 interferences score, mean (SD) = 2.66 (1.744)	EQ-5D index score	0.1144 (0.0112)	0.1004 (0.0112)	0.0140 (-0.0161, 0.0441)
					EQ-5D VAS score	9.9 (1.6)	8.3 (1.6)	1.6 (-2.6, 5.8)
			EQ-5D VAS score, mean (SD) = 60.9 (20.62)	EQ-5D VAS score, mean (SD) = 62.1 (18.90)	CGI-I score	2.5 (0.1)	2.6 (0.1)	-0.2 (-0.4, 0.0)
					PGI-I score	2.4 (0.1)	2.6 (0.1)	-0.2 (-0.4, 0.1)
			CGI-S, mean (SD) = 3.8 (0.72)	CGI-S, mean (SD) = 3.9 (0.75)	BDI-II	-2.3 (0.3)	-2.5 (0.3)	0.2 (-0.8, 1.1)
					Patient disposition n (%)	Duloxetine	Pregabalin	P value
			PGI-S, mean (SD) = 3.9 (0.97)	PGI-S, mean (SD) = 3.9 (0.85)	Completers	137	130	
					Discontinuation – AEs	10	12	
			BDI-II, mean (SD) = 6.8 (5.90)	BDI-II, mean (SD) = 6.2 (5.41)	Discontinuation – Lost to follow-up	0	1	
					Discontinuation – Protocol violation	1	2	
					Discontinuation – Subject decision	3	3	
					Discontinuation – Physician decision	1	3	
					≥1 TEADR	45 (29.6)	54 (35.8)	P = 0.272
					Somnolence	18 (11.8)	22 (14.6)	P = 0.502
					Dizziness	6 (3.9)	16 (10.6)	P = 0.028

					Headache	3 (2.0)	0	P = 0.248
					Nausea	11 (7.2)	5 (3.3)	P = 0.198
					Vomiting	3 (2.0)	1 (0.7)	P = 0.623
					Stomatitis	3 (2.0)	0	P = 0.248
					Feeling abnormal	1 (0.7)	4 (2.6)	P = 0.214
					Edema peripheral	0	3 (2.0)	P = 0.123
					Vertigo	2 (1.3)	3 (2.0)	P = 0.684
					Decreased appetite	3 (2.0)	0	P = 0.248
AE, Adverse event; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-I, Clinical Global Impression of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; EQ-5D, European Quality of Life Instrument 5D version; HbA1c, hemoglobin A1c; MDD, major depressive disorder; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; NPSI, Neuropathic Pain Symptom Inventory; NRS, numeric rating scale; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; TEADR, treatment-emergent adverse drug reaction; VAS, Visual Analog Scale								

Efficacy and safety of duloxetine and Pregabalin in Iranian patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a double-blind, randomized clinical trial								
Joharchi et al 2019 Iran	ECRA multicentrique à double insu N = 2	<u>Inclusion:</u> -age ≥ 40and ≤ 65 years; - Type-2 diabetes - Diabetes duration≥5 years - DPNP identified by MNSI examination; - DPNP severity≥40 mm of 11 points on VAS; - pain duration ≥12 months; <u>Exclusion:</u> - MNSI score < 2; - history of any hypersensitivity to DLX or PGB; - any hepatic, heart and renal failure; - HbA1c >11 %; - vision disability; - intellectual disorders; - uncontrolled hypertension; - smoking; - severe depression and psychological disorders; - epilepsy or any other neuropathies; - pain attributable to different reasons.	12 weeks	12 weeks	Efficacy	Duloxetine, mean (SD)	Pregabalin, mean (SD)	
			Duloxetine 30-60 mg/day N = 66	Pregabalin 150-300 mg/day N = 78	VAS – before treatment	67.2 (19.3)	61.7 (16.3)	
			Age mean (SD), years = 54.93 (3.70)	Age mean (SD), years = 54.03 (4.46)	VAS – 1 st month	32.4 (8.5) P < 0.001 vs baseline	29.7 (7.8) P < 0.001 vs baseline	
			Male, n = 27	Male, n = 29	VAS – 2 nd month	22.3 (6.4) P < 0.001 vs 1st month	22.1 (6.4) P < 0.001 vs 1st month	
			Female, n = 39	Female, n = 49	VAS – 3 rd month	16.2 (4.2) P < 0.001 vs 2 nd month	16.0 (5.5) P < 0.001 vs 2 nd month	
			HbA1c (%), mean (SD) = 8.9 (1.20)	HbA1c (%), mean (SD) = 8.7 (1.72)	Patient disposition	Duloxetine N (%)	Pregabalin N (%)	P value
			MNSI examination, mean (SD) = 2.69 (0.55)	MNSI examination, mean (SD) = 2.82 (0.43)	Completers	66 (73 %)	78 (87 %)	
			VAS (mm), mean (SD) = 67.23 (19.29)	VAS (mm), mean (SD) = 61.74 (16.34)	Discontinuation – ADRs	17 (19 %)	6 (7 %)	P < 0.05
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 9.57 (3.20)	Duration of diabetes, mean (SD), years = 9.05 (2.85)	Discontinuation – Inneffectiveness	7	6	
			Duration of DPNP, mean (SD), years = 3.55 (1.66)	Duration of DPNP, mean (SD), years = 4.09 (2.02)	≥ 1 ADR	67 (74 %)	34 (37 %)	
					Anorexia	22(25 %)	2(2 %)	P < 0.001
					Nausea	20(23 %)	2(2 %)	P < 0.001
					Vomiting	10(11 %)	0(0 %)	P < 0.001
					Shivering	16(18 %)	0(0 %)	P < 0.001
					Agitation	14(16 %)	0(0 %)	P < 0.001
					Tremor	14(16 %)	0(0 %)	P < 0.001
					Muscle rigidity	14(16 %)	0(0 %)	P < 0.001
					Diaphoresis	11(12 %)	0(0 %)	P < 0.001
					Abdominal cramp	14(16 %)	2(2 %)	P = 0.02

					Diarrhea	10(11 %)	3(3 %)	P = 0.02
					Hyperthermia	8(9 %)	0(0 %)	P < 0.001
					Headache	4 (5 %)	6(7 %)	P = 0.75
					Hypertension	10(11 %)	2(2 %)	P = 0.01
					Tachycardia	10(11 %)	2(2 %)	P = 0.01
					Arrhythmia	4 (5 %)	0(0 %)	P = 0.06
					Increased micturition	8(9 %)	1(1 %)	P = 0.02
					Weigh gain	0(0 %)	16(18 %)	P < 0.001
					Dizziness	4 (5 %)	14 (15 %)	P = 0.06
					Somnolence	8(9 %)	18(20 %)	P = 0.06
					Edema	0(0 %)	11(12 %)	P < 0.001
ADR, Adverse Drug Reactions; DLX, Duloxetine; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MNSI, Michigan Neuropathy Screening Instrument; PGB, Pregabalin; VAS, Visual Analogue Scale								

Comparison of the Efficacy of Duloxetine and Pregabalin in Pain Relief Associated with Diabetic Neuropathy								
Shahid et al 2019 Pakistan	Open-label randomized prospective trial n = 1	<u>Inclusion:</u> - diabetes mellitus type II, diagnosed with PDPN - diabetic, with history of pain and numbness in hands and feet in "gloves and stocking" pattern - Biothesiometer score of 16 volts or above <u>Exclusion:</u> - diabetes-related foot injuries, ulcers, and/or any other painful wound/lesion - any other diabetes related	12 weeks Duloxetine 60 mg/day N = 87 VAS score, mean $\pm$ SD = 6.81 $\pm$ 0.91 Duration of diabetes, mean $\pm$ SD, years = 10.3 $\pm$ 1.4	12 weeks Pregabalin 300 mg/day N = 86 VAS score, mean $\pm$ SD = 6.99 $\pm$ 1.12 Duration of diabetes, mean $\pm$ SD, years = 7.5 $\pm$ 1.9	Efficacy	Duloxetine mean $\pm$ SD	Pregabalin mean $\pm$ SD	Mean change p-value
					VAS score at week 4	5.60 $\pm$ 0.89	6.01 $\pm$ 0.82	
					VAS score at week 12	4.01 $\pm$ 1.12	4.91 $\pm$ 0.82	0.90 P < 0.0001
					Patient disposition	Duloxetine n (%)	Pregabalin n (%)	P value
					Completers	82	79	
					Discontinuation – Lost to follow-up	5	5	
					Discontinuation – AEs	0	2 (2.3 %)	

		complication such as nephropathy, retinopathy and/or cardiopathy - Patients who couldn't understand and/or communicate in English			Somnolence	1 (1.1 %)	7 (8.1 %)	
					Decreased appetite	2 (2.2 %)	2 (2.3 %)	
					Pariphereal edema	0	3 (3.4 %)	
					Vomiting	3 (3.4 %)	0	
					Constipation	6 (6.9 %)	3 (3.4 %)	
					Sexual dysfunction	0	2 (2.3 %)	
					Blurred vision	1 (1.1 %)	0	
					Orthostatic hypotension	4 (4.6 %)	0	
AE, Adverse event; PDPN, Painful diabetic peripheral neuropathy; VAS, Visual analog scale								

Traitement à court terme comparé à l'amitriptyline

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain								
Boyle et al 2012 Royaume-Uni	ECRA à double insu N = 1	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - diabetes (type 1 or type 2) for at least 1 year and neuropathic pain of diabetic origin - confirmation of DPNP made by means of a Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) score >12	Duloxetine N = 28 Pregabalin N = 27 Amitriptyline N = 28 Age mean (SD), years = 65.0 (9.6) = 66.3 (7.5) = 64.2 (9.6)	Efficacy	Duloxetine 60mg	Pregabalin 300mg	Amitriptyline 50mg	Placebo
					Duloxetine 120mg	Pregabalin 600mg	Amitriptyline 75mg	
				BPI severity	2.5** (0.4)	2.3* (0.4)	2.7* (0.4)	3.4 (0.5) 3.1 (0.4) 3.5 (0.4)
					2.2* (0.4)	2.4 (0.4)	2.6 (0.4)	
				BPI interference on sleep	3.3* (0.7)	2.7** (0.6)	2.7** (0.6)	3.9 (0.7) 3.1 (0.5) 3.8 (0.5)
					2.5** (0.6)	2.9* (0.7)	2.0** (0.5)	
				VAS	16.3** (2.3)	13.5* (2.1)	22.3** (2.1)	23.3 (2.5) 16.8 (2.0) 29.6 (2.3)
					13.2*** (2.2)	13.2 (1.7)	23.6 (2.4)	

		<u>Exclusion:</u> - evidence of cognitive impairment (score <25 on the MMSE), - end-stage disease of a major system, evidence of a recurrent and/or severe hypoglycemic event in the last 3 years - recent cardiac or cerebral ischemic event - history of dependence on or abuse of alcohol/recreational drugs	Male, n = 19 = 19 = 19	SF-36 mental component summary	- 51.0 (8.8)	- 52.4 (10.0)	- 51.7 (8.0)	50.2 (9.0) 52.8 (9.3) 51.1 (7.3)
			Female, n = 9 = 8 = 9	SF-36 physical component summary	- 36.6 (9.4)	- 31.1 (10.9)	- 38.5 (8.8)	37.8 (10.0) 34.2 (8.2) 39.5 (9.3)
			HbA1c (%), mean (SD) = 7.9 (1.5) = 7.7 (1.6) = 8.2 (1.4)	Discontinuation due to AEs	3	6	1	-
			Subjects in the pregabalin treatment group recorded the highest number of treatment-emergent adverse events (P < 0.0001) with a causal relationship with study drug. These events were related to general and nervous system disorders and specifically fatigue, dizziness, and somnolence. Although patients reported a higher number of adverse events with pregabalin, and this should be considered when prescribing pregabalin to DPNP patients, it should be noted that a higher proportion of patients requested to continue with pregabalin treatment at the end of the study, suggesting that the adverse events did not interfere significantly with their activities of daily living.					
			Type of diabetes (n)					
			Type I = 4 = 5 = 2					
			Type II = 24 = 22 = 26					
			Duration of diabetes, mean (SD), years = 13.8 (8.7) = 15.2 (16.6) = 13.8 (8.7)					
			Ethnicity (n)					
			Caucasian = 28 = 27 = 28					

AE, Adverse event; BPI, brief pain inventory; DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MMSE, Mini-mental state examination; SF-36, short-form 36-item; VAS, visual analog scale
*P < 0.05 **P < 0.01 ***P < 0.001

A Comparative Evaluation of Amitriptyline and Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy							
Kaur et al 2011 Inde	ECRA à double insu à devis croisé	<u>Inclusion:</u> - 18-75 years of age - diabetes (type 2) - PDN for at least 1 month - pain score >50 % on VAS <u>Exclusion:</u> - clinically significant or unstable medical or psychiatric illnesses - other causes of neuropathy; renal dysfunction; liver disease; epilepsy; psychiatric illness; uncontrolled hypertension; malignancy; substance abuse	14 weeks N = 58 Age, median (IQR), years = 52.5 (48.2–62) Male, n (%) = 27 (47) Female, n (%) = 31 (53) HbA1c (%), mean ±SD = 8.2 ±1.7 Duration of diabetes, years, median (IQR) = 7 (2–12) Duration of pain, months, median (IQR) = 18 (6–36)	Efficacy	Duloxetine 20-60mg n (%)	Amitriptyline 10-50mg n (%)	P value
				Pain reduction Good improvement (>50 % improvement on VAS)	34 (59)	32 (55)	
				Pain reduction Moderate improvement (between 25 and 50 % improvement on VAS)	13 (22)	14 (24)	
				Pain reduction Mild improvement (<25 % improvement on VAS)	5 (9)	9 (16)	
				Pain relief >30 % on VAS	64 %	62 %	
				Pain relief >50 % on VAS	59 %	55 %	
				Patient disposition	Duloxetine 20-60mg n (%)	Amitriptyline 10-50mg n (%)	P value
				Intention to treat analysis	58	58	
				Uptitrated to the highest dose	38 (65)	28 (48)	
				Stop uptitration – AEs	3	2	
				Stop uptitration – No benefit with initial two doses	2	3	
				Stop uptitration – Patient satisfaction	2	15	
				Stop uptitration – No pain symptom	4	2	
				Stop uptitration – Non compliance	1	1	
				Somnolence	18 (31)	21 (36)	P = 0.89
				Dry mouth	14 (24)	32 (55)	P < 0.001
				Constipation	22 (37)	10 (17)	P = 0.06
				Lethargy	14 (24)	19 (33)	P = 0.30
				Insomnia	9 (15)	6 (10)	P = 0.71

				Uneasiness	11 (19)	6 (10)	P = 0.40
				Dizziness	7 (12)	8 (14)	P = 0.86
				Nausea	6 (10)	3 (5)	P = 0.58
				Anorexia	5 (8)	1 (2)	P = 0.25
				Headache	4 (7)	3 (5)	P = 0.78
				Pain abdomen	1 (2)	1 (2)	P = 0.95
				Itching	1 (2)	1 (2)	P = 0.95
				Total adverse event	112	111	
				Mild event	98	82	P < 0.02
				Moderate to severe events	14 (24)	29 (51)	P < 0.01
AE, Adverse event; HbA1c, glycosylated hemoglobin; PDN, painful diabetic neuropathy; VAS, Visual analog scale							

Traitement à court terme comparé à la gabapentine

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A comparative double-blind randomized study on the effectiveness of Duloxetine and Gabapentin on painful diabetic peripheral polyneuropathy								
Majdinasab et al 2019 Iran	ECRA à double insu n = 1	<u>Inclusion:</u> - 18-75 years old. - painful diabetic peripheral polyneuropathy from 1 month to 5 years - HbA1c < 10. - diabetes diagnosis since 1 to 15 years. - VAS ≥ 40 <u>Exclusion:</u> - severe illness in one of their vital organs such as livers or kidneys or other organs. - amputation in lower limb (even in a part of an organ). - symptoms of cognitive impairment (MMSE < 25). - alcohol abusers or drug addicts	8 weeks	8 weeks	Efficacy	Duloxetine mean ±SD	Gabapentin mean ±SD	P value
			Duloxetine N = 52	Gabapentin N = 52	VAS scale Pre-treatment	62±21.18	64±20.03	
			Age mean ±SD, years = 59.7 ± 5.59	Age mean ±SD, years = 60.7 ± 5.66	VAS scale After week 1	58.76±20.37	55.32±18.76	P=0.028
			Female, n = 28	Female, n = 31	VAS scale After week 4	45.84±16.21	44.68±15.82	P=0.607
			Male, n = 24	Male, n = 21	VAS scale After week 8	36.78±15.62	39.43±14.32	P=0.357
			HbA1c (%), mean ±SD = 7.8 ± 1.96	HbA1c (%), mean ±SD = 8.3 ± 1.63	Comparison between Base line VAS and after 1 week	P=0.674	P<0.05	
			Duration of DM, mean ±SD, years = 8.17 ± 4.97	Duration of DM, mean ±SD, years = 7.86 ± 4.28	Comparison between Base line VAS and after 4 & 8 weeks	P<0.05	P<0.05	
			Duration of DPNP, mean ±SD, years = 3.93 ± 1.23	Duration of DPNP, mean ±SD, years = 3.58 ± 1.86	Sleep interference score: Pre-treatment	6.86±1.57	7.12±1.63	
			Baseline VAS, mean ±SD, = 61 ± 21.18	Baseline VAS, mean ±SD, = 63 ± 20.03	Sleep interference score: After Week 1	6.64±1.74	5.89±1.56	P=0.003
			Baseline sleep interference score, mean ±SD, = 6.86 ± 1.57	Baseline sleep interference score, mean ±SD, = 7.12 ± 1.63	Sleep interference score: After Week 4	4.84±1.21	4.68±1.82	P=0.196
					Sleep interference score: After Week 8	2.78±1.62	3.43±1.32	P=0.081
					Comparison between Base line sleep interference and after 4 & 8 weeks	P<0.05	P<0.05	
					CGIC score: After Week 1	3.87±0.91	3.31±1.04	P=0.011

					CGIC score: After Week 4	2.86±0.66	2.96±0.48	P=0.391
					CGIC score: After Week 8	2.04±0.37	2.04±0.37	P=0.185
					Patient disposition	Duloxetine n (%)	Gabapentin n (%)	P value
					Completers	47 (90.38)	42 (89.69)	
					Discontinuation – Side effects	2 (3.84)	7 (13.46)	
					Discontinuation – Other reasons	3 (5.76)	2 (3.84)	
					Side effects	2	9	P < 0.001
					Sleeplessness	1	5	
					Imbalance	0	3	
					Fatigue	0	1	
					Anxiety	1	0	
CGIC, Clinical Global Impression of Change; DM, Diabetes mellitus; DPNP, Diabetic peripheral neuropathic pain; HbA1c, glycosylated hemoglobin; MMSE, Mini-mental state examination; VAS, Visual Analogue Scale								

Traitement à court terme comparé à la nortriptyline

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Comparative Efficacy of Duloxetine Versus Nortriptyline in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: A Double Blind Randomized Controlled Trial								
Zakerkish et al 2017 Iran	ECRA à double insu N = 1	<u>Inclusion:</u> - older than 18 years - pain related to diabetic neuropathy - pain score ≥ 40 mm on VAS - duration of diabetes > 1 year - HbA1C <12 %. <u>Exclusion:</u> - hepatic, renal failure or cardiac failure - neuropathy due to other diseases	6 weeks	6 weeks	Efficacy	Duloxetine mean $\pm$SD	Nortriptyline mean $\pm$SD	P value
			Duloxetine 30-60 mg/day N = 67	Nortriptyline 25-75 mg/day N = 67	VAS score at endpoint	35.95 $\pm$ 15.98	44.82 $\pm$ 17.08	P = 0.355
			Age, n <50 years = 20	Age, n <50 years = 24	30 % improvement in pain scores at endpoint	98.4 %	75.5 %	P > 0.05
			≥ 50 years = 47	≥ 50 years = 43	50 % improvement in pain scores at endpoint	60.65 % NNT = 1.6	26.31 % NNT = 3.8	P < 0.05
			Male, n (%) = 25 (37.3)	Male, n (%) = 31 (47.3)	Patient disposition	Duloxetine n (%)	Nortriptyline n (%)	P value
			Female, n (%) = 42 (62.7)	Female, n (%) = 36 (52.7)	Completers	61	57	
			Type of diabetes mellitus, n	Type of diabetes mellitus, n	Discontinua-tion – Lost to follow-up	6	10	
			Type I = 7	Type I = 6	Dizziness	1	0	
			Type II = 60	Type II = 61	Somnolence	3	8	
			Duration of diabetes, n < 5 years = 14	Duration of diabetes, n < 5 years = 9	Nausea & vomiting	12	4	
			≥ 5 years = 53	≥ 5 years = 58	Anorexia	7	0	
					Dry mouth	0	12	
					Insomnia	5	0	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			VAS score, mean ±SD = 74.70 ±19.21	VAS score, mean ±SD = 71.82 ±16.54				
HbA1c, glycosylated hemoglobin; NNT, number needed to treat; VAS, Visual analog scale								

Tableau E-4 Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une fibromyalgie

Traitement à court terme comparé à un placebo

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Duloxetine With Placebo in the Treatment of Fibromyalgia Patients With or Without Major Depressive Disorder								
Arnold et al 2004 États-Unis	ECRA multicentrique à double insu N = 18	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - ACR criteria for fibromyalgia - Only primary fibromyalgia - FIQ pain score (0– 10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - pain from traumatic injury or structural or regional rheumatic disease; rheumatoid arthritis, inflammatory arthritis, or autoimmune disease; - unstable medical or psychiatric illness; current dysthymia, or primary psychiatric disorder other than MDD; - substance abuse in the last year; - history of psychosis;	12 weeks	12 weeks	Efficacy	Duloxetine	Placebo	Between-group difference at end point (95 % CI)
			Duloxetine 60 mg BID N = 104	Placebo N = 103		Mean change ±SEM	Mean change ±SEM	P Value
			Age, mean ±SD = 49.9 ±12.3	Age, mean ±SD = 48.3 ±11.3	FIQ total score	-13.46 ±1.82	-7.93 ±1.73	-5.53 (-10.43, -0.63) P = 0.027
			- Women, n (%) = 92 (88.5)	- Women, n (%) = 92 (89.3)	FIQ subscore - Pain	-1.98 ±0.3	-1.35 ±0.29	-0.63 (-1.45, 0.19) P = 0.130
			Current MDD episode, n (%) = 37 (35.6)	Current MDD episode, n (%) = 42 (40.8)	FIQ subscore - Fatigue	-1.30 ±0.29	-0.88 ±0.28	-0.42 (-1.2, 0.36) P = 0.287
			Previous antidepressant use, n (%) = 35 (33.7) P = 0.024	Previous antidepressant use, n (%) = 51 (49.5) P = 0.024	FIQ subscore - Tiredness on awakening	-1.42 ±0.30	-0.95 ±0.28	-0.47 (-1.27, 0.33) P = 0.246
					FIQ subscore - Stiffness	-2.33 ±0.30	-1.51 ±0.29	-0.82 (-1.64, -0.01) P = 0.048
					Tender points	-1.06 ±0.26	0.11 ±0.26	-1.17 (-1.88, -0.45) P = 0.002
			FIQ total score, mean ±SD	FIQ total score, mean ±SD	Mean tender point pain threshold, kg/cm2	0.29 ±0.07	-0.04 ±0.07	0.33 (0.13, 0.53) P = 0.002

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			= 48.7 ±14.7	= 50.2 ±13.3	CGI-Severity scale	-0.72 ±0.12	-0.39 ±0.12	-0.33 (-0.65, 0.00) P = 0.048
			FIQ subscores, mean ±SD	FIQ subscores, mean ±SD	PGI-Improvement scale	3.02 ±0.17	3.53 ±0.17	-0.51 (-0.99, -0.04) P = 0.033
			-Pain = 6.9 ±2.1	-Pain = 7.0 ±2.0	Brief Pain Inventory average pain severity	-1.83 ±0.24	-0.94 ±0.23	-0.89 (-1.55, -0.23) P = 0.008
			-Fatigue = 7.4 ±2.1	-Fatigue = 7.4 ±2.2	Brief Pain Inventory average interference from pain	-2.01 ±0.27	-0.95 ±0.26	-1.06 (-1.78, -0.34) P = 0.004
			-Tiredness on awakening = 7.4 ±2.4	-Tiredness on awakening = 7.3 ±2.3	Beck Depression Inventory-II total score	-3.32 ±0.85	-1.02 ±0.83	-2.30 (-4.62, 0.02) P = 0.052
			-Stiffness = 7.3 ±2.3	-Stiffness = 7.1 ±2.2	Beck Anxiety Inventory total score	-2.60 ±0.69	-1.39 ±0.69	-1.21 (-3.12, 0.69) P = 0.209
			Tender points, mean ±SD = 16.7 ±2.2	Tender points, mean ±SD = 16.6 ±2.6	SF-36 – Mental subscore	2.98 ±1.04	0.52 ±1.05	2.46 (-0.47, 5.39) P = 0.099
			CGI-Severity, mean ±SD = 4.3 ±0.8	CGI-Severity, mean ±SD = 4.3 ±0.9	SF-36 – Physical subscore	5.49 ±0.81	2.53 ±0.80	2.97 (0.79, 5.14) P = 0.008
			BPI average pain severity, mean ±SD	BPI average pain severity, mean ±SD	SF-36 – Bodily pain	15.32 ±1.89	5.67 ±1.90	9.65 (4.52, 4.79) P < 0.001
			= 6.1 ±1.8	= 6.1 ±1.7	SF-36 – General health perception	7.88 ±1.42	3.86 ±1.43	4.02 (0.16, 7.88) P = 0.041

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			BPI average interference from pain, mean $\pm$ SD = 5.5 $\pm$ 2.4 Beck depression inventory-II, mean $\pm$ SD = 12.7 $\pm$ 9.6 Beck anxiety inventory, mean $\pm$ SD = 9.9 $\pm$ 8.5 SF-36 subscores, mean $\pm$ SD -Mental = 46.3 $\pm$ 11.8 -Physical = 29.3 $\pm$ 8.8 -Bodily pain = 31.4 $\pm$ 16.1 -General health perception = 50.8 $\pm$ 22.0	BPI average interference from pain, mean $\pm$ SD = 5.5 $\pm$ 2.3 Beck depression inventory-II, mean $\pm$ SD = 13.2 $\pm$ 8.9 Beck anxiety inventory, mean $\pm$ SD = 11.2 $\pm$ 8.0 SF-36 subscores, mean $\pm$ SD -Mental = 44.0 $\pm$ 10.3 -Physical = 30.3 $\pm$ 8.0 -Bodily pain = 32.3 $\pm$ 15.0 -General health perception = 49.9 $\pm$ 21.2	SF-36 – Mental health	8.24 $\pm$ 1.74	2.86 $\pm$ 1.77	5.39 (0.48, 10.29) P = 0.032
					SF-36 – Physical functioning	8.44 $\pm$ 1.68	3.82 $\pm$ 1.69	4.61 (0.05, 9.18) P = 0.048
					SF-36 – Role limit, emotional	6.77 $\pm$ 4.34	-2.88 $\pm$ 4.41	9.65 (-2.57, 21.86) P = 0.121
					SF-36 – Role limit, physical	15.48 $\pm$ 3.28	11.41 $\pm$ 3.29	4.07 (-4.82, 12.96) P = 0.368
					SF-36 – Social function	9.78 $\pm$ 2.18	4.37 $\pm$ 2.19	5.41 (-0.69, 11.51) P = 0.082
					SF-36 – Vitality	9.57 $\pm$ 1.87	4.40 $\pm$ 1.88	5.17 (0.09, 10.25) P = 0.046
					Quality of Life in Depression Scale	-1.52 $\pm$ 0.53	0.11 $\pm$ 0.54	-1.63 (-3.10, -0.17) P = 0.029
					Sheehan Disability Scale	-4.18 $\pm$ 0.63	-1.28 $\pm$ 0.64	-2.90 (-4.67, -1.13) P = 0.001
					Response rate (reduction of at least 50 % in the FIQ pain score at end point)	27.7 %	16.7 %	P = 0.06
						Duloxetine (female)	Duloxetine (male)	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			-Mental health = 65.5 ±20.5 -Physical functioning = 45.4 ±22.8 -Role limit, emotional = 62.0 ±44.1 -Role limit, physical = 16.0 ±25.8 -Social function = 59.8 ±25.6 -Vitality = 23.4 ±19.1 Quality of life in depression scale, mean ±SD = 4.9 ±6.4 Sheehan disability scale, mean ±SD = 15.6 ±7.9	-Mental health = 61.8 ±17.6 -Physical functioning = 45.5 ±22.3 -Role limit, emotional = 56.2 ±42.5 -Role limit, physical = 17.9 ±29.0 -Social function = 56.7 ±21.8 -Vitality = 24.1 ±18.6 Quality of life in depression scale, mean ±SD = 5.0 ±6.1 Sheehan disability scale, mean ±SD = 16.1 ±7.2	Response rate	30.3 %	16.5 %	p = 0.035
					Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P value
					Completers, n	58	66	
					Withdrawal, n (%)	46 (44 %)	37 (36 %)	P = 0.257
					Discontinuation - AE, n (%)	18 (17.3 %)	11 (10.7 %)	P = 0.229
					Discontinuation - Lost to follow-up, n	6	3	
					Discontinuation - Personnal conflict or other patient decision, n	10	9	
					Discontinuation – Protocol violation, n	2	1	
					Discontinuation – Lack of efficacy, n	9	13	
					Discontinuation – Physician decision, n	1	0	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Any TEAE, n (%)	94 (90.4 %)	77 (74.8 %)	P = 0.003
					AEs significantly more frequent in duloxetine-treated subjects than in placebo-treated subjects: Insomnia, dry mouth, and constipation			
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BPI-I, Brief Pain Inventory; CGI-Severity, Clinical Global Impression of Severity; FIQ , Fibromyalgia Impact Questionnaire; MDD, Major Depressive Disorder; PGI-I, Patient Global Impressions of Improvement; SF-36, 36-item Short-Form Health Status Survey; TEAE, Treatment emergent adverse events								

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder								
Arnold et al 2005 États-Unis	ECRA multicentrique à double insu N = 21	<u>Inclusion:</u> - Female ≥18 years of age - ACR criteria for primary fibromyalgia - BPI score (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - pain from traumatic injury or structural or regional rheumatic disease; - rheumatoid arthritis, inflammatory arthritis, or autoimmune disease; - unstable medical or psychiatric illness; - current primary psychiatric diagnosis other than MDD - primary anxiety disorder within the past year - substance abuse within the past year; - serious suicide risk	12 weeks Duloxetine 60 mg DIE N = 118 60 mg BID N = 116	12 weeks Placebo N = 120	Efficacy	Duloxetine 60 mg DIE Mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)	Between-group difference at end point (95 % CI) P Value
			BPI average pain severity (0-10), mean (SD) = 6.4 (1.4) = 6.4 (1.6)	BPI average pain severity (0-10), mean (SD) = 6.5 (1.5)		Duloxetine 60 mg BID Mean change (SE)		
						BPI severity – Average pain	-2.39 (0.22)	-1.16 (0.21)
				-2.40 (0.22)	-1.24 (-1.83,-0.65) P < 0.01			
			BPI average interference from pain (0-10), mean (SD) = 5.8 (2.1) = 6.0 (2.4)	BPI average interference from pain (0-10), mean (SD) = 6.0 (2.1)	BPI severity – Worst pain	-2.53 (0.25)	-1.35 (0.24)	-1.18 (-1.85, -0.5) P < 0.001
						-2.37 (0.25)		-1.02 (-1.69,-0.34) P < 0.01
			FIQ score (0-80), mean (SD)	FIQ score (0-80), mean (SD)	BPI severity – Least pain	-1.77 (0.20)	-0.58 (0.20)	-1.19 (-1.73, -0.65)

			= 51.4 (12.2) = 52.5 (12.7)	= 53.1 (12.4)			P < 0.001
					-1.76 (0.20)		-1.18 (-1.72,-0.63) P < 0.001
			Hamilton depression rating scale (0-52), mean (SD) = 11.2 (6.2) = 11.4 (6.4)	Hamilton depression rating scale (0-52), mean (SD) = 11.5 (6.5)	BPI severity – Pain right now	-2.40 (0.23) -2.33 (0.23)	-1.15 (0.23) -1.24 (-1.87,-0.61) P < 0.001 -1.17 (-1.81,-0.54) P < 0.001
			CGI-Severity (1- 7), mean (SD) = 4.0 (0.9) = 4.1 (0.8)	CGI-Severity (1- 7), mean (SD) = 4.2 (0.9)	FIQ total score	-16.72 (1.53) -16.81 (1.54)	-8.35 (1.53) -8.38 (-12.58,- 4.17) P < 0.001 -8.46 (-12.68,- 4.25) P < 0.001
			Tender points number (0-18), mean (SD) = 17.0 (2.2) = 17.1 (2.0)	Tender points number (0-18), mean (SD) = 17.0 (2.3)	Mean tender point pain threshold	0.22 (0.08) 0.39 (0.08)	0.06 (0.08) 0.16 (-0.06, 0.37) P > 0.05 0.33 (0.11, 0.55) P < 0.01
			Mean tender points threshold (kg/cm2), mean (SD) = 2.1 (0.7) = 2.1 (0.8)	Mean tender points threshold (kg/cm2), mean (SD) = 2.2 (0.9)	Tender points number (kg/cm2)	-0.42 (0.25) -1.11 (0.25)	-0.39 (0.26) -0.03 (-0.73, 0.67) P > 0.05 -0.71 (-1.42,-0.01) P < 0.05
					CGI severity	-0.84 (0.10) -0.84 (0.10)	-0.44 (0.10) -0.4 (-0.68,-0.12) P < 0.01 -0.4 (-0.68,-0.12) P < 0.01
					PGL improvement	3.11 (1.77)	3.71 (1.50) -0.66 (-1.1,-0.2)

								P < 0.01
						3.06 (1.73)		-0.68 (-1.13,-0.22)
					HAMD ₁₇	-3.79 (0.44)	-2.24 (0.45)	P < 0.01
						-2.97 (0.45)		-1.55 (-2.78,-0.32)
					BPI-interference - General-activity	-2.53 (0.25)	-1.27 (0.24)	P < 0.05
						-2.34 (0.25)		-0.73 (-1.96, 0.50)
					BPI-interference – Mood	-2.94 (0.24)	-1.46 (0.24)	P > 0.05
						-2.87 (0.24)		-1.26 (-1.94,-0.58)
					BPI-interference - Walking ability	-2.01 (0.24)	-1.12 (0.23)	P < 0.001
						-2.53 (0.24)		-1.07 (-1.76,-0.39)
					BPI-interference - Normal work	-2.57 (0.23)	-1.20 (0.23)	P < 0.01
						-2.47 (0.24)		-1.48 (-2.14,-0.82)
					BPI-interference - Relationship with people	-2.49 (0.21)	-1.31 (0.21)	P < 0.001
								-1.42 (-2.08,-0.75)
								P < 0.001
								-0.89 (-1.53,-0.24)
								P < 0.01
								-1.41 (-2.06,-0.76)
								P < 0.001
								-1.36 (-2.00,-0.73)
								P < 0.001
								-1.26 (-1.91,-0.62)
								P < 0.001
								-1.18 (-1.77,-0.58)

							P < 0.001
					-2.49 (0.21)		-1.18 (-1.77,-0.59) P < 0.001
				BPI-interference – Sleep	-2.67 (0.29)	-1.71 (0.28)	-0.96 (-1.74,-0.18) P < 0.05
					-2.69 (0.29)		-0.98 (-1.76,-0.20) P < 0.05
				BPI-interference - Enjoyment of life	-2.90 (0.26)	-1.68 (0.25)	-1.22 (-1.92,-0.52) P < 0.001
					-2.89 (0.26)		-1.21 (-1.91,-0.51) P < 0.001
				BPI-interference - Average of seven questions	-2.57 (0.22)	-1.43 (0.21)	-1.14 (-1.74,-0.54) P < 0.001
					-2.58 (0.22)		-1.15 (-1.75,-0.55) P < 0.001
				Response rate, n (%) (≥30 % reduction in the Brief Pain Inventory 24-h average pain severity score)	64 (55 %)	39 (33 %)	P < 0.001
					61 (54 %)		P = 0.002
				50 % response rate at endpoint in the BPI average pain, n (%)	48 (41 %)	27 (23 %)	P = 0.003
					47 (41 %)		P = 0.003
				Sustained response, (%)	44 %	19 %	P < 0.001
					43 %		P < 0.001
				SF-36 Mental subscore	7.3 (1.0)	2.6 (1.0)	P ≤ 0.001
					6.7 (1.0)		P ≤ 0.01
				SF-36 Physical subscore	4.6 (0.8)	3.0 (0.8)	n.s
					4.9 (0.8)		n.s
				SF-36 Bodily pain	16.5 (1.8)	8.3 (1.8)	P ≤ 0.001
					15.6 (1.8)		P ≤ 0.01

					SF-36 General health perceptions	9.0 (1.5)	6.4 (1.5)	n.s
					9.8 (1.5)	n.s		
					SF-36 Physical functioning	12.2 (1.8)	7.7 (1.9)	n.s
					13.2 (1.9)	P ≤ 0.05		
					QLDS total score	-7.5 (0.6)	-6.1 (0.6)	P ≤ 0.05
						-7.4 (0.6)		P ≤ 0.05
					SDS total score	-4.6 (0.8)	-1.6 (0.7)	P ≤ 0.001
						-4.4 (0.8)		P ≤ 0.01
					Patient disposition	Duloxetine 60 mg DIE	Placebo	p Value
						Duloxetine 60 mg BID		
					Completers, n	76	68	
						71		
					Withdrawal, n (%)	41 (35 %)	52 (43 %)	P = 0.407
						45 (39 %)		
					Discontinuation - AE, n (%)	25 (21.2 %)	14 (11.7 %)	P = 0.055
						27 (23.3 %)		P = 0.025
					Discontinuation - Lost to follow-up, n	1	4	
						5		
					Discontinuation - Personnel conflict or other patient decision, n	3	1	
						4		
					Discontinuation – Noncompliance, n	3	1	
						1		
					Discontinuation – Lack of efficacy, n (%)	7 (5.9 %)	18 (15 %)	P = 0.033
						4 (3.4 %)		P = 0.033
					Discontinuation – Physician decision, n	1	0	
						0		
					Discontinuation – Withdrawal of informed consent, n (%)	1 (0.8 %)	13 (10.8 %)	P = 0.001
						4 (3.4 %)		P = 0.042
					Any TEAE, n (%)	109 (92.4 %)	95 (79.2 %)	P = 0.005
						105 (90.5 %)		P = 0.018
					AEs significantly more frequent in duloxetine-treated subjects than in placebo-treated subjects: Nausea, dry mouth, constipation, decreased appetite and anorexia			

ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-Severity, Clinical Global Impression of Severity; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; HAMD, Hamilton depression rating scale; MDD, Major Depressive Disorder; PGI-I, Patient Global Impressions of Improvement; QLDS, Quality of Life in Depression Scale; SDS, Sheehan Disability Scale; SF-36, Medical Outcome Study Short-form Health Survey; TEAE, Treatment emergent adverse events

Flexible Dosed Duloxetine in the Treatment of Fibromyalgia: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial								
Arnold et al 2010 États-Unis Porto Rico	ECRA multicentrique N = 48	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - ACR criteria for fibromyalgia - BPI score (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - current or diagnosed within the past year with any primary psychiatric disorder other than MDD or GAD defined by the DSM-IV; - serious risk of suicide; - unstable medical illness that was likely to require intervention or hospitalization; - pain symptoms unrelated to FM - regional pain syndromes; multiple surgeries or failed back syndrome; - current or previous diagnosis of rheumatoid arthritis, inflammatory arthritis, or other autoimmune disease; - severe liver disease; or history of substance abuse within the past year.	12 weeks Duloxetine 60 -120mg DIE N = 263	12 weeks Placebo N = 267	Efficacy	Duloxetine Mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)	P Value
					PGI-I score at endpoint	2.8	3.4	P < 0.001
			Age, mean (SD) = 50.7 (11.3)	Age, mean (SD) = 49.6 (10.8)	PGI-I ≤2 at endpoint	57 %	32 %	P < 0.001
			- Female, n (%) = 244 (92.8)	- Female, n (%) = 250 (93.6)	CGI-S	-1.2 (0.1)	-0.8 (0.1)	P < 0.001
			MDD diagnosis, n (%) = 44 (16.7)	MDD diagnosis, n (%) = 53 (19.9)	BPI 24-h average pain	-2.3 (0.2)	-1.5 (0.2)	P < 0.001
			GAD diagnosis, n (%) = 19 (7.2)	GAD diagnosis, n (%) = 24 (9.0)	BPI 24-h worst pain	-2.5 (0.2)	-1.7 (0.2)	P = 0.003
			BDI total score, mean (SD) = 16.2 (10.4)	BDI total score, mean (SD) = 16.2 (10.4)	BPI 24-h least pain	-1.7 (0.2)	-1.1 (0.2)	P = 0.002
			BAI total score, mean (SD) = 12.8 (9.3)	BAI total score, mean (SD) = 13.2 (9.8)	BPI Pain right now	-2.3 (0.2)	-1.5 (0.2)	P = 0.002
			PGI-S, mean (SD)	PGI-S, mean (SD)	BPI Average interference	-2.6 (0.2)	-1.7 (0.2)	P < 0.001
					CPFQ total score	-5.3 (0.5)	-4.2 (0.4)	P = 0.051
					BDI, total score	-5.5 (0.5)	-3.6 (0.5)	P = 0.007
					BAI, total score	-3.1 (0.5)	-3.2 (0.5)	P = 0.907
					MFI general fatigue	-2.2 (0.2)	-1.4 (0.2)	P = 0.005
					MFI Physical fatigue	-2.1 (0.2)	-1.4 (0.2)	P = 0.013

			= 3.9 (1.2)	= 3.7 (1.4)	MFI Mental fatigue	−2.0 (0.2)	−1.1 (0.2)	P = 0.003
			CGI-S, mean (SD)	CGI-S, mean (SD)	MFI Reduced activity	−1.5 (0.2)	−0.6 (0.2)	P = 0.005
			= 4.2 (0.9)	= 4.2 (1.0)	MFI Reduced motivation	−1.7 (0.2)	−0.7 (0.2)	P < 0.001
			BPI 24h average pain severity, mean (SD)	BPI 24h average pain severity, mean (SD)	SF-36 Bodily pain	18.5 (1.3)	13.3 (1.3)	P = 0.003
			= 6.5 (1.5)	= 6.5 (1.6)	SF-36 General health	9.3 (1.2)	2.9 (1.2)	P < 0.001
			BPI average pain interference, mean (SD)	BPI average pain interference, mean (SD)	SF-36 Mental health	10.1 (1.2)	2.6 (1.2)	P < 0.001
			= 6.0 (2.0)	= 6.0 (2.1)	SF-36 Physical functioning	13.5 (1.3)	8.1 (1.3)	P = 0.002
			SF-36 subscores, mean (SD)	SF-36 subscores, mean (SD)	SF-36 Role-emotional	14.9 (2.6)	5.1 (2.5)	P = 0.004
			-Mental	-Mental	SF-36 Role-physical	20.5 (2.5)	18.9 (2.5)	P = 0.632
			= 43.3 (12.3)	= 42.9 (12.6)	SF-36 Social functioning	14.2 (1.5)	7.5 (1.5)	P < 0.001
			-Physical	-Physical	SF-36 Vitality	12.8 (1.3)	8.5 (1.3)	P = 0.015
			= 31.0 (7.8)	= 31.3 (8.2)	Mental component summary	5.1 (0.7)	1.3 (0.7)	P < 0.001
					Physical component summary	6.0 (0.6)	4.8 (0.6)	P = 0.134
					BPI 24-hour average pain LOCF 30 % improvement	47.8 %	34.1 %	P = 0.002
					BPI 24-hour average pain LOCF Sustained 30 % improvement	36.1 %	24.0 %	P = 0.004

					BPI 24-hour average pain LOCF 50 % improvement	33.3 %	21.3 %	P = 0.003
					BPI 24-hour average pain LOCF 2 point reduction from baseline	53.8 %	43.8 %	P = 0.026
					BPI 24-hour average pain BOCF 30 % improvement	36.1 %	26.6 %	P = 0.019
					BPI 24-hour average pain BOCF 50 % improvement	24.7 %	16.5 %	P = 0.024
					BPI 24-hour average pain BOCF 2 point reduction from baseline	40.3 %	32.6 %	P = 0.071
					Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P value
					Completers, n	176 (66.9 %)	187 (70.0 %)	P = 0.456
					Discontinuation - AE, n (%)	41 (15.6 %)	24 (9.0 %)	P = 0.024
					Discontinuation - Lost to follow-up, n	16	19	
					Discontinuation - Patient decision, n	16	13	
					Discontinuation – Protocol violation, n	5	3	
					Discontinuation – Lack of efficacy, n	9	14	
					Discontinuation – Physician decision, n	0	6	
					Exclude from analysis No post-baseline measurements, n	14	9	

					Any TEAE, n (%)	218 (82.9 %)	191 (71.5 %)	P = 0.002
					Nausea	31.6 %	9.7 %	P < 0.001
					Headache	17.1 %	9.0 %	P = 0.006
					Constipation	13.3 %	4.1 %	P < 0.001
					Dry mouth	11.8 %	4.5 %	P = 0.002
					Dizziness	9.9 %	5.2 %	P = 0.049
					Diarrhea	10.3 %	4.5 %	P = 0.012
					Hyperhydrosis	8.7 %	1.5 %	P < 0.001
					Hot flush	4.9 %	0.7 %	P = 0.003
					Vomitting	4.6 %	0.7 %	P = 0.006
					Feeling jittery	2.7 %	0.0 %	P = 0.007
					Middle insomnia	1.9 %	0.0 %	P = 0.030
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; BOCF, baseline observation carried forward; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-S, Clinician Global Impression of Severity; CPFQ, Cognitive and Physical Functioning Questionnaire; FM, fibromyalgia; GAD, generalized anxiety disorder; LOCF, last observation carried forward; MDD, major depressive disorder; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; PGI-S, Patient Global Impression of Severity; SF-36, Medical Outcome Study Short-form Health Survey; TEAE, Treatment emergent adverse events								

Efficacy and Safety of Duloxetine 30 mg/d in Patients With Fibromyalgia A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study								
Arnold et al 2012 États-Unis Mexique Israël	ECRA multicentrique à double insu N = 29	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - ACR 1990 criteria for primary fibromyalgia - BPI Modified Short Form score (0–10) ≥ 4	12 weeks Duloxetine 30 mg DIE N = 155	12 weeks Placebo N = 153	Efficacy	Duloxetine Mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)	P Value
					BPI average pain severity	-2.14 (0.20)	-1.83 (0.20)	P = 0.250

Argentina		<u>Exclusion:</u> - history of substance abuse within the past year; - primary psychiatric disorder other than MDD or GAD within the last year; - history of psychosis or bipolar disorder; - risk of suicide; - pain symptoms unrelated to FM - regional pain syndromes; failed back syndrome; chronic localized pain related to any past surgery, - current or previous diagnosis of rheumatoid arthritis; inflammatory arthritis, or infectious arthritis; or an autoimmune disease.	Age, mean (SD) = 50.9 (11.9)	Age, mean (SD) = 50.7 (12.5)	% of patients with ≥30 % reduction in BPI average pain severity	49.7 %	43.1 %	P = 0.238
			- Female = 94.2 %	- Female = 96.1 %	% of patients with ≥50 % reduction in BPI average pain severity	36.6 %	35.9 %	P = 0.902
			Duration of FM symptoms (years), mean (SD) = 5.9 (6.3)	Duration of FM symptoms (years), mean (SD) = 7.2 (8.2)	PGI-I	2.97 (0.12)	3.35 (0.12)	P = 0.019
			% with MDD = 20.6	% with MDD = 24.2	Responders on the basis of their PGI-I response at LOCF endpoint	44.4 %	32.7 %	P = 0.036
			% with GAD = 7.1	% with GAD = 5.2	FIQ total score	-14.78 (1.41)	-10.39 (1.41)	P = 0.021
			BPI average pain severity (0-10), mean (SD) = 6.50 (1.47)	BPI average pain severity (0-10), mean (SD) = 6.37 (1.67)	FIQ pain score	-2.25	-1.66	P = 0.062
			PGI-S, mean (SD) = 3.74 (1.33)	PGI-S, mean (SD) = 3.74 (1.47)	BPI mean interference score	-2.28 (0.20)	-1.78 (0.20)	P = 0.068
			FIQ score (0-80), mean (SD) = 51.11 (12.17)	FIQ score (0-80), mean (SD) = 50.44 (13.71)	CGI-I for Depression	3.34 (0.09)	3.51 (0.09)	P = 0.173
					BAI	-3.76 (0.67)	-3.31 (0.68)	P = 0.615
					BDI-II	-5.47 (0.60)	-3.91 (0.61)	P = 0.056
					SF-36 mental component score	5.56 (0.85)	2.87 (0.87)	P = 0.020
					SF-36 physical component score	4.75 (0.72)	3.91 (0.73)	P = 0.385
					Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P value

			BPI interference score, mean (SD) = 5.97 (2.17)	BPI interference score, mean (SD) = 5.78 (2.28)	Completers, n (%)	121 (78)	110 (72)	P = 0.237
			CGI-S for depression, mean (SD) = 2.30 (1.38)	CGI-S for depression, mean (SD) = 2.45 (1.45)	Exclude from analysis No post-baseline measurements, n	2	0	
					Discontinuation - AE, n	14	9	
					Discontinuation - Lost to follow-up, n	4	5	
					Discontinuation - Patient decision, n	4	7	
			BAI total score, mean (SD) = 14.26 (9.35)	BAI total score, mean (SD) = 15.04 (10.69)	Discontinuation – Protocol violation, n	2	5	
					Discontinuation – Lack of efficacy, n	2	5	
					Discontinuation – Physician decision, n	2	0	
					Discontinuation – Sponsor decision, n	1	0	
			BDI-II total score, mean (SD) = 15.00 (9.64)	BDI-II total score, mean (SD) = 16.84 (11.47)	Any TEAE, n (%)	100 (64.5)	79 (51.6)	P = 0.028
					Death, n (%)	0 (0)	0 (0)	
					Serious AE, n (%)	0 (0)	1 (0.7)	
					Nausea, n (%)	33 (21.3)	6 (3.9)	P < 0.05

					Dry mouth, n (%)	13 (8.4)	3 (2.0)	P < 0.05
					Somnolence, n (%)	9 (5.8)	4 (2.6)	
					Insomnia, n (%)	8 (5.2)	3 (2.0)	
					Suicidal ideation, n (%)	3 (2.0)	3 (2.0)	
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BMI, body mass index; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; FM, fibromyalgia; GAD: generalized anxiety disorder; MDD: major depressive disorder; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement, PGI-S: Patient Global Impression of Severity; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey; TEAE, Treatment emergent adverse events								

A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia								
Chappell et al 2008 Allemagne Espagne Suède États-unis Royaume-Uni	ECRA multicentrique à double insu N = 36	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - ACR criteria for fibromyalgia <u>Exclusion:</u> - any current primary Axis I diagnosis other than MDD (defined by the <i>DSM-IV</i>); - pain symptoms related to traumatic injury, structural rheumatic disease, or regional rheumatic disease - regional pain syndrome; multiple surgeries or failed back syndrome; - current or previous diagnosis of rheumatoid arthritis, inflammatory arthritis, infectious arthritis, or an autoimmune disease;	27 weeks	27 weeks	Efficacy	Duloxetine	Placebo	DLX-PLA
			Duloxetine 60/120mg DIE N = 162	Placebo N = 168		Mean change	Mean change	difference
			Age, mean (SD) = 50.75 (10.05)	Age, mean (SD) = 50.23 (11.35)	Response rate (≥50 % reduction of the BPI average pain severity from baseline to endpoint)	29.1 %	25.1 %	(95 % CI)
			- Female, n (%) = 149 (91.98)	- Female, n (%) = 159 (94.64)	Response rate (≥30 % reduction of the BPI average pain severity from baseline to endpoint)	38.0 %	32.9 %	P Value
			- Male, n (%) = 13 (8.02)	- Male, n (%) = 9 (5.36)	Sustained response (≥50 % reduction from baseline to endpoint in the BPI average pain severity, with a ≥50 % reduction from baseline at an earlier visit, and with at least a 30 % reduction from baseline at every visit with data in between)	23.4 %	18.0 %	
			Diagnosis of MDD, n (%) = 36 (22.22)	Diagnosis of MDD, n (%) = 38 (22.62)	BPI average pain score	-1.62 (0.20)	-1.13 (0.19)	-0.49 (-0.99, 0.01)

		- serious medical illness.	Previous antidepressant use, n (%) = 71 (43.83)	Previous antidepressant use, n (%) = 72 (42.86)				P = 0.053
					BPI average pain score – with previous antidepressant use	-1.85 (0.29)	-0.65 (0.27)	P = 0.029
			BPI average pain, mean (SD) = 6.58 (1.52)	BPI average pain, mean (SD) = 6.43 (1.48)	BPI average pain score – without previous antidepressant use	-1.56 (0.29)	-1.51 (0.27)	
					BPI worst pain score	-1.75 (0.22)	-1.25 (0.21)	-0.49 (-1.04, 0.05) P = 0.077
			FIQ total score, mean (SD) = 49.55 (11.28)	FIQ total score, mean (SD) = 50.62 (12.47)	BPI least pain score	-1.22 (0.19)	-0.73 (0.18)	-0.49 (-0.97, -0.01) P = 0.046
			Mean tender point threshold, mean (SD) = 2.46 (0.92)	Mean tender point threshold, mean (SD) = 2.31 (0.74)	BPI pain right now score	-1.68 (0.21)	-1.16 (0.20)	-0.52 (-1.05, 0.01) P = 0.054
					BPI average interference	-1.69 (0.20)	-1.03 (0.19)	-0.66 (-1.16, -0.17) P = 0.009
			CGI-S, mean (SD) = 3.81 (1.20)	CGI-S, mean (SD) = 3.79 (1.26)	Mean tender point threshold	0.40 (0.09)	0.18 (0.08)	0.22 (-0.00, 0.44) P = 0.055
			PGI-S, mean (SD) = 3.97 (1.32)	PGI-S, mean (SD) = 3.84 (1.36)	Count of low threshold	-1.50 (0.30)	-0.92 (0.28)	-0.58 (-1.32, 0.16) P = 0.121
					FIQ total score	-7.96 (1.35)	-5.81 (1.29)	-2.15 (-5.57, 1.28) P = 0.218
			HAMD ₁₇ total score, mean (SD) = 9.32 (5.27)	HAMD ₁₇ total score, mean (SD) = 9.31 (5.41)	FIQ fatigue score	-0.94 (0.23)	-0.97 (0.22)	0.03 (-0.54, 0.60) P = 0.919
					FIQ rested score	-1.09 (0.23)	-1.06 (0.22)	-0.03 (-0.61, 0.54) P = 0.916
					FIQ physical impairment score	-0.02 (0.18)	-0.06 (0.17)	0.03 (-0.43, 0.49) P = 0.892

					FIQ pain score	-1.69 (0.22)	-1.06 (0.22)	-0.63 (-1.20, -0.06) P = 0.030
					CGI-S	-0.57 (0.09)	-0.28 (0.08)	-0.29 (-0.51, -0.07) P = 0.011
					MFI general fatigue	-0.33 (0.30)	-0.37 (0.29)	0.03 (-0.73, 0.80) P = 0.930
					MFI physical fatigue	-0.48 (0.30)	-0.29 (0.29)	-0.19 (-0.97, 0.58) P = 0.619
					MFI mental fatigue	-0.99 (0.33)	-0.03 (0.31)	-0.96 (-1.79, -0.13) P = 0.023
					MFI reduced motivation	-0.27 (0.32)	-0.07 (0.31)	-0.20 (-1.01, 0.61) P = 0.629
					MFI reduced activity	-0.19 (0.34)	0.03 (0.33)	-0.21 (-1.09, 0.66) P = 0.632
					HAMD ₁₇ total score	-2.04 (0.40)	-1.70 (0.37)	-0.34 (-1.35, 0.66) P = 0.503
					BDI-II total score	-3.42 (0.63)	-1.45 (0.61)	-1.97 (-3.58, -0.36) P = 0.017
					PGI-I	3.43 (0.13)	3.72 (0.12)	-0.30 (-0.62, 0.03) P = 0.073
					AUC of pain relief	270.07 (25.19)	185.25 (24.42)	84.82 (20.81, 148.8) P = 0.010
					SDS global functional impairment total score	-2.34 (0.59)	-2.35 (0.56)	0.01 (-1.48, 1.51) P = 0.986

					SDS work/school score	-0.93 (0.23)	-0.77 (0.21)	-0.16 (-0.73, 0.41) P = 0.581
					SDS social life/leisure activities score	-0.75 (0.21)	-0.72 (0.20)	-0.03 (-0.57, 0.50) P = 0.903
					SDS family life/home responsibilities score	-0.82 (0.21)	-0.82 (0.20)	-0.00 (-0.54, 0.53) P = 0.997
					SF-36 mental component summary	3.37 (0.91)	0.79 (0.85)	2.58 (0.30, 4.86) P = 0.026
					SF-36 physical component summary	2.61 (0.67)	2.06 (0.63)	0.55 (-1.13, 2.24) P = 0.519
					SF-36 bodily pain	10.35 (1.61)	6.82 (1.52)	3.53 (-0.51, 7.58) P = 0.086
					SF-36 general health	5.16 (1.37)	2.49 (1.29)	2.67 (-0.77, 6.11) P = 0.128
					SF-36 mental health	6.63 (1.52)	1.19 (1.43)	5.44 (1.63, 9.25) P = 0.005
					SF-36 physical functioning	4.66 (1.50)	3.52 (1.41)	1.14 (-2.60, 4.89) P = 0.548
					SF-36 role-emotional	10.45 (3.51)	4.27 (3.30)	6.18 (-2.63, 14.99) P = 0.168
					SF-36 role-physical	10.45 (2.92)	5.60 (2.75)	4.85 (-2.47, 12.18) P = 0.193
					SF-36 social functioning	5.99 (2.04)	4.55 (1.92)	1.44 (-3.67, 6.56) P = 0.579

					SF-36 vitality	5.99 (1.64)	2.86 (1.55)	3.13 (-0.98, 7.25) P = 0.135
					EQ-5D index score	0.10 (0.03)	0.05 (0.02)	0.05 (-0.01, 0.12) P = 0.109
					Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P value
					Completers, n	101	103	
					Discontinuation - AE, n (%)	30 (18.5)	19 (11.3)	P = 0.088
					Discontinuation - Lost to follow-up, n	4	6	
					Discontinuation - Patient decision, n	5	9	
					Discontinuation – Protocol violation, n	9	5	
					Discontinuation – Lack of efficacy, n (%)	12 (7.4)	25 (14.9)	P= 0.036
					Discontinuation – Physician decision, n	0	1	
					Discontinuation – Sponsor decision, n	1	0	
					Any TEAE, n (%)	145 (89.5)	137 (81.5)	P = 0.043
					Nausea, n (%)	44 (27.2)	16 (9.5)	P < 0.001
					Headache, n (%)	35 (21.6)	18 (10.7)	P = 0.010
					Dry mouth, n (%)	32 (19.8)	9 (5.4)	P < 0.001
					Diarrhea, n (%)	26 (16.0)	11 (6.5)	P = 0.008
					Constipation, n (%)	26 (16.0)	9 (5.4)	P = 0.002
					Hyperhidrosis, n (%)	17 (10.5)	4 (2.4)	P = 0.003
					Arthralgia, n (%)	10 (6.2)	5 (3.0)	P = 0.193
					Somnolence, n (%)	12 (7.4)	2 (1.2)	P = 0.006

					Dysepsia, n (%)	9 (5.6)	4 (2.4)	P = 0.164
					Sleep disorder, n (%)	9 (5.6)	4 (2.4)	P = 0.164
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; EQ-5D, EuroQol Questionnaire-5 dimensions; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; HAMD ₁₇ , 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; PGI-S, Patient's Global Impressions of Severity; SDS, Sheehan Disability Scale; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey; TEAE, Treatment emergent adverse events								

Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial								
Russell et al 2008 États-unis Porto-rico	ECRA multicentrique à double insu N = 38	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - ACR criteria for fibromyalgia - BPI modified short form score (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - current primary psychiatric diagnosis other than MDD; - pain symptoms unrelated to fibromyalgia - regional pain syndromes; - multiple surgeries or failed back syndrome; - current or previous diagnosis of rheumatoid arthritis, inflammatory arthritis, or other autoimmune disease; - unstable medical or psychiatric disorders; severe liver disease;	28 weeks Duloxetine 20mg DIE N = 79 60mg DIE N = 150 120mg DIE N = 147 Age, mean (SD) = 50.9 (11.4) = 51.8 (10.6) = 51.1 (10.8) - Female, n(%) = 77 (97.5) = 136 (90.7) = 143 (97.3)	28 weeks Placebo N = 144 Age, mean (SD) = 50.3 (10.9) - Female, n(%) = 137 (95.1)	3-Month double-blind treatment phase Mean change (SE)			
					Efficacy	Duloxetine 20mg	Placebo	P Value
						Duloxetine 60mg		
						Duloxetine 120mg		
					BPI average pain severity score - Overall	-1.92 (0.27)	-1.39 (0.20)	* P ≤ 0.05. ** P ≤ 0.01. *** P ≤ 0.001 vs placebo.
						-1.99 (0.20)*		
						-2.31 (0.20)***		
					Response rate (≥50 % improvement from baseline to the 3- month endpoint in the average pain severity score)	32.5 %	23.7 %	
						34.0 %		
						40.1 %**		
Response rate (≥30 % improvement from baseline to the 3- month endpoint in the average pain severity score)	46.8-%	36.0 %						
	50.7 %*							
	52.1 %**							
NNT	12							

		- history of substance abuse within the past year.	Diagnosis of MDD, n (%) = 22 (27.9) = 35 (23.3) = 34 (23.1)	Diagnosis of MDD, n (%) = 35 (24.3)		10		
						7		
			BPI average pain severity, mean (SD) = 6.8 (1.6) = 6.5 (1.4) = 6.4 (1.6)	BPI average pain severity, mean (SD) = 6.6 (1.7)	PGI-I – Overall (mean score at endpoint)	2.85 (0.17)**	3.39 (0.13)	
						3.04 (0.13)*		
			CGI-S, mean (SD) = 4.4 (0.9) = 4.3 (0.8) = 4.4 (0.8)	CGI-S, mean (SD) = 4.5 (0.9)	FIQ total score	2.89 (0.13)**	-10.05 (1.42)	
						-14.60 (1.83)*		
			FIQ total score, mean (SD) = 54.0 (11.4) = 51.7 (11.8) = 51.7 (14.1)	FIQ total score, mean (SD) = 53.0 (11.2)	MFI general fatigue	-15.41 (1.40)**	-1.88 (0.33)	
						-14.50 (1.38)*		
			Mean tender point threshold, mean (SD) = 2.1 (0.7) = 2.3 (1.0) = 2.1 (0.9)	Mean tender point threshold, mean (SD) = 2.2 (0.8)	MFI physical fatigue	-1.73 (0.42)	-0.99 (0.33)	
						-2.20 (0.32)		
					MFI mental fatigue	-2.34 (0.32)	-1.21 (0.34)	
						-1.70 (0.42)		
					MFI reduced motivation	-1.62 (0.32)	-0.32 (0.33)	
						-1.80 (0.32)		
					MFI reduced activity	-1.64 (0.44)	-0.61 (0.34)	
						-2.38 (0.34)**		
					CGI-S	-2.07 (0.33)	-0.70 (0.10)	
						-0.32 (0.43)		
						-1.41 (0.33)*		
						-1.42 (0.33)*		
						-1.82 (0.44)*		
						-1.30 (0.34)		
						-1.77 (0.33)**		
						-0.96 (0.12)		
						-1.06 (0.10)**		

			HAMD ₁₇ total score, mean (SD) = 10.6 (5.8) = 9.9 (6.1) = 9.9 (6.1)	HAMD ₁₇ total score, mean (SD) = 10.6 (5.8)		-1.10 (0.09)***		
					Mean tender-point threshold	0.51 (0.11)		
						0.52 (0.08)	0.33 (0.08)	
						0.42 (0.08)		
					SDS global functioning	-5.41 (0.86)		
						-5.69 (0.66)	-4.37 (0.68)	
						-5.02 (0.66)		
					EQ-5D	0.18 (0.03)*		
						0.18 (0.03)	0.09 (0.03)	
						0.16 (0.02)		
					SF-36 mental component summary	2.44 (1.22)		
						5.18 (0.93)**	1.78 (0.95)	
						5.28 (0.92)**		
					SF-36 physical component summary	4.87 (1.09)		
						4.64 (0.83)	3.60 (0.85)	
						4.07 (0.83)		
					HAMD ₁₇ total score in patients diagnosed with MDD at study entry	-6.0		
						-6.6	-4.8	
						-7.8*		
					Patient disposition 3-month treatment phase	Duloxetine 20mg	Placebo	p Value
						Duloxetine 60mg		
						Duloxetine 120mg		
					Completer, n (%)	50 (63.3)		
						97 (64.7)	84 (58.3)	* P ≤ 0.05.
						95 (64.6)		** P ≤ 0.01.
								*** P ≤ 0.001 vs placebo.

					Discontinued – Lack of efficacy	8 (10.4)	14 (8.9)						
						11 (7.3)							
						6 (4.1)							
					Discontinued – AE	8 (10.1)	17 (11.8)						
						22 (14.7)							
						32 (22.5)*							
					Discontinued – Lost to follow-up	3	13						
						7							
						7							
					Discontinued – Patient decision	8	10						
						9							
						5							
					Discontinued – Protocol violation	1	5						
						3							
						2							
					Discontinued – Physician decision	1	1						
						1							
						0							
					Discontinued – Entry criteria exclusion	1	0						
						0							
						0							
					6-Month double-blind treatment phase Mean change (SE)								
					Efficacy	Duloxetine 20/60mg	Placebo		P value				

						Duloxetine 60mg		
						Duloxetine 120mg		
BPI average pain severity score - Overall						-2.22 (0.28)*	-1.43 (0.21)	* P ≤ 0.05. ** P ≤ 0.01. *** P ≤ 0.001 vs placebo.
						-1.98 (0.21)*		
						-2.26 (0.21)**		
Response rate (≥50 % improvement from baseline to the 3-month endpoint in the average pain severity score)						36.4 %*	21.6 %	
						32.6 %*		
						35.9 %**		
Response rate (≥30 % improvement from baseline to the 3-month endpoint in the average pain severity score)						51.9 %*	37.4 %	
						47.2 %		
						49.3 %		
NNT						10		
						7		
						7		
PGI-I – Overall (mean score at endpoint)						2.79 (0.17)**	3.37 (0.13)	
						3.08 (0.13)		
						2.93 (0.13)*		
FIQ total score						-14.77 (1.88)	-10.42 (1.46)	
						-12.28 (1.44)		
						-13.86 (1.41)		
MFI general fatigue						-1.79 (0.44)	-1.69 (0.34)	
						-1.83 (0.34)		
						-2.12 (0.33)		
MFI physical fatigue						-2.09 (0.42)	-1.10 (0.33)	

						-1.67 (0.32)		
						-2.10 (0.32)*		
MFI mental fatigue						-2.37 (0.44)*	-1.14 (0.34)	
						-2.29 (0.34)*		
						-2.37 (0.33)**		
MFI reduced motivation						-0.64 (0.43)	-0.50 (0.34)	
						-1.04 (0.33)		
						-1.93 (0.33)***		
MFI reduced activity						-1.75 (0.45)	-0.77 (0.35)	
						-1.26 (0.35)		
						-1.93 (0.34)*		
CGI-S						-0.97 (0.13)*	-0.66 (0.10)	
						-1.07 (0.10)**		
						-1.14 (0.10)***		
Mean tender-point threshold						0.54 (0.12)	0.42 (0.09)	
						0.52 (0.09)		
						0.54 (0.09)		
SDS global functioning						-5.63 (0.86)	-4.85 (0.68)	
						-5.38 (0.66)		
						-5.23 (0.65)		
EQ-5D						0.20 (0.03)*	0.12 (0.03)	
						0.12 (0.03)		
						0.15 (0.02)		
						2.56 (1.28)	1.75 (1.00)	

					SF-36 mental component summary	3.68 (0.97)		
						4.41 (0.97)*		
					SF-36 physical component summary	4.82 (1.11)	4.01 (0.87)	
						4.94 (0.84)		
						4.43 (0.84)		
					HAMD ₁₇ total score in patients diagnosed with MDD at study entry	-5.2	-4.8	
						-6.9		
						-7.2		
					Patient disposition 6-month treatment phase	Duloxetine 20/60mg	Placebo	P value
						Duloxetine 60mg		
						Duloxetine 120mg		
					Completer, n	44 (57.0)	72 (50.0)	
						82 (54.7)		
						79 (53.7)		
					Discontinued – Lack of efficacy	0	2	
						4		
						1		
					Discontinued – AE	0	2	
						1		
						7		
					Discontinued – Lost to follow-up	1	5	
						3		
						1		
					Discontinued – Patient decision	2	2	
						3		

						5		
					Discontinued – Protocol violation	0	1	
						2		
						0		
					Discontinued – Physician decision	1	0	
						2		
						1		
Treatment-emergent adverse events during 6 months of therapy that occurred in ≥5 % of duloxetine patients and twice the rate of placebo Adverse events, n (%)P Value								
					Nausea	18 (22.8)	19 (13.2)	* P ≤ 0.05. ** P ≤ 0.01. *** P ≤ 0.001 vs placebo.
						36 (24.0)*		
						46 (31.3)***		
					Dry mouth	11 (13.9)*	7 (4.9)	
						20 (13.3)*		
						31 (21.1)***		
					Constipation	10 (12.7)*	6 (4.2)	
						15 (10.0)		
						30 (20.4)***		
					Somnolence	9 (11.4)	6 (4.2)	
						12 (8.0)		
						25 (17.0)***		
					Fatigue	9 (11.4)	8 (5.6)	

						21 (14.0)*		
						12 (8.2)		
Insomnia						6 (7.6)	8 (5.6)	
						14 (9.3)		
						21 (14.3)*		
Dizziness						5 (6.3)	8 (5.6)	
						16 (10.7)		
						17 (11.6)		
Decreased appetite						4 (5.1)	1 (0.7)	
						11 (7.3)**		
						12 (8.2)**		
Hyperhidrosis						5 (6.3)**	0 (0.0)	
						8 (5.3)**		
						11 (7.5)***		
Cough						7 (8.9)*	2 (1.4)	
						6 (4.0)		
						5 (3.4)		
Pharyngolaryngeal pain						4 (5.1)	4 (2.8)	
						2 (1.3)		
						9 (6.1)		
Tremor						1 (1.3)	0 (0.0)	
						5 (3.3)		

						15 (10.2)***		
					Myalgia	4 (5.1)	1 (0.7)	
						6 (4.0)		
						6 (4.1)		
					Rash	3 (3.8)	2 (1.4)	
						4 (2.7)		
						9 (6.1)		
					Weight increased	2 (2.5)	1 (0.7)	
						6 (4.0)		
						9 (6.1)*		
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; EQ-5D, EuroQol Questionnaire-5 dimensions; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; HAMD ₁₇ , 17-item Hamilton Depression Rating Scale; MDD, major depressive disorder; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; NNT, Number needed to treat; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; PGI-S, Patient's Global Impressions of Severity; SDS, Sheehan Disability Scale; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey								

A randomized, double-blind, placebocontrolled phase III trial of duloxetine in Japanese fibromyalgia patients								
Murakami et al 2015 Japon	ECRA multicentrique à double insu N = 42	<u>Inclusion:</u> - 20-75 years of age - ACR 1990 criteria for fibromyalgia - BPI average pain score (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - serious or medically unstable disease, - pain caused by non-fibromyalgia diseases; - poorly controlled thyroid dysfunction; - rheumatoid, inflammatory, or infectious arthritis; autoimmune disorders other than thyroid dysfunction; - psychiatric disorders other than MDD within the past year;	14 weeks Duloxetine 60mg DIE N = 195	14 weeks Placebo N = 191	Efficacy	Duloxetine Mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)	DLX-PLA difference (95 % CI) P Value
			Age, mean ±SD = 47.8 ± 12.0	Age, mean ±SD = 49.5 ± 11.7	BPI average pain score MMRM	-1.90 ± 0.23	-1.58 ± 0.23	-0.32 (-0.70, 0.06) P = 0.0988
			- Female, n (%) = 157 (82.2)	- Female, n (%) = 164 (84.1)	BPI average pain score LOCF	-1.60 ± 0.26	-1.22 ± 0.26	-0.38 (-0.74, -0.02) P = 0.0408
			Diagnosis of MDD, n (%) = 8 (4.2)	Diagnosis of MDD, n (%) = 7 (3.6)	BPI average pain score BOCF	-1.38 ± 0.25	-0.92 ± 0.25	-0.45 (-0.81, -0.10) P = 0.0132
					BPI average pain score WOCF	-1.35 ± 0.26	-0.88 ± 0.26	-0.47 (-0.84, -0.10)

		- suicidal tendencies	Duration of fibromyalgia, years, mean $\pm$ SD = 5.5 $\pm$ 5.9	Duration of fibromyalgia, years, mean $\pm$ SD = 5.7 $\pm$ 6.6				P = 0.0132
			Number of tender points, mean (SD) = 15.4 $\pm$ 2.3	Number of tender points, mean (SD) = 15.5 $\pm$ 2.3	BPI worst pain	-1.91 $\pm$ 0.26	-1.35 $\pm$ 0.26	-0.56 (-0.99, -0.12) P = 0.0126
					BPI least pain	-1.72 $\pm$ 0.22	-1.23 $\pm$ 0.22	-0.49 (-0.87, -0.12) P = 0.0092
					BPI pain right now	-1.77 $\pm$ 0.26	-1.20 $\pm$ 0.26	-0.57 (-1.00, -0.15) P = 0.0083
					Response Rate – 30 % reduction in BPI average pain	50.3 %	37.9 %	P = 0.0130
					Response Rate – 50 % reduction in BPI average pain	34.6 %	24.6 %	P = 0.0318
					Sustained response Rate	42.9 %	30.8 %	P = 0.0139
					Patient diary Average pain	-1.82 $\pm$ 0.18	-1.48 $\pm$ 0.18	-0.33 (-0.70, 0.03) P = 0.0755
					Patient diary Worst pain	-1.81 $\pm$ 0.19	-1.34 $\pm$ 0.19	-0.47 (-0.88, -0.06) P = 0.0232
					BPI interference scores General activities	-2.22 $\pm$ 0.31	-1.76 $\pm$ 0.32	-0.46 (-0.98, 0.06) P = 0.0807
					BPI interference scores Mood	-2.17 $\pm$ 0.32	-1.42 $\pm$ 0.33	-0.75 (-1.29, -0.22) P = 0.0057
					BPI interference scores Walking ability	-1.67 $\pm$ 0.29	-1.29 $\pm$ 0.30	-0.38 (-0.84, 0.09) P = 0.1114
			BPI average pain score, mean $\pm$ SD = 6.05 $\pm$ 1.29	BPI average pain score, mean $\pm$ SD 6.13 $\pm$ 1.35				
			FIQ total score, mean $\pm$ SD = 55.95 $\pm$ 16.25	FIQ total score, mean $\pm$ SD = 56.82 $\pm$ 16.14				
			BDI-II total score, mean $\pm$ SD = 15.34 $\pm$ 9.73	BDI-II total score, mean $\pm$ SD = 14.89 $\pm$ 9.62				

					BPI interference scores Normal work	-2.18 ± 0.31	-1.76 ± 0.32	-0.42 (-0.94, 0.09) P = 0.1081
					BPI interference scores Relationships with people	-1.09 ± 0.30	-0.53 ± 0.30	-0.55 (-1.04, -0.07) P = 0.0264
					BPI interference scores Sleep	-1.82 ± 0.35	-1.57 ± 0.36	-0.24 (-0.81, 0.32) P = 0.3959
					BPI interference scores Enjoyment of life	-1.90 ± 0.31	-1.24 ± 0.32	-0.66 (-1.18, -0.15) P = 0.0119
					BPI interference scores Average of all 7 items	-1.95 ± 0.27	-1.44 ± 0.27	-0.52 (-0.96, -0.07) P = 0.0222
					FIQ Physical functioning	-0.84 ± 0.25	-0.37 ± 0.26	-0.47 (-0.86, -0.09) P = 0.0160
					FIQ Feeling good	-1.59 ± 0.40	-0.79 ± 0.41	-0.80 (-1.39, -0.21) P = 0.0082
					FIQ Missing work	-0.97 ± 0.27	-0.48 ± 0.28	-0.49 (-0.93, -0.06) P = 0.0270
					FIQ Housework	-2.14 ± 0.35	-1.69 ± 0.36	-0.45 (-0.97, 0.08) P = 0.0932
					FIQ Pain	-2.37 ± 0.34	-1.76 ± 0.35	-0.62 (-1.11, -0.12) P = 0.0148

					FIQ Fatigue	-1.96 ± 0.34	-1.45 ± 0.35	-0.52 (-1.03, 0.00) P = 0.0479
					FIQ Morning tiredness	-1.80 ± 0.37	-1.68 ± 0.39	-0.13 (-0.69, 0.44) P = 0.6618
					FIQ Stiffness	-2.10 ± 0.34	-1.59 ± 0.35	-0.51 (-1.03, 0.02) P = 0.0577
					FIQ Anxiety	-1.86 ± 0.35	-1.18 ± 0.36	-0.68 (-1.20, -0.15) P = 0.0114
					FIQ Depression	-1.62 ± 0.34	-0.96 ± 0.35	-0.66 (-1.18, -0.14) P = 0.0129
					FIQ Total score	-18.41 ± 2.57	-13.05 ± 2.65	-5.35 (-9.26, -1.45) P = 0.0073
					SF-36 Physical functioning	7.40 ± 2.13	3.04 ± 2.15	4.36 (1.35, 7.37) P = 0.0046
					SF-36 Physical role limitations	8.20 ± 2.96	0.44 ± 2.98	7.76 (3.57, 11.94) P = 0.0003
					SF-36 Bodily pain	10.95 ± 2.07	5.28 ± 2.08	5.67 (2.76, 8.59) P = 0.0002
					SF-36 General health perceptions	6.55 ± 1.92	3.31 ± 1.94	3.25 (0.53, 5.96) P = 0.0192
					SF-36 Vitality	10.05 ± 2.51	3.35 ± 2.53	6.70 (3.15, 10.25) P = 0.0002

					SF-36 Social functioning	10.32 ± 3.04	3.28 ± 3.06	7.04 (2.74, 11.34) P = 0.0014
					SF-36 Emotional role limitations	5.50 ± 3.35	-3.63 ± 3.36	9.12 (4.41, 13.83) P = 0.0002
					SF-36 Mental health	5.91 ± 2.51	-2.00 ± 2.52	7.91 (4.39, 11.43) P < 0.0001
					CGI-I – mean score et the end of treatment	2.83 ± 0.15	3.27 ± 0.16	-0.44 (-0.71, -0.18) P = 0.0012
					PGI-I – mean score et the end of treatment	2.83 ± 0.16	3.32 ± 0.16	-0.49 (-0.76, -0.22) P = 0.0003
					BDI-II score	-4.09 ± 0.84	-1.19 ± 0.85	-2.90 (-4.37, -1.44) P = 0.0001
					ACR 2010 - Total	-3.88 ± 0.74	-2.24 ± 0.77	-1.64 (-2.74, -0.54) P = 0.0037
					Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P value
					Completer, n (%)	166 (84.7)	149 (75.6)	
					Discontinued – AE	14 (7.1)	15 (7.6)	
					Discontinued – Withdrew consent	5	8	
					Discontinued – Exclusion criteria	2	2	
					Discontinued – Lack of efficacy	8 (4.1)	23 (11.7)	

					Discontinued – Lost to follow-up	0	0	
					Discontinued – Other	1	0	
					Safety – n (%)	Duloxetine N = 194	Placebo N = 196	P value
					AEs	148 (76.3)	123 (62.8)	P = 0.0042
					ADRs	125 (64.4)	70 (35.7)	P < 0.0001
					Serious AEs	1 (0.5)	1 (0.5)	P = 1.000
					Serious ADRs	1 (0.5)	0 (0.0)	P = 0.4974
					Discontinuation due to AEs	14 (7.2)	15 (7.7)	P = 1.000
					Discontinuation due to ADRs	14 (7.2)	10 (5.1)	P = 0.4077
					Somnolence	51 (26.3)	21 (10.7)	P < 0.0001
					Nausea	42 (21.6)	9 (4.6)	P < 0.0001
					Constipation	29 (14.9)	8 (4.1)	P = 0.0002
					Nasopharyngitis	26 (13.4)	29 (14.8)	P = 0.7715
					Dry mouth	14 (7.2)	7 (3.6)	P = 0.1218
					Decreased appetite	13 (6.7)	1 (0.5)	P = 0.0008
					Dizziness	11 (5.7)	2 (1.0)	P = 0.0112

					Headache	9 (4.6)	6 (3.1)	P = 0.4437
					Fatigue	9 (4.6)	6 (3.1)	P = 0.4437
					Diarrhea	8 (4.1)	7 (3.6)	P = 0.7990
ACR, American College of Rheumatology; ADR, Adverse drug reaction; AE, Adverse event; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BOCF, baseline observation carried forward; BPI, Brief Pain Inventory; CGI-I, Clinical Global Impressions of Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; DLX, Duloxetine; EQ-5D, EuroQol Questionnaire-5 dimensions; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; HAMD ₁₇ , 17-item Hamilton Depression Rating Scale; LOCF, last observation carried forward; MDD, major depressive disorder; MFI, Multidimensional Fatigue Inventory; MMRM, mixed-effects model repeated measures; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; PGI-S, Patient's Global Impressions of Severity; PLA, Placebo; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey; WOCF, worst observation carried forward								

Efficacy and safety of duloxetine versus placebo in adolescents with juvenile fibromyalgia: results from a randomized controlled trial								
Upadhyaya et al 2019 États-Unis Argentine Porto-rico Inde	ECRA multicentrique à double insu N = non renseigné	<u>Inclusion:</u> - 13-17 years of age - JFM as defined by Yunus and Masi - BPI Modified Short Form score (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - frequent or severe allergic reactions to multiple medications - rheumatologic disorder or current diagnosis of juvenile idiopathic arthritis, inflammatory arthritis, or infectious arthritis, or an autoimmune disease - DSM-IV Axis I condition or DSM-IV Axis II disorder with the exception of MDD, GAD, adjustment disorder, or specific phobias which were allowed based on the investigator's judgment	13 weeks Duloxetine 60 mg DIE N = 91	13 weeks Placebo N = 93	Efficacy	Duloxetine N = 91 Mean change (SE)	Placebo N = 93 Mean change (SE)	P Value
			Age, mean (SD) = 15.74 (1.38)	Age, mean (SD) = 15.33 (1.42)	BPI-S – Average pain	–1.62 (0.247)	–0.97 (0.244)	P = 0.052
			- Female, n (%) = 73 (80.22)	- Female, n (%) = 65 (69.89)	BPI-S - Worst pain score	–1.43 (0.275)	–0.96 (0.267)	P = 0.175
			Time since diagnosis for fibromyalgia, years, mean (SD) = 0.19 (0.47)	Time since diagnosis for fibromyalgia, years, mean (SD) = 0.38 (1.24)	BPI-S – Least pain score	– 0.96 (0.247)	– 0.60 (0.242)	P = 0.255
			BPI average pain, mean (SD) = 5.68 (1.365)	BPI average pain, mean (SD) = 5.63 (1.531)	BPI-S - Pain score right now	– 1.44 (0.276)	– 1.17 (0.270)	P = 0.446
					Incidence of Treatment Response, n (%) – ≥ 30 % reduction	47 (52.22)	33 (36.26)	P = 0.032
					Incidence of Treatment Response, n (%) – ≥ 50 % reduction	36 (40.00)	22 (24.18)	P = 0.029
					BPI-I - General activity	–1.75 (0.280)	–0.99 (0.273)	P < 0.030
					BPI-I - Mood	– 1.97 (0.279)	– 1.54 (0.273)	P = 0.220

			BPI average interference score, mean (SD) = 4.68 (2.194)	BPI average interference score, mean (SD) = 4.69 (2.186)	BPI-I – Walking ability	–1.20 (0.271)	–1.21 (0.266)	P = 0.966
			PPQ average pain score, mean (SD) = 61.45 (19.832)	PPQ average pain score, mean (SD) = 57.51 (21.867)	BPI-I – Normal work	–1.41 (0.286)	–1.19 (0.281)	P = 0.545
					BPI-I – Relations with other people	– 1.83 (0.241)	– 1.07 (0.236)	P = 0.013
					BPI-I - Sleep	–1.28 (0.352)	–1.16 (0.344)	P = 0.788
			CGI-S overall, mean (SD) = 4.1 (0.9)	CGI-S overall, mean (SD) = 4.1 (0.8)	BPI-I – Enjoyment of life	– 1.83 (0.257)	–1.51 (0.251)	P = 0.320
					BPI-I – Scholl work	–1.48 (0.330)	– 1.00 (0.324)	P = 0.243
			FDI total score, mean (SD)	FDI total score, mean (SD)	BPI average interference score	– 1.60 (0.221)	– 1.21 (0.217)	P = 0.165
			Child total score = 23.45 (11.129)	Child total score = 21.93 (10.046)	PPQ - Average pain score	–11.03 (2.982)	–9.41 (2.946)	P = 0.669
			Parent total score = 22.87 (11.485)	Parent total score = 22.12 (10.710)	PPQ - Worst pain score	–14.36 (3.367)	–8.46 (3.322)	P = 0.169
			CDI total score, mean (SD) = 13.56 (7.078)	CDI total score, mean (SD) = 12.97 (7.645)	PPQ - Pain score right now	–8.99 (3.092)	–7.20 (3.065)	P = 0.647
			MASC total score, mean (SD) = 45.56 (16.818)	MASC total score, mean (SD) = 43.61 (18.797)	CGI-S- Overall	–0.88 (0.121)	–0.66 (0.118)	P = 0.146
					CGI-S- Mental Illness	–0.16 (0.089)	–0.15 (0.087)	P = 0.927
			MDD diagnosis, n (%) = 17 (18.68)	MDD diagnosis, n (%) = 15 (16.13)	FDI - Child total score	–3.97 (1.038)	–5.00 (1.021)	P = 0.431
			GAD diagnosis, n (%)	GAD diagnosis, n (%)	FDI - Parent total score	–3.25 (1.152)	–4.17 (1.139)	P = 0.529

			= 10 (10.99)	= 6 (6.45)	CDI total score	-3.28 (0.682)	-2.45 (0.674)	P = 0.335
			Attention deficit disorder diagnosis, n (%)	Attention deficit disorder diagnosis, n (%)	MASC total score	-6.21 (1.575)	-4.99 (1.558)	P = 0.540
			= 4 (4.40)	= 7 (7.53)	Patient disposition	Duloxetine	Placebo	P value
			Concurrent/ongoing Therapy for FM Symptoms, mean (SD)	Concurrent/ongoing Therapy for FM Symptoms, mean (SD)	Completer, n (%)	74	75	
			Psychotherapy	Psychotherapy	Discontinued – AE	5	1	
			= 12 (13.2)	= 7 (7.5)	Discontinued – Withdrawal by patient	3	4	
			Physical therapy	Physical therapy	Discontinued – Parent/caregiver decision	2	4	
			= 7 (7.7)	= 4 (4.3)	Discontinued – Lack of efficacy	1	3	
					Discontinued – Lost to follow-up	2	3	
					Discontinued – Protocol violation	4	3	
					Safety – n (%)	Duloxetine	Placebo	P value
					TEAEs ≥1, total	75 (82.42)	58 (62.37)	P = 0.003
					TEAEs – Mild	34 (37.36)	25 (26.88)	
					TEAEs – Moderate	33 (36.26)	29 (31.18)	

					TEAEs - Severe	8 (8.79)	4 (4.30)	
					Nausea	23 (25.27)	14 (15.05)	
					Headache	13 (14.29)	10 (10.75)	
					Vomiting	14 (15.38)	5 (5.38)	
					Decreased appetite	14 (15.38)	3 (3.23)	
					Columbia Suicidal-Severity Rating Scale Suicidal ideation or behavior	6 (6.59)	3 (3.23)	
					Non-suicidal self-injurious behavior	0	1 (1.08)	
					Serious adverse events	2 (2.2)	0	
AE, Adverse event; BPI-I, Brief Pain Inventory - Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory - Severity; CDI, Children's Depression Inventory; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; FDI, Functional Disability Inventory; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; FM, fibromyalgia; GAD, generalized anxiety disorder; JFM, Juvenile fibromyalgia; MASC, Multidimensional Anxiety for Children; MDD, major depressive disorder; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement, PGI-S: Patient Global Impression of Severity; PPQ, Pediatric Pain Questionnaire; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey; TEAE, Treatment emergent adverse events								

Traitement à court terme comparé à la prégabaline

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial								
Bidari et al 2019	ECRA sans insu n = 1	<u>Inclusion:</u> - Outpatient women 18-65 years of age	4 weeks Duloxetine 30-60 mg DIE	4 weeks Pregabalin 75-150 mg DIE	Efficacy	Duloxetine N = 35 Mean change (SE)	Pregabalin N = 31 Mean change (SE)	P Value

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Iran		- ACR 2010 criteria for FM <u>Exclusion:</u> - injection of analgesics to painful areas within the last month - comorbid medical conditions that could provoke chronic pain - concurrent neurological or psychiatric disorders except anxiety /depressive disorders; - chronic liver diseases, severe renal failure, or uncontrolled narrow-angle glaucoma - multiple major surgeries, recent traumatic injuries, or rheumatologic diseases other than FM	N = 35	N = 31	Widespread Pain Index	-4.03 (4.05)	-1.71 (4.67)	P = 0.034
			Age, mean (SD) = 41.60 (9.02)	Age, mean (SD) = 43.10 (7.78)	Beck Depression Inventory II	-5.26 (7.49)	-6.61 (10.20)	P = 0.543
			Duration of illness, months, mean (SD) = 24 (0-240)	Duration of illness, months, mean (SD) = 36 (0-240)	FIQ activity level	-5.28 (7.71)	-7.66 (6.03)	P = 0.171
			Comorbid disease/disorders, n (%) = 19 (54.29)	Comorbid disease/disorders, n (%) = 22 (70.97)	FIQ overall impact	-4.63 (6.48)	-6.45 (7.06)	P = 0.278
			Widespread Pain Index, mean (SD) = 7.71 (3.67)	Widespread Pain Index, mean (SD) = 8.03 (3.74)	FIQ intensity of symptoms	-9.76 (11.70)	-9.37 (11.10)	P = 0.891
			Beck Depression Inventory II, mean (SD) = 17.00 (9.27)	Beck Depression Inventory II, mean (SD) = 20.10 (11.43)	FIQ total	-19.66 (21.85)	-23.48 (19.19)	P = 0.456
			FIQ activity level, mean (SD) = 15.07 (6.92)	FIQ activity level, mean (SD) = 18.37 (5.44)	12-Item Short Form Survey - Physical Component Summary	17.65 (22.32)	13.10 (20.18)	P = 0.394
			P = 0.037	P = 0.037	12-Item Short Form Survey - Mental Component Summary	6.02 (21.02)	10.77 (23.96)	P = 0.402
					Safety – n (%)	Duloxetine N = 35	Pregabalin N = 31	P value
					Nausea	12 (34.29)	3 (9.68)	P = 0.014
					Vomiting	1 (2.86)	1 (3.23)	P = 0.747
					Bloating	1 (2.86)	0	P = 0.735
					Abdominal pain	1 (2.86)	1 (3.23)	P = 0.747
					Constipation	11 (31.43)	4 (12.9)	P = 0.062

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			FIQ overall impact, mean (SD) = 10.97 (6.85) FIQ intensity of symptoms, mean (SD) = 28.87 (9.10) P = 0.011 FIQ total, mean (SD) = 54.91 (20.20) P = 0.008 12-Item Short Form Survey - Physical Component Summary, mean (SD) = 36.96 (23.31) 12-Item Short Form Survey - Mental Component Summary, mean (SD)	FIQ overall impact, mean (SD) = 13.81 (4.92) FIQ intensity of symptoms, mean (SD) = 34.29 (7.54) P = 0.011 FIQ total, mean (SD) = 66.46 (13.86) P = 0.008 12-Item Short Form Survey - Physical Component Summary, mean (SD) = 34.88 (16.12) 12-Item Short Form Survey - Mental Component Summary, mean (SD)	Dry mouth	6 (17.14)	1 (3.23)	P = 0.077
					Bitter taste in the mouth	1 (2.86)	0	P = 0.735
					Blurred vision	2 (5.71)	0	P = 0.355
					Palpitation	1 (2.86)	0	P = 0.735
					Tremor	1 (2.86)	0	P = 0.735
					Headache	8 (22.86)	2 (6.45)	P = 0.063
					Dizziness	6 (17.14)	10 (32.26)	P = 0.207
					Lightheadedness	2 (5.71)	4 (12.9)	P = 0.305
					Disequilibrium	1 (2.86)	1 (3.23)	P = 0.747
					Drowsiness	7 (20.00)	10 (32.26)	P = 0.276
					Insomnia	6 (17.14)	2 (6.45)	P = 0.200
					Hot flashes	4 (11.43)	0	P = 0.080
					Decreased sexual desire	1 (2.86)	0	P = 0.735
					Decreased appetite	3 (8.57)	0	P = 0.170

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
			= 56.69 (24.33)	= 45.77 (27.21)	Generalized weakness	3 (8.57)	0	P = 0.170
					Urinary frequency	1 (2.86)	0	P = 0.735
					Patient disposition	Duloxetine	Pregabalin	P value
					Completers, n	35	31	
					Dropout, n (%)	25 (41.67)	8 (20.51)	P = 0.024
ACR, American College of Rheumatology; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; FM, Fibromyalgia								

Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial								
Gilron et al 2016 Canada	ECRA à double insu et à devis croisé (4 treatment periods of 6 weeks) N = 1	<u>Inclusion:</u> -18-70 years of age - ACR 1990 criteria for fibromyalgia - Daily pain score (0– 10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - painful condition, including inflammatory rheumatic disease - major organ system disease, - severe mood and/or active suicidal ideation. - history of significant abuse of illicit drugs, prescription drugs, or	N = 41 Age, median (range) = 56 (20-71) - Female, n (%) = 36 (88) - Male, n (%) = 5 (12) Concomitant medications, n (%)	Efficacy	Duloxetine	Pregabalin	Placebo	P value
				Average pain at MTD (Mean ±SEM)	4.1±0.3*	5.0±0.3	5.1±0.3	*P < 0.001 vs placebo *P = 0.003 vs pregabalin
				% reporting ≥ moderate global pain relief at MTD	41.7 %*	38.5 %	18.4 %	* p = 0.04 vs placebo
				Worst pain at MTD	4.8±0.3*	5.9±0.3	6.0±0.3	*P < 0.0001 vs placebo *P = 0.0002 vs pregabalin
				Nocturnal pain at MTD	3.8±0.3*	4.2±0.4	4.4±0.3	* p = 0.03 vs placebo
				Fibromyalgia Impact Questionnaire	36.0±2.4†	37.4±2.3†	42.9±2.3	† P < 0.05 compared to placebo

		alcohol and/or taking more than 200 mg oral morphine equivalents/day - uncontrolled hypertension, diabetes, HIV, narrow-angle glaucoma, or malignancies	Acetaminophen= 10 (24)	Total score (±SEM)				‡ P < 0.05 compared with duloxetine § P < 0.05 compared with pregabalin
			NSAIDs = 11 (27)	SF-36 domains Physical functioning (±SEM)	61.4±3.2†	57.1±3.1	52.9±3.1	
			Codeine = 1 (2)	SF-36 domains Role-physical (±SEM)	24.6±5.7	23.5±5.6	17.1±5.6	
			Baclofen = 2 (5)	SF-36 domains Bodily pain (±SEM)	49.3±2.6†	45.4±2.6†	38.7±2.6	
			Methocarbamol = 2 (5)	SF-36 domains General health (±SEM)	52.6±4.9	51.9±4.9	53.5±4.9	
			Glucosamine = 1 (2)	SF-36 domains Vitality (±SEM)	30.0±3.0	36.0±3.0†	25.6±3.0	
			Baseline pain intensity, mean (SD)	SF-36 domains Social functioning (±SEM)	71.8±3.8†	72.4±3.8†	60.5±3.8	
			= 5.7 (1.3)	SF-36 domains Role-emotional (±SEM)	69.3±6.7	65.8±6.4	62.8±6.5	
			BDI-II baseline score, mean (SD)	SF-36 domains Mental health (±SEM)	75.8±2.8†	76.1±2.8†	70.3±2.8	
			= 14.8 (10.1)	SF-36 Total score (±SEM)	56.0±2.4†	55.7±2.3†	50.2±2.3	
			Fibromyalgia Impact Questionnaire, Total score (±SEM)	Medical Outcomes Study Sleep Scale Sleep problem index 1 (±SEM)	46.1±2.9§	35.2±2.9†	48.9±2.9	
			= 45.2 ±1.9	Medical Outcomes Study Sleep Scale Sleep problem index 2 (±SEM)	47.8±3.0§	35.7±2.9†	49.3±3.0	
			SF-36 Total score (±SEM)	BDI-II score (±SEM)	10.7±1.1	9.9±1.1†	11.9±1.1	
			= 50.6 ±2.0	Beck Anxiety Inventory score (±SEM)	9.5±1.5	10.4±1.5	10.0±1.4	
			BPI - Pain on average (±SEM)	BPI Worst pain in past 24 h (±SEM)	5.1±0.3†§	6.1±0.3	6.2±0.3	
			= 5.5 ±0.2					
			Pain interference with					

			General activity ($\pm$ SEM) = 4.9 ± 0.4 SF-MPQ - Total score ($\pm$ SEM) = 20.5 ± 1.2	BPI Least pain in past 24 h ($\pm$ SEM)	$3.2 \pm 0.3 \uparrow \$$	4.1 ± 0.3	4.3 ± 0.3	
				BPI Pain on average ($\pm$ SEM)	$4.3 \pm 0.3 \uparrow \$$	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.3	
				BPI Pain right now ($\pm$ SEM)	$4.1 \pm 0.3 \uparrow \$$	5.2 ± 0.3	5.2 ± 0.3	
				Pain interference with General activity ($\pm$ SEM)	$3.3 \pm 0.4 \uparrow$	4.1 ± 0.4	4.5 ± 0.4	
				Pain interference with Mood ($\pm$ SEM)	$2.6 \pm 0.4 \uparrow \$$	3.6 ± 0.4	4.2 ± 0.4	
				Pain interference with Walking ($\pm$ SEM)	$2.6 \pm 0.4 \uparrow \$$	3.7 ± 0.4	3.7 ± 0.4	
				Pain interference with Normal work ($\pm$ SEM))	$3.0 \pm 0.4 \uparrow \$$	3.9 ± 0.4	4.5 ± 0.4	
				Pain interference with Social relations ($\pm$ SEM)	$2.1 \pm 0.4 \uparrow \$$	2.9 ± 0.4	3.4 ± 0.4	
				Pain interference with Sleep ($\pm$ SEM)	4.9 ± 0.5	$3.3 \pm 0.5 \uparrow \uparrow$	5.1 ± 0.5	
				Pain interference with Enjoyment of life ($\pm$ SEM)	$3.2 \pm 0.5 \uparrow$	3.9 ± 0.4	4.7 ± 0.4	
				SF-MPQ Sensory score ($\pm$ SEM)	$9.7 \pm 1.1 \uparrow$	$10.8 \pm 1.1 \uparrow$	12.8 ± 1.1	
				SF-MPQ Affective score ($\pm$ SEM)	$2.3 \pm 0.3 \uparrow$	$2.6 \pm 0.3 \uparrow$	3.3 ± 0.3	
				SF-MPQ Total score ($\pm$ SEM)	$12.0 \pm 1.3 \uparrow$	$13.5 \pm 1.3 \uparrow$	16.1 ± 1.4	
				SF-MPQ VAS (0-10) ($\pm$ SEM)	$3.9 \pm 0.4 \uparrow \$$	4.8 ± 0.3	5.4 ± 0.4	
				SF-MPQ PPI (0-5) ($\pm$ SEM)	$1.8 \pm 0.1 \uparrow$	2.0 ± 0.1	2.2 ± 0.1	

				Treatment-emergent AEs at MTD (% of patients)	Duloxetine	Pregabalin	Placebo	P value
				Fatigue	23.7	39.5	28.9	* P < 0.05 compared with placebo
				Drowsiness	5.3	21.1	5.3	
				Dry mouth	10.5	13.2	2.6	
				Constipation	2.6	5.3	2.6	
				Insomnia	26.3	7.9*	34.2	
				Headache	13.2	15.8	13.2	
				Dizziness	0.0	13.2	2.6	
				Blurry vision	0.0	10.5	0.0	
				Increased appetite	0.0	5.3	0.0	
				Tremor	0.0	2.6	0.0	
				Weight gain	0.0	5.3	2.6	
				Cognitive dysfunction	2.6	13.2	0.0	
				Altered taste	2.6	0.0	0.0	
				Sexual dysfunction	10.5	5.3	0.0	
				Diaphoresis	5.3	0.0	2.6	
				Urinary retention	5.3	0.0	0.0	
				Weakness	0.0	10.5	0.0	
				Ataxia	0.0	10.5	2.6	
				Abdominal bloating	0.0	10.5	0.0	

				Depression	2.6	5.3	10.5	
				Nausea	2.6	2.6	13.2	
				Diarrhea	0.0	0.0	7.9	
				Flat affect	2.6	0.0	7.9	
				Anxiety	0.0	0.0	5.3	
				Itch	0.0	0.0	5.3	
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI-II, Beck Depression Inventory-II; BPI, Brief Pain Inventory; FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire; HIV, Human immunodeficiency virus; MTD, Maximal Tolerated Dose; NSAID, Nonsteroidal anti-inflammatory drug; SF-36, 36-item Short-Form Health Survey; SF-MPQ, Short-Form Health McGill Pain Questionnaire								

Tableau E-5 Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une arthrose du genou

Traitement à court terme comparé à un placebo

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial								
Chappell et al 2009 Auteurs américains mais pays non renseigné(s)	ECRA multicentrique à double insu N= non renseigné	<u>Inclusion:</u> - ≥40 years of age - ACR clinical and radiographic criteria for the diagnosis of knee OA - knee with pain for ≥14 days of each month for 3 months - 24-h average pain score (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - body mass index >40 kg/m ² ; - confounding painful condition that would interfere with assessment of the index joint; - diagnosis of inflammatory arthritis or an autoimmune disorder; or invasive therapies to the knee in the past 3 months, knee arthroscopy of the index knee within the past year, or joint replacement of the index knee at anytime. - psychiatric disorders, including MDD - history of substance abuse or dependence, positive urine drug	13 weeks Duloxetine 60–120 mg/day N= 111 Age, mean (SD) = 62.1 (9.6) Gender, n (%) - Female = 70 (63.1) Duration of OA since diagnosis, mean (SD), years = 6.9 (8.4) Duration of OA pain since onset, mean (SD), years = 9.0 (8.7) - BPI average pain score, mean (SD) = 6.2 (1.6)	13 weeks Placebo N= 120 Age, mean (SD) = 62.5 (9.3) Gender, n (%) - Female = 81 (67.5) Duration of OA since diagnosis, mean (SD), years = 7.1 (7.2) Duration of OA pain since onset, mean (SD), years = 9.3 (8.3) - BPI average pain score, mean (SD) = 6.2 (1.5)	Efficacy	Duloxetine 60–120 mg/day	Placebo	-
					Weekly 24-h average pain score response rates – 30 % reduction in score from baseline to endpoint	59.3 %	44.5 %	P = 0.033
					Weekly 24-h average pain score response rates - 50 % reduction in score from baseline to endpoint	47.2 %	29.4 %	P = 0.006
					Secondary and health outcomes measures	Duloxetine 60–120 mg/day Mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)	-
					BPI-S - Average pain	-2.82 (0.21)	-1.85 (0.21)	P < 0.001
					BPI-S - Worst pain	-3.29 (0.23)	-2.23 (0.22)	P < 0.001
					BPI-S - Least pain	-2.40 (0.20)	-1.64 (0.19)	P = 0.004
					BPI-S – Pain right now	-3.17 (0.23)	-2.26 (0.22)	P = 0.003

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		screen for any substance of abuse, existence of any serious medical or psychiatric condition	- 24-hr average pain severity, mean (SD) = 6.1 (1.3) - PGI-S, mean (SD) = 2.2 (1.5) - CGI-S, mean (SD) = 2.7 (1.5) - NSAID use – yes, n (%) = 58 (52.3)	- 24-hr average pain severity, mean (SD) = 6.2 (1.3) - PGI-S, mean (SD) = 2.4 (1.6) - CGI-S, mean (SD) = 2.6 (1.5) - NSAID use – yes, n (%) = 59 (49.2)	BPI-I - General activity	-2.72 (0.23)	-2.01 (0.22)	P = 0.019
					BPI-I - Mood	-2.04 (0.22)	-1.64 (0.21)	P = 0.164
					BPI-I – Walking ability	-3.02 (0.24)	-2.39 (0.23)	P = 0.049
					BPI-I – Normal work	-2.75 (0.23)	-2.24 (0.22)	P = 0.093
					BPI-I – Relationship with people	-1.53 (0.20)	-1.25 (0.20)	P = 0.287
					BPI-I - Sleep	-2.22 (0.23)	-1.58 (0.22)	P = 0.033
					BPI-I – Enjoyment of life	-2.30 (0.24)	-1.52 (0.23)	P = 0.015
					BPI-I – Average interference	-2.37 (0.19)	-1.80 (0.18)	P = 0.029
					WOMAC pain subscale	-4.64 (0.35)	-3.24 (0.35)	P = 0.003
					WOMAC stiffness subscale	-1.99 (0.17)	-1.34 (0.16)	P = 0.004

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Weekly 24-h worst pain	-2.85 (0.22)	-2.02 (0.21)	P = 0.005
					CGI-S	-0.65 (0.08)	-0.29 (0.08)	P = 0.001
					SF-36 - Bodily pain	2.04 (0.19)	1.33 (0.19)	P = 0.006
					SF-36 - General health	1.23 (0.31)	1.05 (0.30)	P = 0.656
					SF-36 - Mental health	1.45 (0.32)	0.33 (0.31)	P = 0.010
					SF-36 - Physical functioning	2.92 (0.39)	1.99 (0.38)	P = 0.072
					SF-36 - Role emotional	0.21 (0.11)	0.05 (0.11)	P = 0.270
					SF-36 - Role physical	1.13 (0.15)	0.83 (0.15)	P = 0.137
					SF-36 - Social functioning	0.56 (0.14)	0.38 (0.14)	P = 0.346
					SF-36 - Vitality	1.31 (0.31)	0.35 (0.30)	P = 0.020

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					EQ-5D (US index)	0.14 (0.01)	0.08 (0.01)	P < 0.001
					EQ-5D (UK index)	0.21 (0.02)	0.11 (0.02)	P < 0.001
					Patients disposition	Duloxetine 60–120 mg/day N = 111 n (%)	Placebo N = 120 n (%)	-
					Completers	77 (69.4)	96 (80.0)	P = 0.070
					Discontinuation for any reason	34 (30.6)	24 (20.0)	P = 0.070
					Discontinuation - Adverse event	15 (13.5)	7 (5.8)	P = 0.071
					Discontinuation - Subject decision	8 (7.2)	9 (7.5)	P = 1.00
					Discontinuation - Lack of efficacy	2 (1.8)	3 (2.5)	P = 1.00
					Discontinuation - Physician decision	3 (2.7)	2 (1.7)	P = 0.673
					Discontinuation - Lost to follow-up	4 (3.6)	0 (0.0)	P = 0.052
					Discontinuation - Protocol violation	2 (1.8)	1 (0.8)	P = 0.609
					Discontinuation - Entry criteria not met	0 (0.0)	1 (0.8)	P = 1.00

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Discontinuation - Sponsor decision	0 (0.0)	1 (0.8)	P = 1.00
					TEAE in n≥3% of duloxetine patients and twice the rate of the placebo-treated patients	Duloxetine 60–120 mg/day N = 111	Placebo N = 120	-
					Any TEAE	49.5 %	40.8 %	P = 0.189
					Nausea	6.3 %	1.7 %	P = 0.092
					Fatigue	6.3 %	0.8 %	P = 0.030
					Somnolence	4.5 %	0.8 %	P = 0.108
					Dizziness	3.6 %	1.7%	P = 0.431
					Hypertension	3.6 %	0.8 %	P = 0.198
					Constipation	3.6 %	0.0 %	P = 0.052
					Libido decreased	3.6 %	0.0 %	P = 0.052
ACR, American College of Rheumatology; BPI-I, Brief Pain Inventory-Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory-Severity; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; EQ-5D, EuroQoL: 5 Dimensions questionnaire; MDD, Major Depressive Disorder; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs; OA, osteoarthritis; PGI-S, Patient Global Impressions of Severity; SF-36, 36-item Short-Form Health Status Survey; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities scale								

A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study of the Efficacy and Safety of Duloxetine for the Treatment of Chronic Pain Due to Osteoarthritis of the Knee								
Chappell et al 2011 Canada Grèce Russie Suède États-Unis	ECRA multicentrique à double insu N= 21	<u>Inclusion:</u> - ≥40 years of age - ACR clinical and radiographic criteria for the diagnosis of knee OA - knee with pain for ≥14 days of each month for 3 months - 24-h average pain score (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - body mass index > 40 kg/m ² ; - diagnosis of inflammatory arthritis or an autoimmune disorder; - invasive therapies to the index knee during the past 3 months or joint replacement of the index knee at anytime; prior synovial fluid analysis indicative of a diagnosis other than osteoarthritis; - presence of psychiatric disorders, including MDD; - history of substance abuse or dependence; presence of serious medical condition	13 weeks Duloxetine 60–120 mg/day N= 128	13 weeks Placebo N= 128	Secondary and health outcomes measures	Duloxetine 60–120 mg/day N = 128 Mean change (SE)	Placebo N = 128 Mean change (SE)	-
			Age, mean (SD) = 63.2 (8.8)	Age, mean (SD) = 61.9 (9.2)	BPI-S – Average pain	-2.51 (0.20)***	-1.72 (0.18)	* P ≤ 0.05; ** P ≤ 0.01; *** P ≤ 0.001 duloxetine vs. placebo
			Gender, n (%) - Female = 89 (69.5)	Gender, n (%) - Female = 107 (83.6)	BPI-S – Worst pain	-2.77 (0.23)**	-1.95 (0.22)	
			 P = 0,012 vs placebo	 P = 0,012 vs duloxetine	BPI-S – Least pain	-1.89 (0.21)*	-1.28 (0.20)	
			Duration of OA since diagnosis, years, mean (SD) = 6.2 (5.9)	Duration of OA since diagnosis, years, mean (SD) = 5.6 (6.2)	BPI-S – Pain right now	-2.50 (0.21)**	-1.81 (0.20)	
			Duration of OA since onset, years, mean (SD) = 8.1 (7.6)	Duration of OA since onset, years, mean (SD) = 6.7 (6.6)	BPI-I – General activity	-2.16 (0.21)*	-1.66 (0.20)	
			- BPI average pain score, mean (SD) = 6.1 (1.4)	- BPI average pain score, mean (SD) = 6.1 (1.3)	BPI-I – Normal work	-2.16 (0.22)***	-1.31 (0.21)	
			- Weekly 24-hr average pain severity, mean (SD)	- Weekly 24-hr average pain severity, mean (SD)	BPI average pain, % response - ≥30%	65.3%***	44.1%	
					BPI average pain, % response - ≥50%	43.8%	32.3%	
					Weekly mean 24-hour pain-severity ratings - Average	-2.32 (0.18)**	-1.73 (0.17)	

			= 6.0 (1.2)	= 6.1 (1.3)	Weekly mean 24-hour pain-severity ratings - Worst	-2.45 (0.19)*	-1.98 (0.19)	
			- CGI-S, mean (SD) = 3.3 (1.2)	- CGI-S, mean (SD) = 3.3 (1.3)	Weekly mean 24-hour average pain - ≥30 % response	62.1 %**	45.2 %	
			- NSAID use – yes, n (%) = 47 (36.7)	- NSAID use – yes, n (%) = 53 (41.4)	Weekly mean 24-hour average pain - ≥50 % response	37.9 %**	22.2 %	
					CGI-S	-0.70 (0.10)**	-0.40 (0.09)	
					WOMAC - Total	-17.51 (1.54)*	-13.74 (1.47)	
					WOMAC – Physical functioning	-12.69 (1.15)*	-9.43 (1.08)	
					SF-36 - Physical component summary	7.82 (0.85)***	4.41 (0.81)	
					SF-36 – Bodily pain	1.64 (0.17)**	1.04 (0.17)	
					SF-36 - Physical functioning	3.30 (0.41)*	2.16 (0.38)	
					SF-36 – Role-Physical	1.13 (0.16)**	0.59 (0.15)	
					Patients disposition	Duloxetine 60–120 mg/day N = 128 n (%)	Placebo N = 128 n (%)	-

					Completers	93 (72.7)**	111 (86.7)	** P ≤ 0.01; duloxetine vs. placebo
					Discontinuation - AE	24 (18.8)**	7 (5.5)	
					Discontinuation – Lack of efficacy	1 (0.8)	5 (3.9)	
					Discontinuation - Other	10 (7.8)	5 (3.9)	
					TEAE significantly more observed in duloxetine-treated patients: nausea (p=0.018), constipation (p=0.034), hyperhidrosis (p=0.014).			
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BPI-I, Brief Pain Inventory-Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory-Severity; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity; MDD, Major Depressive Disorder; NSAID, nonsteroidal antiinflammatory drugs; OA, osteoarthritis; PGI-S, Patient Global Impressions of Severity; SF-36, 36-item Short-Form Health Status Survey; TEAE, Treatment emergent adverse event; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities scale								

Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial								
Frakes et al 2011 États-Unis Porto Rico	ECRA multicentrique à double insu N=42	<u>Inclusion:</u> - >40 years of age - ACR clinical and radiographic criteria for the diagnosis of knee OA - knee with pain for ≥14 days of each month for 3 months - use of oral NSAIDs for treatment of knee pain on most days during that time period <u>Exclusion:</u> - history of gout; pseudogout; inflammatory arthritis; end-stage, bone-on-bone OA; or knee surgery or intra-articular injection in the last 6 months.	10 weeks	10 weeks	Primary outcome	Duloxetine 60–120 mg/day Mean (SE)	Placebo Mean (SE)	-
			Duloxetine 60–120 mg/day	Placebo	changes in the weekly mean of the average pain severity at week 8- MMRM	-2.46 (0.11)	-1.55 (0.11)	P < 0.001
			N= 264	N= 260	changes in the weekly mean of the average pain severity at week 8- LOCF	-2.25	-1.42	P < 0.001
			Age, mean (SD) = 61.6 (9.2)	Age, mean (SD) = 60.3 (9.2)	changes in the weekly mean of the average pain severity at week 8- BOCF	-1.69	-1.11	P < 0.001
			Gender, n (%)	Gender, n (%)	Response outcome LOCF analysis	Duloxetine 60–120 mg/day	Placebo	P value NNT (CI)
			- Female = 152 (57.6)	- Female = 147 (56.5)	Moderate - ≥30 % pain improvement	53.7 %	33.7 %	P < 0.001 6 (4, 9)
			Duration of OA pain, years, mean (SD) = 9.8 (8.9)	Duration of OA pain, years, mean (SD) = 9.2 (8.9)	Substantial - ≥50 % pain improvement	35.5 %	16.1 %	P < 0.001 6 (4, 9)
					PGI-I < 4 (at least better)	78.6 %	67.2 %	P = 0.004 9 (6, 27)

		- another chronic painful condition - body mass index >40 kg/m2	- Weekly average pain severity score, mean (SD) = 6.27 (1.41) - WOMAC physical function score, mean (SD) = 37.4 (10.1) - NSAID distribution (n,%) mean dose (mg/day, SD) Ibuprofen = 126 (47.7) = 884 (579) Naproxen = 87 (33.0) = 661 (327) Meloxicam = 17 (6.4) = 14.5 (1.9) Celecoxib = 15 (5.7) = 190 (29) Diclofenac = 9 (3.4) = 128 (34) Other = 17 (6.4) = -	- Weekly average pain severity score, mean (SD) = 6.36 (1.41) - WOMAC physical function score, mean (SD) = 37.5 (9.4) - NSAID distribution (n,%) mean dose (mg/day, SD) Ibuprofen = 113 (43.5) = 1009 (627) Naproxen = 92 (35.4) = 647 (333) Meloxicam = 16 (6.2) = 17.3 (12.5) Celecoxib = 11 (4.2) = 209 (70) Diclofenac = 12 (4.6) = 110 (44) Other = 25 (9.6) = -	PGI-I < 3 (at least much better)	53.3 %	32.0 %	P < 0.001 5 (4, 8)
					OMERACT/OARSI Response Index	69.6 %	48.3 %	P < 0.001 5 (4, 8)
					Response outcome BOCF analysis	Duloxetine 60–120 mg/day	Placebo	P value NNT (CI)
					Moderate - ≥30% pain improvement	42.0 %	29.2 %	P = 0.003 8 (5, 21)
					Substantial - ≥50% pain improvement	27.7 %	13.5 %	P < 0.001 8 (5, 14)
					PGI-I < 4 (at least better)	59.8 %	54.2 %	P = 0.22 -
					PGI-I < 3 (at least much better)	40.9 %	26.9 %	P < 0.001 8 (6, 17)
					OMERACT/OARSI Response Index	NA	NA	NA
					Secondary outcomes measures	Duloxetine 60–120 mg/day Mean (SE)	Placebo Mean (SE)	-
					Diary-based pain scores – worst pain	-2.61 (0.13)	-1.58 (0.13)	P < 0.001
					Diary-based pain scores – night pain	-2.26 (0.11)	-1.46 (0.11)	
					WOMAC scores Total	-21.34 (1.09)	-14.38 (1.11)	
					WOMAC scores Physical function	-21.10 (1.13)	-13.81 (1.13)	
					WOMAC scores Pain	-22.05 (1.10)	-15.60 (1.15)	
					WOMAC scores Stiffness	-22.63 (1.38)	-16.38 (1.38)	
					BPI–Pain Average pain	-2.56 (0.14)	-1.54 (0.17)	
					BPI–Pain Least pain	-1.95 (0.13)	-1.25 (0.13)	
					BPI–Pain Worst pain	-2.71 (0.16)	-1.61 (0.16)	
					BPI–Pain Pain right now	-2.51 (0.15)	-1.80 (0.15)	
					BPI–Interference General activity	-2.60 (0.16)	-1.56 (0.17)	
					BPI–Interference Mood	-2.43 (0.15)	-1.56 (0.15)	
					BPI–Interference Walking ability	-2.67 (0.17)	-1.73 (0.16)	
					BPI–Interference Normal work	-2.68 (0.16)	-1.61 (0.16)	
					BPI–Interference	-1.85 (0.13)	-1.01 (0.14)	

					Relation with others			
					BPI–Interference Sleep	-2.52 (0.14)	-1.68 (0.14)	
					BPI–Interference Enjoyment of life	-2.58 (0.15)	-1.55 (0.16)	
					PGI-I	2.44 (0.08)	2.94 (0.08)	
					Patients disposition	Duloxetine 60–120 mg/day N = 265 n (%)	Placebo N = 260 n (%)	-
					Completers	189 (71.6)	199 (76.5)	
					Discontinuation - AE	40 (15.2)	23 (8.8)	P = 0.03
					Discontinuation – Subject decision	10 (3.8)	10 (3.9)	
					Discontinuation – Protocol violation	8 (3.0)	5 (1.9)	
					Discontinuation – Sponsor decision	7 (2.7)	6 (2.3)	
					Discontinuation – Entry criteria not met	4 (1.5)	1 (0.4)	
					Discontinuation – Lost to follow-up	3 (1.1)	5 (1.9)	
					Discontinuation – Lack of efficacy	2 (0.8)	8 (3.1)	
					Discontinuation – Physician decision	1 (0.4)	3 (1.2)	
					TEAEs	167 (63.3)	130 (50.0)	P = 0.003
					TEAEs experienced by >5 % of patients in duloxetine group and occurring at twice the rate seen in the placebo group			
					Nausea**; Dry mouth*; Constipation*; Dizziness; Fatigue*; Decreased appetite**			* P < 0.01 ** P < 0.001
ACR, American College of Rheumatology; BOCF , baselineobservation-carried-forward ; BPI, Brief Pain Inventory; LOCF, last-observation-carried-forward; MMRM , mixed-model repeated measure; NNT, number-needed-to- treat; OA, osteoarthritis; OARSI, OsteoArthritis Research Society International; OMERACT, Outcome Measures in Rheumatology; PGI-I ,Patient Global Impression of Improvement; TEAE, Treatment emergent adverse event; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis; WOMAC physical function score have been normalized to a 0–100 scale. NNTs are not provided when p values are ≤0.05								

A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis								
Uchio et al 2018 Japon	ECRA multicentrique à double insu N=47	<u>Inclusion:</u> - 40-80 years of age - satisfy ACR clinical and radiographic criteria for the diagnosis of idiopathic knee OA - knee with pain for ≥14 days of each month for 3 months - BPI-S (0-10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - inflammatory arthritis or autoimmune diseases; - invasive treatment in either knee within 1 month before Visit 1; - arthroscopic surgery of the affected joint within 1 year before Visit 1 or a history of joint replacement or osteotomy; - end-stage OA or patients scheduled to undergo surgery of the affected joint during the study; - MDD - suicidal tendencies according to the C-SSRS	14 weeks Duloxetine 60 mg/day N= 177	14 weeks Placebo N= 176	Primary and secondary efficacy outcome	Duloxetine 60 mg/day N = 177 Mean change (95 % CI)	Placebo N = 176 Mean change (95 % CI)	Adjusted mean Difference / risk ratio for duloxetine vs. placebo P value
			Age, mean (SD) = 65.5 (8.0)	Age, mean (SD) = 66.4 (8.4)	BPI-S average pain (primary endpoint)	-2.57 (-2.81 to -2.33)	-1.80 (-2.05 to -1.56)	-0.77 (-1.11 to -0.43) P < 0.0001
			Gender, n (%) - Female = 142 (80.2) - Male = 35 (19.8)	Gender, n (%) - Female = 132 (75.0) - Male = 44 (25.0)	BPI-S 30 % reduction average pain	70.1 % [62.7 % to 76.7 %]	50.0 % [42.4 % to 57.6 %]	1.40 (1.17 to 1.67) P = 0.0001
			Duration of OA, years, mean (SD) = 4.0 (4.2)	Duration of OA, years, mean (SD) = 4.5 (4.3)	BPI-S 50 % reduction average pain	64.4 % [56.9 % to 71.4 %]	39.2 % [31.9 % to 46.8 %]	1.64 (1.33 to 2.03) P < 0.0001
			- BPI-S average pain, mean (SD) = 5.0 (1.0)	- BPI-S average pain, mean (SD) = 5.1 (1.0)	BPI-S Sustained reduction average pain	63.3 % [55.7 % to 70.4 %]	43.8 % [36.3 % to 51.4 %]	1.45 (1.18 to 1.77) P = 0.0002
			- NSAID use ≥14 days/month for 3 months prior to study entry, n (%) = 98 (55.4)	- NSAID use ≥14 days/month for 3 months prior to study entry, n (%) = 100 (56.8)	BPI-S Worst pain	-2.92 (-3.21 to -2.63)	-2.13 (-2.42 to -1.84)	-0.79 (-1.20 to -0.38) P = 0.0002
			- Prior drug therapy, n (%) = 158 (89.3)	- Prior drug therapy, n (%) = 167 (94.6)	BPI-S Least pain	-1.61 (-1.83 to -1.40)	-1.05 (-1.27 to -0.83)	-0.56 (-0.87 to -0.26) P = 0.0003
					BPI-S Pain right now	-2.29 (-2.55 to -2.04)	-1.52 (-1.78 to -1.26)	-0.77 (-1.14 to -0.41) P < 0.0001
					Weekly 24-hour BPI-S (patient diaries) - 24-hour average pain score	-2.45 (-2.68 to -2.22)	-1.79 (-2.02 to -1.57)	-0.66 (-0.98 to -0.33) P < 0.0001
					Weekly 24-hour BPI-S (patient diaries) -	72.3% [65.1% to 78.8%]	52.8% [45.2% to 60.4%]	1.37 (1.16 to 1.62)

					30 % reduction			P = 0.0002
					Weekly 24-hour BPI-S (patient diaries) - 50 % reduction	55.4 % [47.7 % to 62.8 %]	38.6 % [31.4 % to 46.3 %]	1.43 (1.14 to 1.80) P = 0.0020
					Weekly 24-hour BPI-S (patient diaries) - Sustained reduction	71.2 % [63.9 % to 77.7 %]	50.0 % [42.4 % to 57.6 %]	1.42 (1.20 to 1.70) P < 0.0001
					Weekly 24-hour BPI-S (patient diaries) - 24-hour worst pain score	-2.73 (-3.00 to -2.46)	-1.97 (-2.23 to -1.70)	-0.76 (-1.14 to -0.39) P < 0.0001
					BPI-I General activity	-2.42 (-2.68 to -2.15)	-1.52 (-1.79 to -1.25)	-0.89 (-1.27 to -0.52) P < 0.0001
					BPI-I Mood	-1.95 (-2.19 to -1.70)	-1.43 (-1.67 to -1.18)	-0.52 (-0.86 to -0.17) P = 0.0036
					BPI-I Walking ability	-2.58 (-2.85 to -2.31)	-1.74 (-2.01 to -1.47)	-0.84 (-1.23 to -0.46) P < 0.0001
					BPI-I Normal work	-2.48 (-2.75 to -2.22)	-1.67 (-1.94 to -1.41)	-0.81 (-1.18 to -0.44) P < 0.0001
					BPI-I Relations with people	-1.23 (-1.44 to -1.01)	-0.81 (-1.03 to -0.60)	-0.41 (-0.72 to -0.11) P = 0.0070
					BPI-I Sleep	-1.65 (-1.87 to -1.43)	-1.19 (-1.41 to -0.97)	-0.46 (-0.78 to -0.15) P = 0.0039
					BPI-I Enjoyment of life	-1.78 (-2.01 to -1.55)	-1.16 (-1.39 to -0.93)	-0.62 (-0.94 to -0.30)

								P = 0.0002
					BPI-I Average of 7 questions	-2.01 (-2.22 to -1.79)	-1.34 (-1.56 to -1.12)	-0.67 (-0.97 to -0.36) P < 0.0001
					CGI-S	-1.71 (-1.85 to -1.56)	-1.22 (-1.36 to -1.08)	-0.49 (-0.69 to -0.28) P < 0.0001
					PGI-I	2.23 (2.06 to 2.40)	2.84 (2.67 to 3.02)	-0.61 (-0.86 to -0.37) P < 0.0001
					EQ-5D	0.12 (0.10 to 0.14)	0.07 (0.05 to 0.09)	0.05 (0.02 to 0.08) P = 0.0006
					SF-36 Physical functioning	12.62 (10.12 to 15.12)	6.23 (3.72 to 8.73)	6.39 (2.85 to 9.94) P = 0.0004
					SF-36 Physical role limitations	11.44 (8.90, 13.98)	3.66 (1.11 to 6.21)	7.78 (4.18 to 11.39) P < 0.0001
					SF-36 Bodily pain	16.32 (13.93 to 18.72)	9.63 (7.24, 12.03)	6.69 (3.30 to 10.08) P = 0.0001
					SF-36 General health perceptions	5.58 (3.75 to 7.42)	1.82 (-0.03 to 3.66)	3.77 (1.16 to 6.37) P = 0.0047
					SF-36 Vitality	3.99 (1.96 to 6.03)	3.16 (1.12 to 5.20)	0.83 (-2.05 to 3.72) P = 0.5698
					SF-36 Social functioning	5.66 (3.41 to 7.92)	2.54 (0.28 to 4.80)	3.12 (-0.07 to 6.31) P = 0.0550
					SF-36 Emotional role limitations	6.32 (3.82 to 8.82)	0.70 (-1.81 to 3.21)	5.62 (2.06 to 9.17) P = 0.0020
					SF-36	3.02	1.48	1.55

					Mental health	(1.08 to 4.97)	(-0.47 to 3.43)	(-1.21 to 4.30)
								P = 0.2697
					OMERACT-OARSI response rate	83.6 % [77.3 % to 88.7 %]	61.9 % [54.3 % to 69.1 %]	1.35 (1.18 to 1.54) P < 0.0001
					WOMAC total score	-17.41 (0.91)	-10.45 (0.91)	P < 0.0001
					WOMAC pain score	-3.99 (0.21)	-2.43 (0.21)	P < 0.0001
					WOMAC stiffness score	-1.66 (0.09)	-0.98 (0.09)	P < 0.0001
					WOMAC physical function score	-11.77 (0.67)	-7.07 (0.66)	P < 0.0001
					Patients disposition	Duloxetine 60 mg/day	Placebo	-
						N	N	
					Completers	161	162	
					Discontinuation - AE	11 (6.2 %)	2 (1.1 %)	P = 0.0202
					Discontinuation – Ineligible	0	1	
					Discontinuation – Patient request	2	4	
					Discontinuation – Lack of efficacy	4	6	
					Discontinuation – Other reason	0	1	
					AE and adverse drug reactions (ADR)	Duloxetine 60 mg/day N = 178 n (%)	Placebo N = 176 n (%)	-
					All AEs	120 (67.4 %)	98 (55.7 %)	P = 0.0287
					All ADRs	77 (43.3 %)	26 (14.8 %)	P < 0.0001
					Nasopharyngitis	27 (15.2 %)	28 (15.9 %)	P = 0.8841
					Somnolence	24 (13.5 %)	6 (3.4 %)	P = 0.0009
					Constipation	19 (10.7 %)	3 (1.7 %)	P = 0.0006
					Dry mouth	19 (10.7 %)	3 (1.7 %)	P = 0.0006
					Nausea	18 (10.1 %)	1 (0.6 %)	P < 0.0001
					Malaise	12 (6.7 %)	2 (1.1 %)	P = 0.0113
					Contusion	9 (5.1 %)	7 (4.0 %)	P = 0.7991
					Decreased appetite	9 (5.1 %)	1 (0.6 %)	P = 0.0198

ACR, American College of Rheumatology; BPI-I, Brief Pain Inventory Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory pain severity; CGI, Clinical Global Impressions; EQ-5D, European Quality of Life Questionnaire-5 Dimension; MDD, Major depressive disorder; OA, Osteoarthritis; OMERACT-OARSI, Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials-Osteoarthritis Research Society International; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; SF-36, Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study								
Wang et al 2017 Chine	ECRA multicentrique à double insu N= 17	<u>Inclusion:</u> - ≥40 years of age - ACR clinical and radiographic criteria for the diagnosis of knee OA or hip - pain for ≥14 days of each month for 3 months - 24-h average pain score (0–10) ≥ 4 on BPI <u>Exclusion:</u> - any diagnosis of psychosis, bipolar disorder, schizoaffective disorder, current MDD, anxiety, alcohol or eating disorders, or suicidal risk - taking any excluded medications	13 weeks	13 weeks	Secondary efficacy and health outcome measures	Duloxetine 60 mg/day LS mean change (95 % CI)	Placebo LS mean change (95 % CI)	LS mean change difference (95 % CI) P value
			Duloxetine 60 mg/day N= 205	Placebo N= 202	BPI-S 24-h Average Pain	-2.23 (-2.45, -2.01)	-1.73 (-1.95, -1.51)	-0.50 (-0.80, -0.20) P = 0.001
			Age, mean (SD) = 61.2 (8.2)	Age, mean (SD) = 59.8 (8.4)	≥30 % reduction in pain from baseline based on the BPI 24-h Average Pain	63.4 %	49.7 %	13.7 % (4.0 %, 23.4 %) P = 0.008
			Gender, n (%) - Female = 160 (78.0)	Gender, n (%) - Female = 151 (74.8)	≥50 % reduction in pain from baseline based on the BPI 24-h Average Pain	42.8 %	34.5 %	8.3 % (-1.3 %, 17.9 %) P = n.s
			Duration of OA diagnosis, years, mean (SD) = 2.9 (4.4)	Duration of OA diagnosis, years, mean (SD) = 2.7 (4.2)	BPI-S Worst Pain	-2.71 (-2.98, -2.44)	-2.00 (-2.27, -1.73)	-0.71 (-1.07, -0.34) P < 0.001
			Duration of OA pain, years, mean (SD) = 8.2 (7.8)	Duration of OA pain, years, mean (SD) = 7.8 (7.1)	BPI-S Least Pain	-1.48 (-1.72, -1.24)	-1.20 (-1.44, -0.96)	-0.29 (-0.60, 0.03) P = 0.073
			- Location of OA, n (%) Hip = 1 (0.5) Knee = 204 (99.5)	- Location of OA, n (%) Hip = 2 (1.0) Knee = 200 (99.0)	BPI-S Pain right now	-2.21 (-2.48, -1.94)	-1.74 (-1.99, -1.49)	-0.47 (-0.82, -0.11) P = 0.010
					BPI-I Average rating	-1.63 (-1.83, -1.43)	-1.36 (-1.56, -1.16)	-0.27 (-0.53, -0.02) P = 0.036
					BPI-I General activity	-2.39 (-2.66, -2.12)	-1.83 (-2.10, -1.56)	-0.56 (-0.94, -0.19) P = 0.003
					BPI-I Mood	-1.43 (-1.68, -1.18)	-1.04 (-1.29, -0.79)	-0.39 (-0.74, -0.05) P = 0.027
					BPI-I Walking ability	-2.35 (-2.62, -2.08)	-1.88 (-2.13, -1.63)	-0.47 (-0.82, -0.11) 0.011

								P = 0.011
					BPI-I Normal work	-2.06 (-2.33, -1.79)	-1.76 (-2.03, -1.49)	-0.31 (-0.68, 0.06) P = 0.105
					BPI-I Relation with other people	-0.90 (-1.12, -0.68)	-0.84 (-1.06, -0.62)	-0.07 (-0.34, 0.21) P = 0.642
					BPI-I Sleep	-1.21 (-1.48, -0.94)	-0.99 (-1.24, -0.74)	-0.22 (-0.57, 0.14) P = 0.228
					BPI-I Enjoyment of life	-1.14 (-1.39, -0.89)	-1.07 (-1.32, -0.82)	-0.06 (-0.40, 0.27) P = 0.713
					PGI-I	2.73 (2.59, 2.87)	3.09 (2.95, 3.23)	-0.36 (-0.54, -0.19) P < 0.001
					PGI-I Feeling “much better” or “very much better” at endpoint	38.7 %	20.4 %	18.3 % (9.4 %, 27.1 %) P < 0.001
					WOMAC total score	-13.58 (-15.38, -11.78)	-10.09 (-11.85, -8.33)	-3.49 (-5.62, -1.35) P = 0.001
					WOMAC pain score	-3.03 (-3.44, -2.62)	-2.32 (-2.73, -1.91)	-0.71 (-1.21, -0.21) P = 0.005
					WOMAC physical function score	-9.64 (-10.97, -8.31)	-7.28 (-8.59, -5.97)	-2.36 (-3.95, -0.78) P = 0.004
					WOMAC stiffness score	-0.83 (-1.03, -0.63)	-0.44 (-0.64, -0.24)	-0.39 (-0.62, -0.16) P < 0.001
					CGI-S	-0.81 (-0.91, -0.71)	-0.53 (-0.63, -0.43)	-0.28 (-0.41, -0.15) P < 0.001
					Patient disposition	Duloxetine 60 mg/day	Placebo n	-

						n		
					Completers	166	176	
					Discontinuation - AE	20	10	
					Discontinuation – Withdrawal by subject	16	12	
					Discontinuation – Lost to follow-up	1	0	
					Discontinuation – Lack of efficacy	2	3	
					Discontinuation – Physician decision	0	1	
					TEAEs	Duloxetine 60 mg/day N = 199 n (%)	Placebo N = 198 n (%)	-
					Patients with ≥1 TEAE	121 (60.8)	83 (41.9)	18.9 % (9.3 %, 28.5 %) P < 0.001
					Dry mouth	31 (15.6)	11 (5.6)	P = 0.002
					Somnolence	28 (14.1)	10 (5.1)	P = 0.003
					Dizziness	20 (10.1)	9 (4.5)	P = 0.052
					Nausea	24 (12.1)	5 (2.5)	P < 0.001
					Constipation	21 (10.6)	5 (2.5)	P = 0.002
					Decreased appetite	16 (8.0)	2 (1.0)	P = 0.001
					Insomnia	11 (5.5)	2 (1.0)	P = 0.020
					Abnormal faeces	8 (4.0)	1 (0.5)	P = 0.037
					Thirst	7 (3.5)	0 (0.0)	P = 0.015
ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; BPI-I, Brief Pain Inventory Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory pain severity; CGI, Clinical Global Impressions; MDD, Major depressive disorder; OA, Osteoarthritis; PGI-I, Patient Global Impression of Improvement; SF-36, Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey; TEAE, Treatment emergent adverse event; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index								

Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial								
Abou-Raya et al 2012	ECRA à double insu N = 1	<u>Inclusion:</u> - outpatients ≥65 years of age	16 weeks Duloxetine 60 mg/day	16 weeks Placebo	Efficacy and health outcome measures	Duloxetine 60 mg/day N = 144 mean (SD)	Placebo N = 144 mean (SD)	P value

Egypt		- ACR clinical and radiographic criteria for the diagnosis of knee OA - knee with pain for ≥ 14 days of each month for 3 months - 24-h average pain severity scale score (0–100) ≥ 40 <u>Exclusion:</u> - BMI greater than 32 kg/m ² - joint inflammatory diseases and or crystal-induced arthropathies, or any other concomitant disease (such as neuropsychiatric disease, cerebrovascular disease, cardiovascular disease, liver and renal disease)	N=144	N = 144	WOMAC pain score (0–20)	6.0 (4.1)	8.4 (5.4)	P < 0.05
			Age, mean (SD) = 68.9 (6.2)	Age, mean (SD) = 68.5 (5.8)	WOMAC function score (0–68)	24.6 (8.4)	30.3 (9.8)	P < 0.01
			Gender, n - Female = 121 - Male = 23	Gender, n - Female = 120 - Male = 24	WOMAC stiffness score (0–8)	6.1 (3.1)	6.4 (2.5)	P = 0.55
			Comorbidities, n - 0-1 = 93 - ≥ 2 = 20	Comorbidities, n - 0-1 = 91 - ≥ 2 = 18	Responder rate at 16 weeks	48 %	9 %	P < 0.05
			Analgesic use, n (%), NSAID use = 128 (89)	Analgesic use, n (%), NSAID use = 129 (90)	Pain reduction on the VAS			P < 0.001
			Paracetamol use, n (%) = 140 (97)	Paracetamol use, n (%) = 139 (96)	GDS score	5.2 (1.7)	9.7 (2.2)	P < 0.05
			Disease duration-years, mean (SD) = 5.7 (4.9)	Disease duration-years, mean (SD) = 5.6 (4.5)	Patient disposition	Duloxetine 60 mg/day n	Placebo n	-
			VAS 0-100 mm, mean (SD) = 58.3 (11.7)	VAS 0-100 mm, mean (SD) = 58.5 (11.8)	Completers	123	131	
			WOMAC pain score (0-20), mean (SD) = 9.1 (4.6)	WOMAC pain score (0-20), mean (SD) = 8.9 (5.1)	Discontinuation - AE	9	6	P = 0.11
					Discontinuation – Lack of efficacy	5	2	P = 0.007

			WOMAC stiffness score (0-8), mean (SD) = 6.4 (2.6) WOMAC function score (0-68), mean (SD) = 33.1 (7.5) Kellgren–Lawrence grade, n (%) - II = 103 (72) - III = 41 (28) Geriatric depression scale score (0–15), mean (SD) = 9.9 (2.7) Activities of daily living score (0–10), mean (SD) = 7.1 (2.3)	WOMAC stiffness score, (0-8) mean (SD) = 6.5 (2.5) WOMAC function score (0-68), mean (SD) = 33.5 (7.1) Kellgren–Lawrence grade, n (%) - II = 101 (70) - III = 43 (30) Geriatric depression scale score (0–15), mean (SD) = 9.8 (2.5) Activities of daily living score (0–10), mean (SD) = 7.0 (2.5)	Discontinuation – Lost to follow-up	6	5	
					NSAID and paracetamol use was significantly less in the duloxetine group compared with the placebo group at 16 weeks, P < 0.001 and 0.005, respectively.			
					Main treatment-related AE recorded significantly more frequently in the duloxetine group: constipation, nausea, hyperhidrosis, cough, myalgia, arthralgia and palpitations.			

ACR, American College of Rheumatology; AE, Adverse event; GDS, Geriatric depression scale; OA, Osteoarthritis; VAS, Visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Traitement à court terme comparé à la gabapentine

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristique s du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Efficacy of duloxetine and gabapentin in pain reduction in patients with knee osteoarthritis								
Enteshari- Moghaddam et al 2019 Iran	ECRA à double insu N = 1	<u>Inclusion:</u> - 45-75 years of age - moderate to severe idiopathic knee OA - knee pain > 5 by VAS or > 48 score in the WOMAC - radiographic evidence of OA with Kellgren-Lawrence score of III to IV on X-ray <u>Exclusion:</u> - other rheumatologic diseases, including fibromyalgia, - other knee or periarticular disease, lower limb fracture with knee joint involvement, OA of the hip and ankle, history of knee surgery or trauma, radicular pain, intraarticular corticosteroid injection - physiotherapy in the previous three months and hyaluronic injection in the previous six months,	3 months Duloxetine 60 mg/day N=50 Age, mean (SD) = 55.0 (5.89) Gender, n (%) - Female = 36 (72) - Male = 14 (28) Disease duration-years, mean (SD) = 8.56 (4.05) Kellgren-Lawrence grade, n (%) - II = 20 (40) - III = 30 (60)	3 months Gabapentine 600 mg/day N=50 Age, mean (SD) = 54.76 (8.58) Gender, n (%) - Female = 38 (76) - Male = 12 (24) Disease duration-years, mean (SD) = 8.08 (3.48) Kellgren-Lawrence grade, n (%) - II = 22 (44) - III = 28 (56)	Percent of changes in VAS and WOMAC	Duloxetine mean ±SD	Gabapentine mean ±SD Acetaminophen mean ±SD	P value
					Visual analogue scale	- 61.45 ± 7.65	- 63.36 ± 8.87 - 31.20 ± 12.58	P < 0.001 vs acetaminophen P = 0.59 vs gabapentine
					WOMAC total	- 71.11 ± 10.05	- 70.67 ± 8.97 - 41.48 ± 6.74	P < 0.001 vs acetaminophen P = 0.56 vs gabapentine
					WOMAC Pain subscale	- 78.29 ± 10.06	- 73.94 ± 12.79 - 50.32 ± 10.78	P < 0.001 vs acetaminophen P = n.s vs gabapentine
					WOMAC Stiffness subscale	- 78.10 ± 16.49	- 72.91 ± 20.55 - 47.30 ± 21.28	P < 0.001 vs acetaminophen P = 0.08 vs gabapentine
					WOMAC Physical activity subscale	- 68.36 ± 11.69	- 69.53 ± 8.85 - 58.82 ± 8.54	P < 0.001 vs acetaminophen P = n.s vs gabapentine
					Patient disposition	Duloxetine N= 50 n (%)	Gabapentine N = 50, n (%) Acetaminophen N = 50, n (%)	
					Completers	50 (100)	50 (100)	

		- psychologic disorders, including depression - systemic disease, such as renal, hepatic, or heart failure, uncontrolled blood pressure, diabetes mellitus, and severe asthma in need of corticosteroid use.		Acetaminophen 2000 mg/day N=50 Age, mean (SD) = 53.56 (6.70) Gender, n (%) - Female = 36 (72) - Male = 14 (28) Disease duration-years, mean (SD) = 8.68 (4.59) Kellgren–Lawrence grade, n (%) - II = 21 (42) - III = 29 (58)			50 (100)	
					Safety/Tolerability	Duloxetine N = 50 n (%)	Gabapentine N = 50, n (%) Acetaminophen N = 50, n (%)	
					Drug side effects	8 (16 %)	9 (18 %) 0 (0 %)	
					Dry mouth	1	5 0	
					Drowsiness	5	2 0	
					Fatigue	2	2 0	
OA, Osteoarthritis; VAS, Visual analogue scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index								

Tableau E-6 Efficacité et innocuité de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une lombalgie chronique

Traitement à court terme comparé à un placebo

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients with Chronic Low Back Pain								
Konno et al 2016 Japon	ECRA multicentrique à double insu n = 58	<u>Inclusion:</u> - outpatients of age 20-80 years - LBP for at least 6 months - used NSAIDs ≥ 14 days per month for an average of 3 months - BPI score (0–10) ≥ 4 - no radiculopathy symptoms or other specific low back disease <u>Exclusion:</u> - history of low back surgery; - invasive treatment for the relief of LBP within 1 month before Visit 1; - MDD or suicidal tendencies according to the Columbia-Suicide Severity Rating Scale	N = 230 Duloxetine 60 mg DIE 14 weeks Age, years, mean $\pm$ SD = 60.0 $\pm$ 13.2 Male, n (%) = 115 (50.0) Female, n (%) = 115 (50.0) Duration of CLBP, years, mean $\pm$ SD = 9.8 $\pm$ 10.1 BPI average pain (0–10), mean $\pm$ SD = 5.1 $\pm$ 1.1 Pretreatment (physical therapy), n (%) = 119 (51.7)	N= 226 Placebo 14 weeks Age, years, mean $\pm$ SD = 57.8 $\pm$ 13.7 Male, n (%) = 104 (46.0) Female, n (%) = 122 (54.0) Duration of CLBP, years, mean $\pm$ SD = 10.3 $\pm$ 10.6 BPI average pain (0–10), mean $\pm$ SD = 5.1 $\pm$ 1.0 Pretreatment (physical therapy), n (%) = 120 (53.1)	Efficacy	Duloxetine n=230 Mean change $\pm$SE	Placebo n=226 Mean change $\pm$SE	P value
					BPI average pain score - MMRM	-2.43 $\pm$ 0.11	-1.96 $\pm$ 0.11	P = 0.0026
					BPI average pain score - LOCF	-2.29 $\pm$ 0.11	-1.83 $\pm$ 0.11	P = 0.0024
					BPI average pain score - BOCF	-2.19 $\pm$ 0.11	-1.74 $\pm$ 0.11	P = 0.0034
					BPI average pain score - mBOCF	-2.23 $\pm$ 0.11	-1.78 $\pm$ 0.11	P = 0.0034
					BPI worst pain - MMRM	-2.63 $\pm$ 0.13	-2.33 $\pm$ 0.13	P = 0.1010
					BPI least pain - MMRM	-1.69 $\pm$ 0.10	-1.19 $\pm$ 0.11	P = 0.0009
					BPI right now pain - MMRM	-2.42 $\pm$ 0.12	-2.03 $\pm$ 0.12	P = 0.0230
					BPI Diary (24h average pain) - MMRM	-2.15 $\pm$ 0.10	-1.73 $\pm$ 0.11	P = 0.0049
					BPI Diary (worst pain) - MMRM	-2.25 $\pm$ 0.12	-1.91 $\pm$ 0.12	P = 0.0442
					BPI interference – Activity - MMRM	-2.46 $\pm$ 0.13	-2.16 $\pm$ 0.13	P = 0.0874

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					BPI interference – Mood - MMRM	-2.15 ± 0.11	-1.83 ± 0.11	P = 0.0436
					BPI interference – Walk - MMRM	-2.05 ± 0.11	-1.92 ± 0.11	P = 0.3902
					BPI interference – Work - MMRM	-2.17 ± 0.12	-2.17 ± 0.12	P = 0.9910
					BPI interference – Relate - MMRM	-1.02 ± 0.10	-0.98 ± 0.10	P = 0.7848
					BPI interference – Sleep - MMRM	-1.41 ± 0.11	-1.40 ± 0.11	P = 0.9424
					BPI interference – Enjoy - MMRM	-1.52 ± 0.11	-1.48 ± 0.11	P = 0.7932
					BPI interference – Average of 7 questions - MMRM	-1.83 ± 0.10	-1.70 ± 0.10	P = 0.3761
					CGI severity - MMRM	-1.46 ± 0.06	-1.17 ± 0.06	P = 0.0019
					PGI improvement - MMRM	2.46 ± 0.07	2.76 ± 0.07	P = 0.0026
					RDQ-24 - LOCF	-3.86 ± 0.22	-3.23 ± 0.22	P = 0.0439
					EQ-5D - LOCF	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.01	P = 0.5237
					SF-36 – Physical functioning - LOCF	8.47 ± 0.79	7.20 ± 0.80	P = 0.2581
					SF-36 – Role- Physical - LOCF	10.58 ± 1.15	10.00 ± 1.16	P = 0.7208

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					SF-36 – Bodily pain - LOCF	12.56 ± 0.94	11.01 ± 0.95	P = 0.2487
					SF-36 – General health - LOCF	6.72 ± 0.85	3.78 ± 0.86	P = 0.0151
					SF-36 – Vitality - LOCF	5.56 ± 0.97	4.41 ± 0.97	P = 0.4000
					SF-36 – Social functioning - LOCF	6.40 ± 1.00	4.77 ± 1.01	P = 0.2529
					SF-36 – Role emotional - LOCF	5.78 ± 1.13	6.18 ± 1.14	P = 0.8042
					SF-36 – Mental health - LOCF	5.63 ± 0.81	2.42 ± 0.82	P = 0.0058
					WPAI – Work time missed - LOCF	-0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01	P = 0.0460
					WPAI – Impairment at work - LOCF	-0.13 ± 0.02	-0.09 ± 0.02	P = 0.0753
					WPAI – Work productivity loss - LOCF	-0.13 ± 0.02	-0.09 ± 0.02	P = 0.0795
					WPAI – Work activity impairment - LOCF	-0.14 ± 0.01	-0.12 ± 0.01	P = 0.1466
					30 % reduction of the BPI average pain	68.7 %	52.2 %	P = 0.0003
					50 % reduction of the BPI average pain	56.5 %	39.4 %	P = 0.0003
					Sustained reduction of the BPI average pain	61.3 %	46.0 %	P = 0.0012

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					PGI improvement at final evaluation - Improved	191	163	P = 0.0067
					PGI improvement at final evaluation - Unchanged	34	59	
					PGI improvement at final evaluation - Worsened	5	4	
					Safety	Duloxetine	Placebo	P value
					Discontinuation - AE	16	8	
					Constipation	25	5	P = 0.0002
					Nausea	21	6	P = 0.0049
					Dry mouth	14	0	P = 0.0001
					Nasopharyngitis	26	39	P = 0.0610
					Contusion	16	7	P = 0.0867
					Somnolence	45	16	P = 0.0002
					Dizziness	15	2	P = 0.0020
					Falls	24	18	P = 0.4217
BOCF, Baseline Observed Carried Forward; BPI, Brief Pain Inventory; CGI, Clinical Global Impressions; EQ-5D, European QOL Questionnaire–5 Dimension; LOCF, Last Observation Carried Forward; m-BOCF, modified BOCF; MDD, major depressive disorder; MMRM, mixed-effects model repeated measures; PGI, Patient's Global Impression; RDQ-24, Roland-Morris Disability Questionnaire; SF-36, 36-Item Short-Form Health Survey; WPAI, Work Productivity and Activity Impairment Instrument								

A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain							
Skjarevski et al 2009 États-Unis	ECRA Multicentrique à double insu N = non renseigné	<u>Inclusion:</u> - adults - clinical diagnosis of CLBP - LBP for at least 6 months - pain either restricted to lower back (Class 1) or associated with radiation to the proximal portion of the lower limb only (Class 2) - Average weekly pain (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - clinical or radiographic evidence of radicular compression or spinal stenosis, - history of ≥ 1 low-back surgery, any low-back surgery within 12 months, - invasive procedures to reduce LBP within 1 month. – MDD - body mass index >40 - use of acupuncture, chiropractic maneuvers, or other procedures aimed to relieve pain - regular use of antidepressants, anticonvulsants,	13 weeks	13 weeks	Efficacy	Duloxetine Mean change (SE)	Placebo Mean change (SE)
			Duloxetine 20 mg DIE N=59 60 mg DIE N=116 120 mg DIE N=112	Placebo N=117	BPI-S – Average pain	20 mg = -1.79 (0.30) 60 mg = -2.50 (0.22)* 120 mg = -2.45 (0.22)	-1.87 (0.22)
			- Age, mean (SD) = 52.9 (12.8) = 53.3 (14.7) = 54.9 (14.8)	- Age, mean (SD) = 54.0 (13.5)	BPI-S – Worst pain	20 mg = -1.78 (0.35) 60 mg = -2.77 (0.25) 120 mg = -2.78 (0.26)	-2.09 (0.25)
			- Female, n (%) = 36 (61.0) = 67 (57.8) = 65 (58.0)	- Female, n (%) = 64 (54.7)	BPI-S – Least pain	20 mg = -1.30 (0.29) 60 mg = -2.06 (0.21) 120 mg = - 2.16 (0.21)*	-1.51 (0.20)
			- QTF class 1, n (%) = 43 (75.4) = 88 (80.0) = 80 (75.5)	- QTF class 1, n (%) = 88 (80.7)	BPI-S – Pain right now	20 mg = -1.63 (0.33) 60 mg = -2.67 (0.24)* 120 mg = -2.61 (0.24)*	-1.74 (0.24)
			- BPI average pain, mean (SD) = 6.3 (1.6) = 5.9 (1.7) = 6.0 (1.6)	- BPI average pain, mean (SD) = 6.1 (1.7)	BPI-I – General activity	20 mg = -1.99 (0.33) 60 mg = -2.52 (0.24) 120 mg = -2.36 (0.25)	-1.97 (0.24)
			- Weekly mean 24-h average pain, mean (SD) = 6.4 (1.4) = 6.2 (1.4) = 6.1 (1.5)	- Weekly mean 24-h average pain, mean (SD) = 6.2 (1.3)	BPI-I – Mood	20 mg = -1.75 (0.30) 60 mg = -2.52 (0.22)* 120 mg = -1.96 (0.22)	-1.70 (0.21)
			- Duration of CLBP, years, mean (SD) = 12.5 (11.7) = 10.5 (11.1) = 13.9 (13.0)	- Duration of CLBP, years, mean (SD) = 10.3 (9.5)*	BPI-I – Walking ability	20 mg = -1.79 (0.34) 60 mg = -2.33 (0.25)* 120 mg = -1.89 (0.25)	-1.43 (0.24)
					BPI-I – Normal work	20 mg = -2.20 (0.36) 60 mg = -2.67 (0.26)* 120 mg = -2.38 (0.26)	-1.95 (0.26)
					BPI-I – Relation with other people	20 mg = -1.33 (0.27) 60 mg = -1.86 (0.20)* 120 mg = -1.27 (0.20)	-0.94 (0.19)

		opioids, muscle relaxants and other analgesics	- PGI-S, mean (SD) = 2.8 (1.7) = 2.6 (1.8) = 2.3 (1.6)	- PGI-S, mean (SD) = 2.4 (1.6)	BPI-I – Sleep	20 mg = -1.59 (0.32) 60 mg = -2.48 (0.24)* 120 mg = -2.12 (0.24)	-1.63 (0.23)
			- CGI-S, mean (SD) = 4.1 (1.4) = 3.5 (1.4) = 3.6 (1.3) P < 0.05 across treatment groups	- CGI-S, mean (SD) = 3.7 (1.3) P < 0.05 across treatment groups	BPI-I – Enjoyment of life	20 mg = -1.84 (0.32) 60 mg = -2.49 (0.24)* 120 mg = -1.86 (0.24)	-1.76 (0.23)
			- NSAID use, n (%) = 22 (37.3) = 51 (44.0) = 51 (45.5)	- NSAID use, n (%) = 43 (36.8)	BPI-I – Average interference	20 mg = -1.84 (0.26) 60 mg = -2.40 (0.19)* 120 mg = -1.92 (0.19)	-1.61 (0.19)
					Athens Insomnia Scale	20 mg = -1.43 (0.53) 60 mg = -2.30 (0.39)* 120 mg = -0.93 (0.40)	-1.23 (0.38)
					Weekly 24h worst pain	20 mg = -1.77 (0.30) 60 mg = -2.46 (0.22) 120 mg = -2.40 (0.22)	-2.10 (0.22)
					Weekly 24h night pain	20 mg = -1.77 (0.27) 60 mg = -2.15 (0.20) 120 mg = -2.47 (0.20)*	-1.91 (0.19)
					CGI-S	20 mg = -0.53 (0.14) 60 mg = -0.94 (0.11)* 120 mg = -1.06 (0.11)*	-0.53 (0.10)
					SF-36 – Bodily pain	20 mg = 1.51 (0.27) 60 mg = 1.95 (0.20)* 120 mg = 2.11 (0.20)*	1.36 (0.19)
					SF-36 – General health	20 mg = 0.70 (0.41) 60 mg = 1.24 (0.30) 120 mg = 0.81 (0.30)	0.66 (0.29)
					SF-36 – Mental health	20 mg = 0.21 (0.49) 60 mg = 0.98 (0.36) 120 mg = 0.46 (0.36)	0.38 (0.35)

					SF-36 – Physical functioning	20 mg = 1.80 (0.52) 60 mg = 2.55 (0.38) 120 mg = 3.11 (0.38)	2.23 (0.37)
					SF-36 – Role emotional	20 mg = 0.10 (0.12) 60 mg = 0.19 (0.09) 120 mg = 0.14 (0.09)	0.08 (0.09)
					SF-36 – Role physical	20 mg = 0.81 (0.21) 60 mg = 0.80 (0.15) 120 mg = 0.85 (0.15)	0.80 (0.15)
					SF-36 – Social functioning	20 mg = 0.75 (0.21) 60 mg = 0.46 (0.16) 120 mg = 0.38 (0.16)	0.50 (0.15)
					SF-36 – Vitality	20 mg = 0.69 (0.50) 60 mg = 1.43 (0.36) 120 mg = 0.44 (0.37)	0.91 (0.35)
					EQ-5D (US index)	20 mg = 0.04 (0.02) 60 mg = 0.07 (0.01) 120 mg = 0.08 (0.02)	0.05 (0.01)
					EQ-5D (UK index)	20 mg = 0.07 (0.03) 60 mg = 0.11 (0.02) 120 mg = 0.13 (0.02)	0.08 (0.02)
					Patients disposition	Duloxetine n (%)	Placebo n (%)
					Completers	20 mg = 43 (72.9) 60 mg = 80 (69.0) 120 mg = 62 (55.4)*	82 (70.1)
					Discontinuation for any reason	20 mg = 16 (27.1) 60 mg = 36 (31.0) 120 mg = 50 (44.6)*	35 (29.9)

					Discontinuation - AE	20 mg = 9 (15.3) 60 mg = 17 (14.7) 120 mg = 27 (24.1)*	10 (8.5)
					Discontinuation – Lack of efficacy	20 mg = 2 (3.4) 60 mg = 4 (3.4) 120 mg = 5 (4.5)	6 (5.1)
					Discontinuation – Subject decision	20 mg = 3 (5.1) 60 mg = 6 (5.2) 120 mg = 6 (5.4)	14 (12.0)
					Discontinuation – Lost to follow-up	20 mg = 1 (1.7) 60 mg = 6 (5.2) 120 mg = 5 (4.5)	2 (1.7)
					Discontinuation – Protocol violation	20 mg = 0 (0.0) 60 mg = 3 (2.6) 120 mg = 4 (3.6)	3 (2.6)
					Discontinuation – Physician decision	20 mg = 1 (1.7) 60 mg = 0 (0.0) 120 mg = 3 (2.7)	0 (0.0)
					SAE	20 mg = 1 60 mg = 1 120 mg = 3	3
					Report of ≥ 1 AE	20 mg = 64.4 % 60 mg = 67.2 % 120 mg = 72.3 % (p=0.038)	59.0 %
					TEAE significantly more observed in duloxetine-treated patients : nausea, insomnia, dry mouth, constipation, somnolence, fatigue.		
BPI-I, Brief Pain Inventory-Interference scale; BPI-S, Brief Pain Inventory-Severity scale; CGI-S, Clinical Global Impressions of Severity Scale; EQ-5D, 5-dimension EuroQoL questionnaire; QTF, Quebec Task Force (class); SAE, Serious adverse event; SF-36, 36-item short form, TEAE, Treatment emergent adverse event *P < 0.05 vs. placebo							

Duloxetine Versus Placebo in Patients With Chronic Low Back Pain: A 12-Week, Fixed-Dose, Randomized, Double-Blind Trial								
Skljarevski et al 2010 États-Unis Espagne Pologne Allemagne Pays-Bas Russie	ECRA multicentrique à double insu N= 27	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - CLBP as primary painful condition for at least 6 months - pain restricted to the low back or associated with radiation to the proximal portion of the lower limb only (class 1 and class 2 according to QTF on Spinal Disorders) - BPI (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - symptoms, signs, or imaging records consistent with radicular compression or spinal stenosis - daily use of NSAIDs, acetaminophen, opioid analgesics, or other protocol excluded medication - history of >1 low back surgery and 1 of these surgeries occurred within last 12 months - invasive procedures aimed to reduce low back pain	DLX 60mg/d N=198 12 weeks - Age, mean (SD) = 54.9 (13.7) - Female, n (%) = 118 (59.6) - QTF class 1, n (%) = 173 (89.2) - BPI 24h average pain, mean (SD) = 5.8 (1.4) - Duration of CLBP, years, mean (SD) = 8.3 (8.2) - CGI-Severity, mean (SD) = 3.5 (1.2) - RMDQ, mean (SD) = 9.6 (4.6)	Placebo N=203 12 weeks - Age, mean (SD) = 53.4 (14.2) - Female, n (%) = 128 (63.1) - QTF class 1, n (%) = 168 (84.8) - BPI 24h average pain, mean (SD) = 5.8 (1.4) - Duration of CLBP, years, mean (SD) = 8.7 (9.0) - CGI-Severity, mean (SD) = 3.3 (1.3) - RMDQ, mean (SD) = 9.3 (4.8)	Efficacy	DLX 60mg/d N=198 Mean change (SE)	Placebo N=203 Mean change (SE)	P value
					BPI-Severity - Average pain	-2.25 (0.15)	-1.65 (0.15)	P = 0.002
					BPI-Severity - Worst pain	-2.56 (0.17)	-1.88 (0.17)	P = 0.002
					BPI-Severity - Least pain	-1.51 (0.14)	-1.02 (0.14)	P = 0.006
					BPI-Severity - Pain right now	-2.40 (0.15)	-1.54 (0.15)	P ≤ 0.001
					BPI-Interference - General activity	-2.36 (0.16)	-1.61 (0.16)	P ≤ 0.001
					BPI-Interference - Mood	-1.98 (0.15)	-1.26 (0.15)	P ≤ 0.001
					BPI-Interference - Walking ability	-1.86 (0.15)	-1.40 (0.15)	P = 0.020
					BPI-Interference - Normal work	-2.17 (0.15)	-1.66 (0.15)	P = 0.012
					BPI-Interference - Relations with other people	-1.48 (0.15)	0.91 (0.14)	P ≤ 0.001
					BPI-Interference - Sleep	-2.14 (0.17)	-1.45 (0.17)	P = 0.002
					BPI-Interference - Enjoyment of life	-2.18 (0.15)	-1.61 (0.15)	P = 0.005
					BPI-Interference - Average interference	-2.01 (0.13)	-1.43 (0.13)	P ≤ 0.001
					BPI 24-hour Average Pain Score, n (%) 30 %	111 (56.9)	97 (48.7)	P = 0.108

		within the past month - MDD or at suicidal risk; - previous diagnosis of psychosis, bipolar disorder, or schizoaffective disorder; - body mass index >40 kg/m2			BPI 24-hour Average Pain Score, n (%) 50 %	95 (48.7)	69 (34.7)	P = 0.006
					PGI-I	2.88 (0.09)	3.19 (0.09)	P = 0.011
					RMDQ-24 Total Score	-2.69 (0.31)	-2.22 (0.32)	P = 0.255
					CGI-Severity	-0.95 (0.07)	-0.79 (0.07)	P = 0.077
					EQ-5D, UK index	0.15 (0.02)	0.07 (0.02)	P ≤ 0.001
					EQ-5D, US index	0.10 (0.01)	0.05 (0.01)	P = 0.002
					SF-36 - Mental component	2.89 (0.75)	0.64 (0.75)	P = 0.010
					SF-36 - Physical component	5.34 (0.77)	4.10 (0.77)	P = 0.168
					SF-36 - Bodily pain transformed	16.28 (1.45)	11.70 (1.44)	P = 0.016
					SF-36 - Mental health transformed	5.83 (1.07)	0.95 (1.07)	P ≤ 0.001
					SF-36 - General health transformed	6.96 (1.20)	4.38 (1.20)	P = 0.101
					SF-36 - Physical functioning transformed	11.67 (1.40)	8.18 (1.41)	P = 0.58
					SF-36 - Role-emotional transformed	6.81 (1.77)	4.39 (1.76)	P = 0.227
					SF-36 - Role-physical transformed	10.03 (1.93)	8.12 (1.92)	P = 0.383
					SF-36 - Social functioning transformed	11.50 (1.40)	7.51 (1.40)	P = 0.030

					SF-36 - Vitality transformed	8.73 (1.36)	4.63 (1.35)	P = 0.022
					WPAI Questionnaire - Absenteeism	0.00	-0.01 (0.02)	P = 0.461
					WPAI Questionnaire - Presenteeism	-0.19 (0.03)	-0.16 (0.02)	P = 0.374
					WPAI Questionnaire - Work productivity loss	-0.18 (0.03)	-0.16 (0.03)	P = 0.557
					WPAI Questionnaire - Activity impairment	-0.20 (0.02)	-0.15 (0.02)	P = 0.007
					Patients disposition	DLX 60mg/d N=198 N (%)	Placebo N=203 N (%)	P value
					Completers	147 (74.2)	156 (76.8)	
					Discontinuation - AE	30 (15.2)	11 (5.4)	P ≤ 0.002
					Discontinuation - Nausea	12 (6.1)	2 (1.0)	P = 0.006
					Discontinuation – Lack of efficacy	1 (0.5)	9 (4.4)	P = 0.02
					Discontinuation – Protocol violation	6 (3.0)	5 (2.5)	
					Discontinuation - Other	14 (7.1)	22 (10.8)	
					SAEs	5	0	
					Suicidal ideation or behavior	0	0	
					Nausea	More frequent	Less frequent	P ≤ 0.001
					Dry mouth	More frequent	Less frequent	P = 0.026

					Somnolence	9 (4.5)	2 (1.0)	P = 0.034
BPI, Brief Pain Inventory; CGI, Clinical Global Impressions; EQ-5D, European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (UK = United Kingdom; US = United States); LOCF, last observation carried forward; MDD, major depressive disorder; PGI, Patient's Global Impressions; QD, once daily; QTF, Quebec Task Force (class); RMDQ, Roland-Morris Disability Questionnaire; SE, standard error, SF-36, 36-item Short-Form Health Survey; WPAI, Work Productivity and Activity Impairment. P values derived from Fisher exact test; significant values are shown in bold								

Efficacy and Safety of Duloxetine in Patients With Chronic Low Back Pain								
Skljarevski et al 2010 Brésil France Allemagne Mexique Pays-Bas	ECRA multicentrique à double insu N= 18	<u>Inclusion:</u> - ≥18 years of age - CLBP as primary painful condition - Pain in lower back (T-6 or below) for most days for the past 6 months or longer - pain either restricted to low back or associated with radiation to thigh proximally (class 1 and 2) - weekly mean of 24-hour average pain (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - clinical signs and/or radiographic evidence of spinal stenosis, high-grade spondylolisthesis (grade 3 and 4), and spinal fracture - clinical signs and/or radiographic or	13 weeks	13 weeks	Efficacy	DLX 60/120mg once daily N=115 Mean Change (SE)	Placebo N=121 Mean Change (SE)	P value
			DLX 60/120mg once daily N=115	Placebo N=121				
			- Age, mean (SD) = 51.8 (14.9)	- Age, mean (SD) = 51.2 (13.5)	BPI-S - Worst pain	-2.66 (0.23)	-1.90 (0.23)	P ≤ 0.05
			- Female, n (%) = 71 (61.7)	- Female, n (%) = 73 (60.3)	BPI-S - Least pain	-1.70 (0.20)	-0.86 (0.19)	P ≤ 0.001
			- QTF class 1, n (%) = 76 (67.9)	- QTF class 1, n (%) = 74 (64.4)				
			- QTF class 2, n (%) = 36 (32.1)	- QTF class 2, n (%) = 41 (35.7)	BPI-S – Pain right now	-2.35 (0.24)	-1.42 (0.23)	P ≤ 0.01
			- BPI average pain score, mean (SD) = 5.9 (1.6)	- BPI average pain score, mean (SD) = 6.0 (1.7)	BPI-I - General activity	-2.09 (0.26)	-1.49 (0.25)	n.s
			-Weekly mean 24-hr average pain severity, mean (SD) = 5.9 (1.4)	-Weekly mean 24-hr average pain severity, mean (SD) = 6.1 (1.3)	BPI-I - Mood	-1.87 (0.27)	-0.96 (0.26)	P ≤ 0.01
			- Duration of CLBP, years, mean (SD) = 8.8 (8.8)	- Duration of CLBP, years, mean (SD) = 9.5 (8.6)	BPI-I – Walking ability	-2.04 (0.25)	-1.16 (0.24)	P ≤ 0.01

		electrophysiology evidence of radicular compression -history of more than 1 low back surgery and a low back surgery within last 12 months - invasive procedures aimed to reduce low back pain within the past month - previous diagnosis of psychosis, bipolar disorder, or schizoaffective disorder; - MDD - body mass index >40 kg/m2 - use of antidepressants, anticonvulsants, muscle relaxants, or analgesics (other than NSAIDs) - procedures aimed to relieve pain (including acupuncture, chiropractic treatment, and transcutaneous electrical nerve stimulation)	- CGI-S, mean (SD) = 3.2 (1.5) - NSAID use - yes, n (%) = 35 (30.4) - History of CLBP Surgery, n (%) = 108 (99.1)	- CGI-S, mean (SD) = 3.2 (1.5) - NSAID use - yes, n (%) = 39 (32.2) - History of CLBP Surgery, n (%) = 109 (94.8)	BPI-I – Normal work	-2.25 (0.26)	-1.50 (0.25)	P ≤ 0.05
					BPI-I – Relations with other people	-1.59 (0.22)	-0.78 (0.22)	P ≤ 0.01
					BPI-I - Sleep	-1.95 (0.26)	-1.31 (0.25)	n.s
					BPI-I – Enjoyment of life	-1.74 (0.25)	-0.94 (0.24)	P ≤ 0.05
					BPI-I – Average interference	-1.92 (0.21)	-1.18 (0.20)	P ≤ 0.01
					Weekly mean of the 24-hr pain – Average pain	-2.08 (0.20)	-1.30 (0.19)	P ≤ 0.01
					Weekly mean of the 24-hr pain – Night pain	-1.99 (0.20)	-1.30 (0.19)	P ≤ 0.01
					Weekly mean of the 24-hr pain – Worst pain	-2.12 (0.20)	-1.48 (0.20)	P ≤ 0.05
					CGI-S	-0.98 (0.10)	-0.77 (0.10)	n.s

					Athens Insomnia Scale	-2.07 (0.47)	-1.49 (0.47)	n.s
					BPI average pain – week 4	-1.42	-0.78	P= 0.016
					BPI average pain – week 7	-2.06	-1.17	P = 0.001
					BPI average pain – week 13	-2.32	-1.50	P = 0.004
					PGI-I – week 4	3.12	3.51	P = 0.007
					PGI-I – week 7	2.82	3.32	P = 0.001
					PGI-I – week 13	2.59	3.16	P < 0.001
					PGI-I – endpoint	2.82	3.23	P = 0.014
					RMDQ-24 – endpoint	-3.60	-1.93	P = 0.009
					30 % pain reduction from baseline in BPI average pain	53.2 %	40.0 %	P = 0.060
					50 % pain reduction from baseline in BPI average pain	38.5 %	27.0 %	P = 0.087

					Diary-based weekly mean of 24-hour average pain – 30 % pain reduction	46.8 %	38.8 %	P = 0.230
					Diary-based weekly mean of 24-hour average pain – 50 % pain reduction	31.5 %	19.0 %	P = 0.033
					SF-36 - bodily pain	1.58	1.04	P = 0.038
					SF-36 – general health	1.90	0.87	P = 0.041
					SF-36 - vitality	1.46	0.43	P = 0.040
					Patients disposition	DLX 60/120mg N=115	Placebo N=121	P value
					Completers, n (%)	84 (73.0)	98 (81.0)	
					Discontinuation – AE n (%)	16 (13.9)	7 (5.8)	P = 0.047
					Discontinuation - Lack of efficacy n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	

					Discontinuation – other n (%)	15 (13.0)	15 (12.4)	
					SAE, n (%)	4 (3.5)	1 (0.8)	P = 0.203
					≥ 1 AE, n (%)	65 (56.5)	58 (47.9)	
					TEAE significantly more observed in duloxetine-treated patients: nausea, headache, hyperhidrosis, fatigue.			
BPI-I, Brief Pain Inventory-Interference; BPI-S, Brief Pain Inventory-Severity; CGI-S, Clinical Global Impression-Severity of Illness; CLBP, chronic low back pain; DLX, Duloxetine; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SE, standard error; TEAE, Treatment emergent adverse events								

Traitement à court terme comparé à l'escitalopram

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain								
Mazza et al. 2010 Italie	ECRA sans insu	<u>Inclusion:</u> - adults - clinical diagnosis of CLBP - Pain for most days for the past 6 months or longer - pain either restricted to low back (class 1) or associated with radiation to thigh proximally (class 2 on QTF on spinal disorders)	Duloxetine N = 41 13 weeks - Age, mean SD = 53.6 (13.5) - Female, n (%) = 23 (56.9)	Escitalopram N = 39 13 weeks - Age, mean SD = 52.0 (12.4) - Female, n (%) = 22 (56.4)	Efficacy	Duloxetine 60mg Mean change (SE)	Escitalopram 20mg Mean change (SE)	
					Weekly 24-h worst pain	-2.45 (0.30)	-2.30 (0.33)	
					Weekly 24-h night pain	-1.99 (0.20)	-1.98 (0.15)	
					CGI-S	-0.69 (0.12)	-0.92 (0.14)	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
		- average weekly pain (0–10) ≥ 4 <u>Exclusion:</u> - clinical or radiographic evidence of radicular compression or spinal stenosis, - any low-back surgery within the previous 12 months, - invasive procedures to reduce LBP within the previous 1 month - MDD - regular use of antidepressants, anticonvulsants, opioids, muscle relaxants, analgesics, acupuncture, chiropractic manoeuvres or other procedures aimed to relieve pain	- Weekly mean average pain, mean (SD) = 6.4 (1.4) - Duration of CLBP, years, mean (SD) = 13.4 (12.7) - CGI-S, mean (SD) = 3.5 (1.8)	- Weekly mean average pain, mean (SD) = 6.3 (1.5) - Duration of CLBP, years, mean (SD) = 12.3 (11.6) - CGI-S, mean (SD) = 3.6 (1.5)	SF-36 - Bodily pain	1.99 (0.17)	1.94 (0.19)	
					SF-36 – General health	1.13 (0.35)	1.22 (0.20)	
					SF-36 – Mental health	0.87 (0.20)	0.99 (0.35)	
					SF-36 – Physical functioning	2.54 (0.42)	2.11 (0.37)	
					SF-36 – Role emotional	0.76 (0.16)	0.80 (0.15)	
					SF-36 – Role physical	0.58 (0.31)	0.54 (0.32)	
					SF-36 – Social functioning	0.05 (0.03)	0.06 (0.05)	
					SF-36 - Vitality	0.12 (0.02)	0.14 (0.04)	
					Patients disposition	Duloxetine 60mg (n=41)	Escitalopram 20mg (n=39)	
						N (%)	N (%)	
					Completers	41 (93.2 %)	39 (95.1 %)	
					Nausea	3 (7.3 %)	2 (5.1 %)	
					Dry mouth	4 (9.7 %)	4 (10.2 %)	
					Headache	2 (4.8 %)	1 (2.5 %)	

Auteurs Année Pays	Type d'étude (nombre de sites)	Critères d'inclusion et d'exclusion	Caractéristiques de l'intervention et de la population (n; dose; durée)	Caractéristiques du comparateur et de la population (n; dose; durée)	Description des paramètres cliniques évalués	Résultats intervention	Résultats comparateur	Effet (IC à 95 %; valeur p)
					Constipation	1 (2.4 %)	1 (2.5 %)	
					Dizziness	1 (2.4 %)	2 (5.1 %)	
					Decreased appetite	1 (2.4 %)	1 (2.5 %)	
					Insomnia	3 (7.3 %)	3 (7.6 %)	
					SAE	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	
					Discontinuation – Lost to follow-up	2 (4.5 %)	1 (2.4 %)	
					Discontinuation – Lack of efficacy	0 (0.0 %)	1 (2.4 %)	
					Discontinuation – Subject decision	1 (2.3 %)	0 (0.0 %)	
CGI-S: Clinical Global Impressions of Severity Scale; MDD, Major depressive disorder; SF-36: 36-item Short-Form Health Survey								

ANNEXE F

Modalités d'usage de la duloxétine provenant des guides de pratiques cliniques et des monographies de produit

Tableau F-1 Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un dépressif majeur

Thèmes	NICE CG90 2019	NICE NG134 2019	HAS 2017	CANMAT 2016	VA/DOD 2016	CLEARE 2015	CHEUNG 2018
Usage de la duloxétine	There does not seem to be any advantage for duloxetine over other antidepressants. The difference in endpoint depression scores compared with placebo is small, and there does not seem to be an important reduction in pain associated with depression. A review of the clinical evidence for the new antidepressant drug duloxetine was added, but the drug was found to be no more clinically effective than other antidepressant drugs. In addition, the pharmacoeconomic evidence on duloxetine was contradictory and, therefore, it could not be specifically recommended.		Il n'existe pas de différence d'efficacité clinique démontrée entre les différents types d'antidépresseurs pour les patients suivis en ambulatoire. Il est recommandé de choisir l'antidépresseur le mieux toléré, le moins toxique en cas de surdosage, et le plus simple à prescrire, à dose efficace. En raison de leur meilleure tolérance, il est recommandé de prescrire en première intention pour un épisode dépressif modéré à sévère : un ISRS, un IRSN, ou un médicament de la classe des « autres antidépresseurs », à l'exception de la tianeptine et de l'agomélatine.	The SSRIs, the SNRIs, agomelatine, bupropion, and mirtazapine remain first-line recommendations for pharmacotherapy for MDD. There are few comparative studies of antidepressants for somatic symptoms such as pain and fatigue. SNRIs, especially duloxetine, are efficacious for painful conditions, including neuropathic pain and fibromyalgia. There are no comparative studies on fatigue or low energy. For cognitive dysfunction, a systematic review (35 studies) found low-quality evidence that SSRIs, bupropion, duloxetine, moclobemide, and tianeptine improve cognitive domains such as learning, memory, and executive function.	As first-line treatment for uncomplicated mild to moderate MDD, we recommend offering one of the following treatments based on patient preference, safety/side effect profile, history of prior response to a specific medication, family history of response to a medication, concurrent medical illnesses, concurrently prescribed medications, cost of medication and provider training/competence : □ <u>Evidence-based psychotherapy</u>: • Acceptance and commitment therapy (ACT) • Behavioral therapy/behavioral activation (BT/BA) • Cognitive behavioral therapy (CBT)	There is most evidence for SSRIs which, together with other newer antidepressants, are first line choices. In more severely ill patients, and in other situations where maximising efficacy is of overriding importance, consider clomipramine , venlafaxine, escitalopram, sertraline, amitriptyline, or mirtazapine in preference to other antidepressants There is a lack of compelling evidence that SNRIs are more effective than SSRIs for painful symptoms associated with depression Duloxetine was not more effective than SSRIs, but had higher discontinuation due to	

	The authors demonstrated that sertraline, escitalopram, mirtazapine and venlafaxine performed well in terms of efficacy and tolerability compared with the other antidepressants reviewed (eg, duloxetine...) The overall conclusion that antidepressants have largely equal efficacy and that choice should largely depend on side-effect profile, patient preference and previous experience of treatments, propensity to cause discontinuation symptoms and safety in overdose, is not altered. When an antidepressant is to be prescribed, it should normally be an SSRI in a generic form because SSRIs are equally effective as other antidepressants and have a favourable risk-benefit ratio.				• Interpersonal therapy (IPT) □ <u>Evidence-based pharmacotherapy</u>: • SSRIs (except fluvoxamine) • SNRIs • Mirtazapine • Bupropion □ The evidence does not support recommending a specific evidence-based psychotherapy or pharmacotherapy over another. We suggest offering a combination of pharmacotherapy and evidence-based psychotherapy for the treatment of patients with MDD during a new episode of care when the MDD is characterized as: □ Severe (i.e., PHQ-9 >20) □ Chronic (duration greater than two years) □ Recurrent (with three or more episodes)	side effects than venlafaxine (OR 1.79). Venlafaxine and duloxetine showed no significant difference in efficacy, although response rates were numerically higher for venlafaxine and duloxetine did not meet predefined non-inferiority criteria. Mirtazapine, escitalopram, venlafaxine and sertraline had higher response rates (50 % reduction in clinical ratings) than duloxetine. Escitalopram and sertraline showed fewer discontinuations than did duloxetine. Overall the data indicate that SNRIs have slightly poorer overall tolerability, as assessed by discontinuation rates due to side effects, than SSRIs.	
Posologie	There appears to be no advantage for doses of duloxetine above the licensed dose of 60 mg. There was no	When fluoxetine is prescribed for a child or young person with depression, the starting dose		Duloxetine in adults : 60 mg/d Canadian Psychiatric Association recommends that	Initial dose : 20-30 mg twice a day Titration schedule : 20-30 mg weekly Max dose/day : 60mg		

	advantage found for increasing the dose for partial responders. Data were available to compare duloxetine at 40 mg (less than the licensed dose) with 80 mg, 30 mg with 60 mg, and 80 mg with 120 mg. There were no statistically or clinically important differences between the doses on either efficacy or acceptability and tolerability outcomes, although there were few trials.	should be 10 mg daily. This can be increased to 20 mg daily after 1 week if clinically necessary, although lower doses should be considered in children of lower body weight. There is little evidence regarding the effectiveness of doses higher than 20 mg daily. However, higher doses may be considered in older children of higher body weight and/or when, in severe illness an early clinical response is considered a priority. When an antidepressant other than fluoxetine is prescribed for a child or young person with depression, the starting dose should be half the daily starting dose for adults. This can be gradually increased to the daily dose for adults over the next 2 to 4	appointments or telephone contacts should be scheduled at least weekly within the first month of treatment for children and adolescents. When starting antidepressant pharmacotherapy in youth, the initial dose is generally at the low end of the therapeutic range and continues for a minimum of 4 weeks before a dose increase is considered. If the patient continues to show only a partial response after 12 weeks despite adequate dosing, a change in treatment is warranted	Geriatric : 20mg once or twice a day		

		weeks if clinically necessary, although lower doses should be considered in children with lower body weight.					
Précautions et contre-indications	Duloxetine is associated with nausea and headache, and can also increase blood pressure.			Duloxetine is metabolized primarily via the CYP1A2 pathway and should not be coadministered with drugs that potentially inhibit CYP1A2, such as cimetidine, ticlopidine, and ciprofloxacin.	Renal : avoid if CrCl <30 ml/min Hepatic : avoid	Side effects profile: gastro-intestinal / nausea, sexual dysfunction, Insomnia / agitation Spontaneous reports of adverse drug reactions suggest that duloxetine has low toxicity in overdose.	Adverse effects (ie, nausea, headaches, behavioral activation, etc) were found to occur in most adolescents treated with antidepressants, with duloxetine, venlafaxine, and paroxetine as the most intolerable. The most significant adverse effect of antidepressants is the emergence of new onset or worsening suicidality.
Durée du traitement	Antidepressants have a delayed onset of action and it takes 2 to 4 weeks for them to begin to work. For people started on antidepressants who are not considered to be at increased risk of suicide, normally see them after 2 weeks. See them regularly thereafter; for example, at intervals of 2 to 4 weeks in the first	When a child or young person responds to treatment with fluoxetine, medication should be continued for at least 6 months after remission (defined as no symptoms and full functioning for at least 8 weeks); in other words, for 6 months after this 8-week period.	L'efficacité de la prise en charge sera évaluée après 4 à 8 semaines : - en cas de rémission complète, il recommandé de poursuivre le traitement antidépresseur 6 mois à 1 an après la rémission et poursuivre la psychothérapie éventuellement engagée ; - en cas de rémission partielle ou bien de persistance ou d'aggravation des	CANMAT recommends increasing the antidepressant dose for non-improvers at 2 to 4 weeks if the medication is tolerated and switching to another antidepressant if tolerability is a problem. The 2009 guidelines recommended that patients maintain treatment with antidepressants for 6 to 9 months after achieving symptomatic remission, while those with risk factors for recurrence extend antidepressant treatment to 2 years or	In patients who have demonstrated partial or no response to initial pharmacotherapy monotherapy (maximized) after a minimum of four to six weeks of treatment, we recommend switching to another monotherapy (medication or psychotherapy) or augmenting with a second medication or psychotherapy. In patients with MDD who achieve	Lack of significant improvement after 2–4 weeks treatment substantially reduces the probability of eventual sustained response. Medication-responsive patients should have their medication continued at the acute treatment dose after remission with the duration determined by risk of relapse. - in patients at lower risk of relapse the duration should be at	If improved after 6-8 weeks: 1- continue medication for 1 year after full resolution of symptoms 2- continue to monitor for 6 to 24 months with regular follow-up whether or not referred to mental health specialist 3- maintain contact with mental health specialist if such treatment continues

	3 months, and then at longer intervals if response is good. There is strong evidence that responders to medication, who have had multiple relapses, should stay on medication to avoid relapse, irrespective of the length of treatment pre-response (between 6 weeks and 12 months). This effect holds true beyond 12 months. From the available data, it is not possible to determine effects beyond 2 years. These effects were evident with both TCAs and SSRIs.	Same for citalopram and sertraline.	symptômes, il est recommandé de reconsidérer la prise en charge en concertation avec le psychiatre, voire d'envisager une hospitalisation du patient. Chez les sujets âgés, la réponse aux antidépresseurs est plus lente que chez les sujets plus jeunes. Il est recommandé : - d'instaurer le traitement antidépresseur à dose faible et d'augmenter la dose lentement jusqu'à la dose minimale efficace ; - de réaliser une évaluation de l'efficacité de l'antidépresseur 6 à 12 semaines après obtention de la dose minimale efficace. Il est souhaitable que la durée totale du traitement antidépresseur d'un EDC soit d'au moins 1 an après la rémission, car il existe un risque élevé de rechute en cas de comorbidités.	more. New evidence continues to support this recommendation for antidepressant maintenance. Based primarily on adult research, maintenance treatment for 1 year or more is recommended in children / youth with a history of at least 2 depressive episodes or 1 severe or chronic episode. In individuals with no MDD history, maintenance strategies should persist for 6 to 12 months. Antidepressant discontinuation should consist of a slow taper and occur during a relatively stress-free time (e.g., summer months). In keeping with recommendations in general population samples, the use of antidepressants in the perinatal period should continue until 6 to 12 months after remission in low risk women, although treatment for longer periods of time should be considered in those at high risk of relapse	remission with antidepressant medication, we recommend continuation of antidepressants at the therapeutic dose for at least six months to decrease risk of relapse. In patients at high risk for recurrent depressive episodes and who are treated with pharmacotherapy, we recommend offering maintenance pharmacotherapy for at least 12 months and possibly indefinitely. For patients at high risk for relapse (e.g., two or more prior episodes, unstable remission status), we recommend offering a course of cognitive behavioral therapy (CBT), interpersonal therapy (IPT) or mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) during the continuation phase of treatment (after remission is achieved) to reduce the risk of subsequent relapse/recurrence □ The evidence does not support recommending a specific evidence-based	least 6–9 months after full remission, - duration in other cases should be tailored to the individual relapse risk; consider a duration of at least 1 year after full remission in patients with any increased risk of relapse. In higher-risk patients at least 2 years should be advised and for most long-term treatment should be considered. Serious adverse events may warrant Rapid discontinuation; otherwise a minimum period of 4 weeks taper is advised after longer-term treatment and a period of some months may be appropriate for planned treatment withdrawal after long-term prophylaxis.	

					psychotherapy over another.		
Enfants		Do not offer antidepressant medication to a child or young person with moderate to severe depression except in combination with a concurrent psychological therapy. When an antidepressant is prescribed to a child or young person with moderate to severe depression, it should be fluoxetine as this is the only antidepressant for which clinical trial evidence shows that the benefits outweigh the risks. If treatment with fluoxetine is unsuccessful or is not tolerated because of side effects, consideration should be given to the use of another antidepressant. In this case sertraline or		If psychotherapy is not accessible, acceptable, or effective, pharmacotherapy should be considered in youth with depressive episodes of moderate severity. Pharmacotherapy should be considered as a first-line intervention in more severe cases of depression. Fluoxetine is considered a first-choice antidepressant in children / youth while escitalopram, sertraline, and, to a lesser extent, citalopram are generally considered second-choice antidepressants. Paroxetine is not recommended. TCAs and MAOIs should only be considered in treatment-resistant depression.			When indicated by clinical presentation and patient and/or family preference, an SSRI should be used. The selection of the specific SSRI should be based on the optimum combination of safety and efficacy data. All SSRIs should be slowly tapered when discontinued because of risk of withdrawal effects. Recommended SSRI : fluoxetine, citalopram, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, escitalopram.

		citalopram are the recommended second-line treatments. TCAs, paroxetine and venlafaxine should not be used for the treatment of depression in children and young people.					
Ainés	Results are similar to those found in the reviews of studies for all adult patients elsewhere in this guideline		Les stratégies thérapeutiques sont identiques à celles du patient plus jeune. Le choix de l'antidépresseur se fait de la même manière que chez le patient plus jeune. Il doit être guidé par l'expérience antérieure du patient avec un antidépresseur, les comorbidités et par les effets indésirables de l'antidépresseur. Dans le cas d'une polymédication, si un ISRS est l'option de traitement retenue, celui-ci doit être à un faible risque d'interaction médicamenteuse. Une vigilance est nécessaire lorsque que l'on traite les patients très âgés (> 75 ans).	First line: Duloxetine, mirtazapine, nortriptyline	For older adults (≥65 years) with mild to moderate MDD, we recommend offering an evidence-based psychotherapy (i.e., ACT, BT/BA, CBT, IPT, MBCT, PST) as a first-line treatment. Patient preference and the additional safety risks of pharmacotherapy should be considered when making this decision. □ The evidence does not support recommending a specific evidence-based psychotherapy over another. Fluoxetine has a long half-life and therefore may not be the best SSRI in the elderly	In older people, response to antidepressants may take longer.	
Femmes enceintes ou qui allaitent			Les stratégies thérapeutiques sont identiques à celles de	Mild to moderate MDD First line: CBT or IPT	For initiation of treatment in pregnant or breastfeeding		

			la femme non enceinte. Un traitement non médicamenteux (psychothérapie) doit être privilégié. Un traitement par antidépresseurs ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est strictement nécessaire. Les antidépresseurs suivants peuvent être utilisés quel que soit le terme: - pour les ISRS : fluoxétine, sertraline, paroxétine, citalopram, escitalopram ; - pour les IRSN : venlafaxine ; - pour les imipraminiques : clomipramine, amitriptyline, imipramine. L'indication d'allaitement pour une femme traitée par antidépresseurs doit être discutée en fonction du rapport bénéfices/risques pour la mère et pour l'enfant. En cas d'allaitement, les antidépresseurs associés à un passage faible dans le lait et des concentrations sanguines faibles ou indétectables chez les nourrissons allaités sont : - pour les ISRS : paroxétine, sertraline ;	Second line: Citalopram, escitalopram, sertraline Severe MDD Pharmacotherapy with particular agents is a first-choice treatment, either alone or in combination with CBT or IPT.	women with mild to moderate MDD, we recommend offering an evidence-based psychotherapy (i.e., ACT, BA/BT, CBT, IPT, MBCT, PST) as a first-line treatment. □ The evidence does not support recommending a specific evidence-based psychotherapy over another. □ In pregnant patients with a history of MDD prior to pregnancy who responded to antidepressant medications, and are currently stable on pharmacotherapy, weigh risk/ benefit balance to both mother and fetus in treatment decisions. Sertraline may be the best choice for pregnant women. Sertraline may also be the most appropriate medication in postpartum women who intend to breastfeed, due to the lower levels of medication transmitted to infants via breast milk. Fluoxetine has a long half-life and therefore may not be the best SSRI during pregnancy, in	

			- pour les imipraminiques : clomipramine, amitriptyline, imipramine.		women planning to breastfeed.		

Tableau F-2 Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisé

Thèmes	NICE 2019	Katzman 2014	Baldwin 2014	Bandelow 2015	Andrews 2018
Usage de la duloxétine	The evidence from controlled trials indicates that SSRIs (sertraline, escitalopram and paroxetine) and SNRIs (duloxetine and venlafaxine) are efficacious in the treatment of GAD in that relative to placebo they produce greater reductions in HAM-A ratings and increase the probability of response to treatment. Generally, effect sizes are in the low to moderate range and do not seem to differ between the different antidepressants to a clinically significant extent, although there are much more data available for some drugs than others. The following drugs were considered to have sufficient clinical effectiveness data and an acceptable harm-to-benefit ratio, and were thus considered as potentially suitable first-line pharmacological treatments: escitalopram, duloxetine, paroxetine, pregabalin, sertraline and venlafaxine XL. Duloxetine had the highest probability of conditional response (that is, response in people not discontinuing pharmacological treatment due to intolerable side effects). Duloxetine was also associated with the highest risk of discontinuation due to side effects, indicating that its overall probability of response will be lower than the	Antidepressants: Evidence from RCTs supports the use of SSRIs including escitalopram and sertraline, as well as the SNRIs duloxetine and venlafaxine XR (all Level 1) for the first-line treatment of generalized anxiety disorder (GAD). In RCT discontinuation studies, duloxetine, escitalopram, paroxetine, and venlafaxine XR have demonstrated significantly lower relapse rates over six to 18 months in the range of 10-20 % with active treatment compared to 40-56 % with placebo. Pharmacotherapeutic approaches should begin with one of the first-line options including an SSRI such as escitalopram, paroxetine, or sertraline, an SNRI such as duloxetine or venlafaxine XR, or other antidepressant such as agomelatine. Pooled analyses of subsets of older patients from multiple RCTs demonstrate that duloxetine and venlafaxine were effective for the treatment of GAD. For the management of anxiety and related disorders in patients with pain it may be helpful to consider treatments that have demonstrated efficacy in both anxiety disorders as well as pain. While there are few data	The findings provide substantial evidence for the efficacy of many antidepressant drugs – including SSRIs (citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline), SNRIs (duloxetine, venlafaxine), the tricyclics imipramine and opipramol, trazodone, and agomelatine. Among currently licensed treatments in the United Kingdom, duloxetine, escitalopram and pregabalin may have some advantages over paroxetine and venlafaxine. Recommendations Ask about the presence of coexisting depressive symptoms. Ask about long-standing anxiety in patients with depressive or unexplained physical symptoms. Assess any comorbid physical illness and enquire about excess alcohol consumption. Choose an evidence-based acute pharmacological treatment: most SSRIs (citalopram, escitalopram, paroxetine, sertraline), duloxetine, venlafaxine, pregabalin, agomelatine, quetiapine, some benzodiazepines (alprazolam, diazepam, lorazepam), imipramine, buspirone, hydroxyzine and trazodone.	First-line drugs include the SSRI and the SNRI. Patients starting treatment with antidepressants (SSRIs, SNRIs, and TCAs) should be advised that these drugs generally take effect after a latency period of about 2 weeks (range, 1–6 weeks).	Antidepressants, especially the SSRIs and, to a lesser extent the SNRIs, are the first-line medications for GAD on the basis of efficacy evidence. A review focusing on agents evaluated in three or more studies found that duloxetine produced the greatest response (followed by sertraline), escitalopram produced the greatest remission rates (followed by venlafaxine) and sertraline showed the best tolerability (followed by pregabalin). Although the tolerability profiles of SSRIs and SNRIs in patients with anxiety disorders are not fully established, systematic reviews of studies in depressed patients suggest that the SNRIs, duloxetine and venlafaxine, may be less well tolerated than the SSRIs.

	respective probability for sertraline. Recommendations If a person with GAD chooses drug treatment, offer a SSRI. Consider offering sertraline first because it is the most cost-effective drug. Informed consent should be obtained and documented. Monitor the person carefully for adverse reactions. If sertraline is ineffective, offer an alternative SSRI or a SNRI, taking into account the following factors: - tendency to produce a withdrawal syndrome (especially with paroxetine and venlafaxine) - the side-effect profile and the potential for drug interactions - the risk of suicide and likelihood of toxicity in overdose (especially with venlafaxine) - the person's prior experience of treatment with individual drugs (particularly adherence, effectiveness, side effects, experience of withdrawal syndrome and the person's preference).	available, duloxetine has demonstrated efficacy for both GAD and pain symptoms in RCTs.	Take account of patient clinical features, needs and preference and local service availability when choosing treatment, as pharmacological and psychological approaches have broadly similar efficacy in acute treatment. Consider an SSRI for first-line pharmacological treatment. SNRIs and pregabalin may be considered as alternative initial treatments if SSRIs are judged to be unsuitable. Remember that higher daily doses of pregabalin may be associated with greater response rates. Use a treatment approach that is known to be efficacious in preventing relapse.		
Posologie				60-120 mg/day	
Précautions et contre-indications			When stopping treatment, reduce the dose gradually over an extended period to avoid discontinuation and rebound symptoms: in the absence of evidence a minimum of three months is recommended for this taper period.	To avoid discontinuation syndromes, the dose should be slowly tapered at treatment termination.	Little evidence is available to guide duration of treatment. If the desired response is achieved, medication should be continued for 12 months and discontinuation should be gradual over weeks to months to minimise discontinuation symptoms.
Durée du traitement	Drug treatment should be continued for at least 6	In RCT discontinuation studies, duloxetine,	The findings of post hoc analyses of data with	Based on the findings from relapse prevention studies	Review response to initial treatment after 4–6 weeks.

	months in people who respond in the short-term	escitalopram, paroxetine, and venlafaxine XR have demonstrated significantly lower relapse rates over six to 18 months in the range of 10-20 % with active treatment compared to 40-56 % with placebo.	duloxetine, escitalopram, and with alprazolam, pregabalin and venlafaxine all suggest that response is likely only if there is an onset of effect within four weeks of treatment. The findings in patients who have responded to previous acute treatment of varying lengths reveal a significant advantage for staying on active medication (agomelatine, duloxetine, escitalopram, paroxetine, pregabalin, quetiapine, venlafaxine, vortioxetine), when compared with switching to placebo, for periods of between 6–18 months. Advise the patient that treatment periods of up to 12 weeks may be needed to assess efficacy but recognise that an absence of clinical benefit within four weeks warns that a response to unchanged treatment is unlikely Continue drug treatment for up to 18 more months in patients who have responded to treatment	and clinical experiences, drug treatment should be continued for 6–12 months after remission has occurred. In some cases, longer treatments are necessary. Some relapse prevention trials have included up to 24 months of double-blind treatment. If there is no response to the first drug after 4–6 weeks of treatment, a second standard drug should be given instead. In case of a partial response after 4–6 weeks, raising the dose can be considered first.	If there is at least partial response to initial treatment within 4–6 weeks, continue current treatment and monitor progress. Little evidence is available to guide duration of treatment. If the desired response is achieved, medication should be continued for 12 months and discontinuation should be gradual over weeks to months to minimise discontinuation symptoms.
Enfants		There is level 2 evidence for the efficacy of fluoxetine, fluvoxamine, and sertraline in GAD.	Reserve pharmacological treatments for children and teenagers who have not responded to psychological interventions, and in whom the anticipated benefits are expected to outweigh any potential risks Choose from the same range of treatments as considered for adult patients, considering an SSRI for first-line pharmacological treatment: fluoxetine may be the SSRI		A review of medication for anxiety disorders in children and adolescents concluded there was evidence of efficacy for the SSRIs. Advice should be sought before prescribing medication for children and adolescents, due to the lack of high-quality, replicated research evidence on side effects and withdrawal risks in this area, and as there is evidence that some medications may be associated with heightened

			with the best balance of potential benefit and risk		risk for suicidal ideation and parasuicidal behaviour when used to treat depression in children

Tableau F-3 Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une neuropathie diabétique périphérique

Thèmes	NICE 2019	SIGN 2019	Moulin 2014
Usage de la duloxétine	For « all Nep »: Overall, with regard to pain, the results from the analyses showed that amitriptyline, duloxetine and pregabalin consistently reduce pain compared with placebo. For peripheral Nep: Overall with regard to pain, the results from the analyses showed that duloxetine, gabapentin, and pregabalin reduce pain compared with placebo For Central Nep: There was very little evidence reporting on patient-reported global improvement in central neuropathic pain. Low and very-low quality evidence from 2 small studies suggests that cannabis sativa and duloxetine may be better than placebo at follow-up periods of less than 12 weeks. However, confidence in the results is low and data were only available on a limited number of drugs. Recommendations for treatment of all NeP (except trigeminal neuralgia) Offer a choice of amitriptyline, duloxetine, gabapentin or pregabalin as initial treatment for neuropathic pain (except trigeminal neuralgia). If the initial treatment is not effective or is not tolerated, offer one of the remaining 3 drugs, and consider switching again if the second and third drugs tried are also not effective or not tolerated.	Drugs that potentiate noradrenaline and serotonin or predominantly noradrenergic mechanisms (TCA/ SNRI), are more effective than SSRI for treating neuropathic pain. Duloxetine 60 mg daily is effective in treating painful diabetic peripheral neuropathy in the short term to 12 weeks. Scottish Medicine Consortium restricts the use of duloxetine as a second- or third-line therapy for adults with diabetic peripheral neuropathic pain. Duloxetine is restricted to initiation by prescribers experienced in the management of diabetic peripheral neuropathic pain as second- or third-line therapy. Duloxetine is the SNRI most commonly used for neuropathic pain. Recommendations: Duloxetine (60 mg/day) should be considered for the treatment of patients with diabetic neuropathic pain if other first or second line pharmacological therapies have failed. Gabapentin (titrated up to at least 1,200 mg daily) should be considered for the treatment of patients with neuropathic pain. Pregabalin (titrated up to at least 300 mg daily) is recommended for the treatment of patients with neuropathic pain if other first and second line pharmacological treatments have failed. Amitriptyline (25 - 125 mg/day) should be considered for the treatment of patients with neuropathic pain (excluding HIV-related neuropathic pain). Combination therapies should be considered for patients with neuropathic pain In patients with neuropathic pain who do not respond to gabapentinoid (gabapentin / pregabalin) alone, and who are unable to tolerate other combinations, consideration should be given to the addition of an	Two classes of medications are recommended for first-line treatment in the management of NeP – anticonvulsants and certain antidepressants. The SNRIs, duloxetine and venlafaxine, have mainly been studied in painful diabetic neuropathy. Duloxetine has demonstrated significant pain relief relative to placebo in three RCTs, with a combined NNT of 5.0. A recent RCT comparing a combination of standard doses of duloxetine (60 mg daily) and pregabalin (300 mg daily) with high-dose monotherapy (duloxetine 120mg daily or pregabalin 600 mg daily) found no significant difference in 24 h average pain, although side effects were comparable. Available studies do not support a recommendation of any one specific drug combination for NeP, although these studies do provide a rationale for combination pharmacotherapy. Relative to the previous guidelines for management of NeP published in 2007, duloxetine has been upgraded from a second-line to a first-line agent. TCAs, gabapentinoids and SNRIs are, therefore, now all considered to be first-line agents in the management of chronic NeP. If a TCA fails or is contraindicated, the use of a gabapentinoid or an SNRI, such as duloxetine, should be considered. If one of the latter agents provides only partial pain relief, it is reasonable to add the other agent because there is evidence that combination pharmacotherapy can be helpful.

Thèmes	NICE 2019	SIGN 2019	Moulin 2014
		opioid such as morphine or oxycodone. The risks and benefits of opioid use need to be considered.	
Posologie		The recommended dose of duloxetine is 60 mg per day in a single dose (doses up to 120 mg have been used).	Starting dose and titration: 30 mg/day; increase weekly by 30 mg/day Usual maintenance dose: 60–120 mg/day
Précautions et contre-indications			Contraindicated in patients with glaucoma. Adverse effects: sedation, nausea, constipation, ataxia, dry mouth
Durée du traitement		Duloxetine 60 mg daily is effective in treating painful diabetic peripheral neuropathy in the short term to 12 weeks.	

Tableau F-4 Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une fibromyalgie

Thèmes	SIGN 2019	Evciik 2019	Macfarlane 2017
Usage de la duloxétine	Several studies and meta-analyses have shown benefit of duloxetine in patients with a variety of chronic pain conditions. A meta-analysis of pain control in fibromyalgia has shown that treatment with duloxetine was associated with better pain control (30 % improvement in pain score, RR 1.52, 95 % CI 1.24 to 1.86, $p < 0.0001$ versus placebo; 50 % improvement in pain score, RR 1.60, 95 % CI 1.22 to 2.10, $p = 0.0007$). Duloxetine and milnacipran were effective in reducing pain by ≥ 50 % in patients with fibromyalgia compared to placebo (SMD, -0.23, 95 % CI -0.29 to -0.18). There were no significant improvements in quality of life, reduction in fatigue or sleep disruption. Recommendations: Pregabalin (titrated up to at least 300 mg daily) is recommended for the treatment of patients with fibromyalgia. Duloxetine (60 mg/day) should be considered for the treatment of patients with fibromyalgia Amitriptyline (25 - 125 mg/day) should be considered for the treatment of patients with fibromyalgia Fluoxetine (20-80 mg/day) should be considered for the treatment of patients with fibromyalgia	Drugs shown to be effective in FM are tricyclic antidepressants (TSA), cyclobenzaprine, tramadol, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), and certain antiepileptics. The choice of pharmacological treatment in patients with FM should be based on the patient's clinical features, adverse effects, and response to treatment. Recommendations: SNRIs (i.e., duloxetine, milnacipran) can be used in the treatment of FM (duloxetine 60 mg/day, milnacipram 100 to 200 mg/day). Pregabalin can be used at a dose of 300 to 450 mg/day in patients with FM, when pain is the dominant symptom with concomitant sleep disturbance and fatigue. The use of SSRIs in FM patients is not recommended; however, they can be used in the treatment of depression and anxiety disorders in patients with FM. Amitriptyline can be used at a dose of 10 to 25 mg/day in patients with FM below 60 years of age, who do not have any cardiac problems and who do not use other antidepressant drugs. Drug combinations may be administered in FM patients, who do not respond to monotherapy, under careful observation and with consideration of the adverse effects. The use of MAOIs in FM patients is not recommended. The use of NSAIDs in FM patients is not recommended.	Duloxetine, short term (up to 12 weeks) and long term (up to 28 weeks), was more effective than placebo at reducing pain (RR > 30 % pain, RR 1.38, 95 % CI 1.22 to 1.56), although there was no significant effect at 20–30 mg/day and no difference between doses of 60 and 120 mg/day. A previous review reported small effects on sleep (-0.24; -0.37, to -0.12) and disability (-0.33; -0.43, to -0.24) but no effect on fatigue. There are differences in the strength of recommendations relating to pharmacological therapies: anticonvulsants and SNRIs were strongly recommended by the Canadian and Israeli guidelines while the German and these EULAR guidelines provide a weak recommendation. We now recommend that nonpharmacological therapy should be first-line therapy and then if there is a lack of effect that there should be individualised therapy according to patient need, which may include pharmacological therapy. Recommendations: Duloxetine and milnacipran evaluation: weak for (100 % agreement). Anticonvulsant evaluation: pregabalin—weak for (94 % agreement); gabapentin—research only (100 % agreement). Amitriptyline evaluation: weak for, at low dose (100 % agreement). Tramadol evaluation: weak for (100 % agreement). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) evaluation: weak against (94 % agreement). Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) evaluation: weak against (81 % agreement). Non-steroidal anti-inflammatory

Thèmes	SIGN 2019	EvciK 2019	Macfarlane 2017
			drugs (NSAIDs) evaluation: weak against (100 % agreement).
Posologie	60 mg/day	Treatment is recommended to be titrated gradually starting with low doses. 60 mg/day	
Précautions et contre-indications			
Durée du traitement			

Tableau F-5 Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une arthrose du genou

Thèmes	SIGN 2019	VA/DoD 2014	RACGP 2018	Bannuru 2019
Usage de la duloxétine	Pooled data analyses from two studies in patients with knee osteoarthritis show that 64.9 % of patients in the duloxetine group, compared with 44.9 % in the placebo group, reported improvement in pain from baseline to end point (RR 1.45, 95 % CI 1.22 to 1.71; $p < 0.001$). Treatment with duloxetine 60-120 mg daily is associated with significant pain reduction and improved function in patients with pain due to osteoarthritis of the knee. In this study, the Brief Pain Inventory scale (BPI) average pain response rates (≥ 30 % pain reduction from baseline to end point) were significantly higher in the duloxetine group versus placebo group (65.3 % versus 44.1 %, $p \leq 0.001$). The 50 % response rates of BPI average pain did not significantly differ between the two groups (duloxetine 43.8 % versus placebo 32.3 %, $p = 0.068$). Recommendations: Duloxetine (60 mg/day) should be considered for the treatment of patients with osteoarthritis. Strong opioids should be considered as an option for pain relief for patients with osteoarthritis, and only continued if there is ongoing pain relief. Regular review is required. Paracetamol (1,000-4,000 mg/day) should be considered alone or in combination with NSAIDs in the management of pain in patients with hip or knee osteoarthritis in addition to non-pharmacological treatments.	Duloxetine is a SNRI that is FDA-approved for the management of chronic musculoskeletal pain such as OA for patients with OA of the knee who have an inadequate response or intolerance to NSAIDs. Duloxetine 60 to 120 mg daily resulted in moderate improvement in pain and small increase in function in patients with symptomatic knee OA. Only the 60-mg dose was approved because no incremental benefit and increases in the incidence of adverse events were seen with the higher dose. Compared with NSAIDs alone, adding duloxetine to NSAID therapy has been shown to provide moderate additional analgesic and functional benefits. Recommendations In patients with no contraindications to pharmacologic therapy, clinicians should consider acetaminophen or oral non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as first line treatment. For patients with persistent moderate or moderately severe osteoarthritis pain, clinicians may offer duloxetine or tramadol as an alternative or adjunct to oral NSAIDs.	It may be appropriate to offer duloxetine for some people with knee OA. Duloxetine currently does not have an indication for OA, and should be considered as an investigational medication only. It could be considered for some people with knee OA when other forms of pain relief are inadequate. The use of duloxetine for knee OA adjunctively with NSAIDs, thus reducing the usage of NSAIDs and paracetamol, would be clinically useful to reduce adverse events. Recommendations: NSAID, taken orally at low doses for short periods are recommended for some people with knee and/or hip OA. Monitoring for possible adverse effects of the drugs is necessary. Although there is no recommendation either for or against NSAIDs applied locally to the skin, it may be reasonable to trial topical NSAIDs for a short period, with monitoring of possible adverse effects, then discontinue use if not effective. Duloxetine could be considered for some people with knee and/or hip OA when other forms of pain relief are inadequate. Although there is no recommendation either for or against paracetamol, it may be reasonable to trial paracetamol for a short period in some people with knee and/or hip OA, with monitoring of possible adverse effects, then discontinue use if not effective.	Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were strongly recommended for use in Knee OA patients with no comorbidities. No interventions were strongly recommended for use for individuals with Knee OA with concomitant widespread pain disorders (e.g., fibromyalgia) and/or depression. Of the non-Core interventions, topical NSAIDs were recommended more strongly than all oral analgesics due to a favorable balance of consistent efficacy and minor, transient side effects. Conditionally recommended treatments for patients with widespread pain and/or depression included oral NSAIDs of any category, duloxetine, and topical NSAIDs. Use of duloxetine was supported by moderate quality evidence in a large number of patients and was specifically recommended for this comorbidity class due to its specific effects on depressive symptoms. In the current guidelines, duloxetine was only recommended as a Level 2 treatment for knee OA patients with depression and/or widespread pain disorders. Its status was equivocal (40-59 % in favor) for individuals with knee OA without comorbidities and with frailty.

Thèmes	SIGN 2019	VA/DoD 2014	RACGP 2018	Bannuru 2019
			Corticosteroid injections could be offered for short-term symptom relief for some people with knee and/or hip OA, but care should be taken with repeated injections because of potential harm.	
Posologie	60 mg/day	Max dose is 60 mg daily. Higher doses are not associated with improved outcomes but a higher rate of adverse events is reported.		
Précautions et contre-indications		Duloxetine therapy can be limited by adverse gastrointestinal, central nervous system and other reactions. The most common adverse events in clinical trials were nausea, dry mouth, fatigue, somnolence and constipation. When duloxetine is added on to a NSAID, the incidence of adverse events (i.e., nausea, dry mouth, constipation, fatigue, decreased appetite and dizziness) and withdrawals due to intolerance is slightly to moderately increased relative to those for NSAID therapy alone.	Among the participants in the three included RCTs, treatment with duloxetine was well tolerated, with the majority of adverse events being of mild or moderate intensity (eg constipation, nausea, hyperhidrosis, cough, myalgia, arthralgia, palpitations).	Duloxetine was conditionally not recommended for patients with GI or CV comorbidities since it demonstrated higher rates of GI adverse events in a large sample of patients
Durée du traitement				

Tableau F-6 Modalités d'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une lombalgie chronique

Thèmes	NICE 2016	SIGN 2019	KCE 2017	HAS 2019	VA/DoD 2017	Qaseem 2017
Usage de la duloxétine	SNRIs: there was no difference for any of the outcomes except for an increase in adverse events in the intervention group and a benefit of SNRIs on EQ-5D. The GDG considered that consistent evidence from these RCTs for each of the antidepressant classes reviewed was sufficient to warrant a recommendation to advise against the use of SSRIs, SNRIs and TCAs in this population. Recommendations Consider oral NSAIDs for managing low back pain. Prescribe oral NSAIDs for low back pain at the lowest effective dose for the shortest possible period of time. Consider weak opioids (with or without paracetamol) for managing acute low back pain only if an NSAID is contraindicated, not tolerated or has been ineffective. Do not offer SSRI, SNRI or TCA for managing low back pain.	There is some evidence to support the use of duloxetine 60-120 mg in patients with chronic low back pain. Mean changes in SF-36 bodily pain scores during treatment were 1.36 with placebo, 1.95 with duloxetine 60 mg ($p < 0.05$ versus placebo), and 2.11 with duloxetine 120 mg ($p < 0.05$ versus placebo). Mean changes in RMDQ-24 were -1.3 with placebo, -2.7 with duloxetine 60 mg ($p < 0.05$ versus placebo), and -2.9 with duloxetine 120 mg ($p < 0.05$ versus placebo). Duloxetine showed a statistically significant reduction in BPI average pain compared with placebo. NSAIDs should be considered in the treatment of patients with chronic non-specific low back pain. Tricyclic antidepressants should not be used for the management of pain in patients with chronic low back pain. Strong opioids should be considered as an option for pain relief for patients with chronic low back pain or osteoarthritis, and only continued if there is ongoing pain relief.	No clinically important difference was observed for any of the reported critical outcomes for SSRIs or TCAs compared with placebo. Similar results were observed for SNRIs compared with placebo except for reduction of pain $> 30\%$ and quality of life measured on EQ-5D where a benefit of SNRIs was seen. In terms of adverse events, a clinically important harm of both SSRIs and SNRIs was observed compared with placebo. Some recent RCTs appeared to confirm the benefit of duloxetine compared to placebo in chronic low back pain (especially if there is a neuropathic pain component). In chronic pain, where central sensitisation and/or a neuropathic pain component may be present, TCAs and SNRIs could be useful. The CBIP/BCFI mentioned that TCA (amitriptyline) and duloxetine can be indicated in neuropathic pain and other chronic pain. If a medication is required for managing low back	1^{ère} intention AINS: Peuvent être proposés après évaluation de la balance bénéfice/risque en fonction des antécédents, pour la plus courte durée possible, à la dose efficace la plus faible. Paracétamol: Peut être utile à visée symptomatique pour traiter la douleur. 2^{ème} intention TCA ou IRSN: Peuvent être envisagés soit en cas de radiculalgie chronique à composante neuropathique soit en cas de troubles anxio-dépressifs associés, en tenant compte de la balance bénéfice/risque. Opiodes: Les opioïdes faibles peuvent être proposés avec ou sans association au paracétamol, à faible dose, en cas d'échec ou de contre-indication aux AINS, pour la plus courte durée possible. Gabapentinoïdes:	The benefit of duloxetine for chronic LBP in terms of both pain and function improvement is small. In one RCT, duloxetine was associated with improvement in BPI with a higher proportion of patients experiencing 50% improvement in the BPI. However, when function was measured with the RMDQ, the comparative data were inconclusive. In patients with LBP, duloxetine and TCAs have been shown to have a small positive effect on both pain and function. Recommendations For patients with acute or chronic low back pain, we recommend treating with NSAID, with consideration of patient-specific risks. For patients with chronic low back pain, we suggest offering treatment with duloxetine, with consideration of patient-specific risks.	Moderate-quality evidence showed that duloxetine was associated with a small improvement in pain intensity and function compared with placebo. The risk for serious adverse events did not differ between duloxetine and placebo, although duloxetine was associated with increased risk for withdrawal due to adverse events. Recommendations For patients with chronic low back pain, clinicians and patients should initially select nonpharmacologic treatment. In patients with chronic low back pain who have had an inadequate response to nonpharmacologic therapy, clinicians and patients should consider pharmacologic treatment with NSAID as first-line therapy, or tramadol or duloxetine as second-line therapy. Clinicians should only consider opioids as an option in patients who have failed the aforementioned treatments.

Thèmes	NICE 2016	SIGN 2019	KCE 2017	HAS 2019	VA/DoD 2017	Qaseem 2017
	Do not offer paracetamol alone for managing low back pain. Do not routinely offer opioids for managing acute low back pain Do not offer opioids for managing chronic low back pain. Do not offer anticonvulsants for managing low back pain.	Regular review is required.	pain, consider oral NSAIDs. Do not routinely offer TCA or SNRI for managing chronic low back pain. Do not routinely offer paracetamol (as single medication) for managing low back pain. Think about weak opioids for the shortest period possible for managing acute low back pain only if an NSAID is contraindicated, not tolerated or has been ineffective. Do not offer anticonvulsants for managing low back pain in absence of a neuropathic pain component. Do not offer SSRI for managing low back pain.	Peuvent être envisagés soit en cas de radiculalgie chronique à composante neuropathique		
Posologie					Starting dose: 30 mg/day Max dose: 60 mg/day	
Précautions et contre-indications					There are more adverse effects associated with duloxetine when compared to placebo. These include nausea, insomnia, dry mouth, constipation, somnolence, and fatigue. Additionally, duloxetine has a risk of hepatotoxicity and should	

Thèmes	NICE 2016	SIGN 2019	KCE 2017	HAS 2019	VA/DoD 2017	Qaseem 2017
					not be used in individuals with liver disease.	
Durée du traitement						

ANNEXE G

Évaluation des lecteurs externes

Tableau G-1 Évaluation des lecteurs externes

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Dr Anne-Marie Pinard	
Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées ?	
Première impression : un certain nombre non négligeable de fautes d'orthographe, ce qui m'étonne et me distrait! Plusieurs oublis de l'italique et des majuscules dans les noms des tests et échelles. Phrases parfois très longues et difficiles à suivre. Dans les résumés, il pourrait être intéressant de mentionner les doses utilisées (encadrés jaunes). De façon générale, plutôt facile à lire. Informations bien présentées, parfois à mes yeux des tableaux seraient utiles au lieu de longs paragraphes.	Le rapport n'est pas encore passé en révision linguistique. Une fois cette étape franchie, les modifications requises seront faites (fautes d'orthographe, majuscules, termes en italique, etc.)
Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste ?	
Oui, pour un médecin ou un pharmacien	NA
La méthodologie est-elle robuste ?	
Je crois que oui, mais je ne suis pas spécialiste des revues de littérature!	NA
Les éléments de réflexion sont-ils tous présents ?	
Non, je pense qu'on doit y ajouter des éléments liés à l'utilisation en clinique, comme les doses et insister sur la durée des traitements pour la portion douleur. Plusieurs comparatifs sont peu tolérables en clinique à long terme, comme prégabaline 150 BID...	Les doses et les durées moyennes de traitement sont précisées dans le descriptif des études de chacune des indications. Cet état des connaissances vise à rapporter les résultats issus

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
De plus duloxétine est aussi utilisée en clinique pour autre conditions neuropathiques, avec succès : Névralgie post zona, sciatalgie.... Je ne sais pas si la littérature est probante (en douleur, je me plais à dire que la seule chose qui marche sans effet secondaire est la petite tape dans le dos, car les évidences sont généralement très faibles!)	des essais cliniques réalisés sur le sujet. La précision suivante a toutefois été ajoutée dans la discussion du rapport pour tenir compte de cette limite : « De plus, il semble que les doses maximales utilisées pour certains comparateurs actifs, notamment l'amitriptyline et la nortriptyline pour le traitement de la NDP, sont difficilement atteignables en clinique ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus ». Seules, les 6 indications de la duloxétine approuvées par Santé Canada sont traitées dans le présent état des connaissances.
L'analyse des données est-elle concise et pertinente ?	
Généralement oui. Les tableaux permettraient de synthétiser les infos et de rendre le document plus court. Pour la lombalgie, il faudrait préciser si c'est lombalgie mécanique ou avec sciatalgie, ça change tout!	La synthèse narrative des résultats est requise dans les rapports produits par l'INESSS. Un encadré résumé faisant apparaître les messages clés (ou résultats principaux) est présent après chaque sous-section. Les critères de sélection utilisés pour la lombalgie correspondent à ceux de l'indication pour laquelle la duloxétine est approuvée par Santé Canada, à savoir une lombalgie chronique sans composante neuropathique. Une précision a été ajoutée dans la section 1.1.
Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés ?	
Il y aurait lieu d'ajouter les doses utilisées dans les conclusions, et préciser les durées de Tx. En clinique souvent 6 semaines avant effet max, si étude dure 12 semaines, ça ne fait pas long! Aussi savoir les doses de départ serait intéressant. Je ne commence jamais à 60 mg... et 15 mg existe aux USA!	Les doses et les durées moyennes de traitement sont précisées dans le descriptif des études de chacune des indications. Elles correspondent à celles rapportées dans la littérature à la suite de la publication des résultats des essais cliniques. Une

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	comparaison de l'efficacité des différentes doses de duloxétine utilisées dans les études est également présente pour chaque indication et des précisions ont été ajoutées dans le résumé et la discussion du rapport (voir la réponse suivante pour les détails de ces précisions).
Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède ?	
Oui, sauf pour les doses utilisées dans les études. Voir mon commentaire dans le texte. Évidemment ça s'appuie sur peu de patients mais on ne peut pas changer ça!	Les phrases suivantes ont été ajoutées dans le résumé et la discussion du rapport : « Il est important de noter que la dose généralement utilisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine était de 60 mg par jour. Bien que des doses allant jusqu'à 120 mg ont été utilisées dans quelques études, très peu de ces études permettent de bien comparer l'efficacité relative de ces deux doses. Toutefois, lorsque cela était possible, les résultats obtenus entre les doses de 60 et de 120 mg étaient similaires. »
S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois ?	
Les populations étudiées ne sont pas toujours comparables à ce qu'on voit en clinique. Un diabétique avec neuropathie ne peut pas souvent « se rendre » à pregabalin 150 BID ou Amitriptyline 50 hs!	Cet état des connaissances vise à rapporter les résultats issus des essais cliniques réalisés sur le sujet. La précision suivante a toutefois été ajoutée dans la discussion du rapport pour tenir compte de cette limite : « De plus, il semble que les doses maximales utilisées pour certains comparateurs actifs, notamment l'amitriptyline et la nortriptyline pour le traitement de la NDP, sont difficilement atteignables en clinique ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus ».

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Les références sont-elles complètes et d'actualité ?	
En dépression et TAG, pas mon monde, je ne sais pas. En douleur, voici deux études que j'utilise souvent, qui ne sont pas mentionnées. 1) Citrome, L., & Weiss–Citrome, A. (2012). A systematic review of duloxetine for osteoarthritic pain: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed?. Postgraduate medicine, 124(1), 83-93. (https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/pgm.2012.01.2521?src=recsys) 2) Brown, J. P., & Boulay, L. J. (2013). Clinical experience with duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. A focus on osteoarthritis of the knee. Therapeutic advances in musculoskeletal disease, 5(6), 291-304. (https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1759720x13508508)	Seules les revues systématiques publiées entre 2014 et 2019 ont été incluses dans le présent état des connaissances. La même fenêtre temporelle a été utilisée pour les GPC, alors qu'aucune limite de temps n'a été utilisée pour les études primaires. Les revues narratives ont été exclues de la revue systématique de l'INESSS.
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport ? (1 =Très insuffisante, 5 = suffisante, 10 = excellente)	
8 / 10	NA
Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ?	
Les médecins de première ligne, les spécialistes en douleur, orthopédie, physiatrie, endocrino, md interne, neurologie, psychiatrie. Les pharmaciens en hôpital et en communautaire. Les IPS. La RAMQ (idéalement qu'on puisse aller au delà de 60 mg quand les bénéfices y sont!!!) Les assureurs privés La SAAQ L'armée canadienne et les anciens combattants	NA

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?	
Les congrès québécois et canadiens des différentes spécialités mentionnées plus haut (je ne les connais pas tous) Poster au congrès mondial de douleur (IASP, Amsterdam juin 2021) Journées de pharmaco des différentes universités Colloque provincial de douleur chronique (Québec, mars 2021) Société canadienne de douleur (Montréal, avril 2021)	NA
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – Section résumé	
On parlait des modalités d'usage seulement dans les GPC? Rien dans la littérature? Vais peut être en savoir plus en lisant tout le document...	Les modalités d'usage de la duloxétine proviennent en effet des GPC retenus pour chaque indication, alors que les résultats sur l'efficacité et l'innocuité de la molécule proviennent des études primaires et revues systématiques sélectionnées par l'INESSS.
Reformuler la phrase suivante : Pour documenter les modalités d'usage de la duloxétine, 28 GPC ont été retenus, plusieurs des indications à l'étude n'étant toutefois abordées que dans 3 GPC	Reformulation proposée : « Pour documenter les modalités d'usage de la duloxétine, 28 GPC ont été retenus. Cependant, seuls 3 GPC se sont intéressés à plusieurs des indications de cet antidépresseur. »
Remplacer EI non graves par EI mineurs	Les deux formulations étant acceptées, il a été décidé de conserver EI non graves par soucis de cohérence avec d'autres états des connaissances publiés par l'INESSS.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – Section méthodologie	
Information incomplète dans l'annexe A au sujet des sites contenant des informations sur les études scientifiques actuellement en cours ont été consultés	L'information manquante a été ajoutée à l'annexe A : Les sites suivants répertoriant les études en cours ont été visités : • ClinicalTrials.gov : https://clinicaltrials.gov/ • International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO): http://apps.who.int/trialsearch/
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – Section résultats Sous-section sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo dans le traitement de la dépression majeure	
Commentaire concernant la phrase suivante : <i>Une autre publication dont l'objectif était de comparer le début d'action de la duloxétine et de l'escitalopram selon la sous-échelle Maier à 2 semaines en incluant aussi un groupe de comparaison exposé à un placebo n'a pas trouvé de différence statistiquement significative pour ce qui est de la réponse et de la rémission à la fin de l'étude (8 semaines) entre les participants ayant pris la duloxétine et ceux sous placebo [Nierenberg et al., 2007]; cette étude n'avait toutefois qu'une puissance de 20 % pour détecter une différence de 5 % du taux de rémission entre les deux groupes.</i> <u>Une phrase de 7 lignes c'est plus difficile à suivre !</u>	La phrase a été reformulée dans le rapport : « Une autre publication retenue avait pour objectif de comparer le début d'action à 2 semaines de la duloxétine et de l'escitalopram selon la sous-échelle Maier en incluant aussi un groupe de comparaison exposé à un placebo [Nierenberg et al., 2007]. Celle-ci n'a pas trouvé de différence statistiquement significative pour ce qui est de la réponse et de la rémission à la fin de l'étude (8 semaines) entre les participants ayant pris la duloxétine et ceux sous placebo. Cette étude n'avait toutefois qu'une puissance de 20 % pour détecter une différence de 5 % du taux de rémission entre les deux groupes. »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire sur la traduction des termes "Visual Analogue Scale" et de l'abréviation utilisée On utilise couramment EVA en français	L'abréviation VAS a été remplacée partout dans le texte par EVA
Commentaire sur les phrases suivantes : <i>Pour la mesurer, les auteurs ont eu recours à l'échelle "brief pain inventory" (BPI) ou à l'échelle visuelle analogue ("Visual analogue scale", VAS). La VAS peut être utilisée dans son ensemble pour évaluer la douleur globale ou selon un des 5 sous-domaines qui la composent : mal de tête, douleur du dos, douleur à l'épaule, interférence avec les activités quotidiennes, durée de la douleur à l'éveil.</i> <u>Je ne saisis pas à quoi on réfère ici... Douleur au dos et à l'épaule ? Que fait-on de ceux qui ont mal aux jambes ou au ventre ?</u>	Dans les publications retenues, celles-ci faisaient appel à cette échelle visuelle analogue pour la douleur. Les données étaient présentées soit selon pour la douleur globale (Overall pain) ou pour certains aspects listés dans le paragraphe. Il n'est pas précisé dans les articles pourquoi les douleurs aux jambes ou au ventre ne sont pas considérées isolément. Les phrases ont été reformulées dans le rapport : « Pour la mesurer, les auteurs ont eu recours à l'échelle "Brief Pain Inventory" (BPI) ou à l'échelle visuelle analogue pour la douleur (EVA). L'EVA peut être utilisée dans son ensemble pour évaluer la douleur globale ou certaines douleurs plus spécifiques selon les 5 sous-domaines suivants : mal de tête, douleur du dos, douleur à l'épaule, interférence avec les activités quotidiennes, durée de la douleur à l'éveil. »
Commentaire sur la section surlignée en jaune dans la phrase suivante : Dans ces études, une amélioration statistiquement significative de la douleur chez les participants exposés à la duloxétine comparativement aux participants exposés à un placebo a été observée uniquement en présence d'un niveau élevé d'anxiété (sous-domaine de la douleur du dos : $p = 0,05$; VAS douleur global: $p = 0,233$ et VAS par sous-domaine : valeurs de p allant de 0,116 à 0,967) ou en présence d'arthrite (VAS douleur global: $p < 0,001$ et VAS par sous-domaine : valeurs de p allant de $< 0,001$ à 0,002; exception faite pour la douleur de l'épaule : $p = 0,088$).	La phrase a été reformulée dans le rapport : « Dans ces études, une amélioration statistiquement significative de la douleur chez les participants exposés à la duloxétine comparativement aux participants exposés à un placebo a été observée uniquement en présence d'un niveau élevé d'anxiété (EVA douleur du dos : $p = 0,05$; EVA douleur globale: $p = 0,233$ et EVA

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<u>Encore une fois je ne saisis pas à quoi on fait référence...</u>	des autres domaines à savoir le mal de tête, la douleur à l'épaule, l'interférence avec les activités quotidiennes, la durée de la douleur à l'éveil : valeurs de p allant de 0,116 à 0,967) ou en présence d'arthrite (EVA douleur globale: $p < 0,001$ et EVA par domaine : valeurs de p allant de $< 0,001$ à 0,002; exception faite pour la douleur de l'épaule : $p = 0,088$). »
COMMENTAIRES DU DR PINARD PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – Section résultats Sous-Section sur la comparaison entre la duloxétine et l'imipramine dans le traitement de la dépression majeure	
Commentaire sur le paragraphe suivant En résumé <i>Selon les documents retenus chez les personnes adultes atteintes d'un trouble dépressif majeur :</i> ○ <i>La duloxétine aurait une efficacité moins bonne que de l'imipramine quant à l'amélioration de l'état dépressif (niveau de preuve faible).</i> <u>Je pense que cette conclusion est trop forte pour ce qu'en concluent les auteurs. La différence n'est pas réellement significative cliniquement.</u>	Cette phrase a été reformulée dans le rapport : En résumé Selon les documents retenus chez les personnes adultes atteintes d'un trouble dépressif majeur : ○ Il y a une différence statistiquement significative en faveur de l'imipramine comparativement à la duloxétine pour ce qui a trait à l'amélioration de l'état dépressif (niveau de preuve faible).
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo à court terme dans le traitement du NDP	
Commentaire sur le paragraphe suivant : <i>Dans les deux groupes d'âge, une augmentation statistiquement significative a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo pour ce qui est du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % ou 30 % sur l'échelle du weekly mean of the 24-hour average pain (valeurs $p < 0,01$ et $p < 0,001$, respectivement).</i> <u>J'ai du relire cette phrase 3 fois pour comprendre !</u>	La phrase a été reformulée. Dans les deux groupes d'âge, une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % ou 30 % sur l'échelle du <i>weekly mean of the 24-hour average pain</i> a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	au groupe qui a reçu un placebo (valeurs $p < 0,01$ et $p < 0,001$, respectivement).
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le pregabaline à court terme dans le traitement du NDP	
Commentaire sur le paragraphe suivant <i>En résumé...</i> <i>Selon les documents retenus chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique :</i> <i>Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre la duloxétine et la pré-gabaline pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes. Par ailleurs, la duloxétine est statistiquement non-inférieure à la pré-gabaline pour le soulagement de la douleur dans les deux études comportant un devis de non-infériorité (niveau de preuve modéré).</i> <i>en clinique il est assez rare que l'on se rende à 150 BID.... Importance de noter les doses !</i>	Cet état des connaissances vise à rapporter les résultats issus des essais cliniques réalisés sur le sujet. La précision suivante a toutefois été ajoutée dans la discussion du rapport pour tenir compte de cette limite : « De plus, il semble que les doses maximales utilisées pour certains comparateurs actifs, notamment l'amitriptyline et la nortriptyline pour le traitement de la NDP, sont difficilement atteignables en clinique ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus ».
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et l'amitriptyline à court terme dans le traitement du NDP	
Commentaire sur la section surlignée en jaune. <i>L'ECRA de Boyle et ses collaborateurs compare la duloxétine à 60 ou 120 mg par jour avec l'amitriptyline à 50 ou 75 mg par jour, alors que dans l'ECRA de Kaur et ses collaborateurs, les participants reçoivent une dose flexible de chaque médicament, soit de 20 à 60 mg par jour de duloxétine ou de 10 à 50 mg par jour d'amitriptyline.</i> <u>Doses très rarement atteintes en clinique</u>	Cet état des connaissances vise à rapporter les résultats issus des essais cliniques réalisés sur le sujet. La précision suivante a toutefois été ajoutée dans la discussion du rapport pour tenir compte de cette limite : « De plus, il semble que les doses maximales utilisées pour certains comparateurs actifs, notamment l'amitriptyline et la nortriptyline pour le traitement de la NDP, sont difficilement atteignables en clinique ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus ».

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire sur le paragraphe suivant : <i>Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à l'amitriptyline, pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique est jugé faible</i> Il faut aussi tenir compte que les ADT sont très très souvent contre indiqué chez les patients diabétiques, mais pas le duloxétine. En ce sens, ne reflète pas notre population.	Cet état des connaissances vise à rapporter les résultats issus des essais cliniques réalisés sur le sujet. Cette information est toutefois très intéressante pour bien mettre en perspective la signification de ces résultats. La précision suivante a donc été ajoutée au début de la section sur la neuropathie diabétique périphérique du rapport : « Il est toutefois important de souligner que les antidépresseurs tricycliques (soit l'amitriptyline et la nortriptyline) sont souvent contre indiqués chez les personnes diabétiques, à l'inverse de la duloxétine. »
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et la nortriptyline à court terme dans le traitement du NDP	
Commentaire sur la portion surlignée en jaune dans la phrase suivante : <i>L'étude se déroule sur six semaines durant lesquelles les participants reçoivent une dose flexible de duloxétine comprise entre 30 et 60 mg par jour, ou une dose flexible de nortriptyline comprise entre 25 et 75 mg par jour, selon leur tolérance [Zakerkish et al., 2017].</i> <u>Très rare en clinique</u>	Cet état des connaissances vise à rapporter les résultats issus des essais cliniques réalisés sur le sujet. La précision suivante a toutefois été ajoutée dans la discussion du rapport pour tenir compte de cette limite : « De plus, il semble que les doses maximales utilisées pour certains comparateurs actifs, notamment l'amitriptyline et la nortriptyline pour le traitement de la NDP, sont difficilement atteignables en clinique ce qui limite l'interprétation des résultats obtenus. »
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo à court terme dans le traitement de la fibromyalgie	
Commentaire sur la portion surlignée en jaune dans la phrase suivante : <i>La majorité des études retenues utilise une dose fixe ou flexible de duloxétine comprise entre 60 et 120 mg par jour, à l'exception de l'étude d'Arnold et ses collaborateurs publiée en 2012 qui utilise une dose fixe de 30 mg par jour de</i>	Les résultats des essais cliniques comparant différentes doses de duloxétine sont mentionnés pour chaque indication décrite dans le présent état des connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>duloxétine [Arnold et al., 2012] et l'étude de Russel et ses collaborateurs qui utilise une dose de 20 mg en plus des doses de 60 et 120 mg [Russell et al., 2008a].</i> <u>Élément important. Doses plus élevées souvent bcp plus efficaces en clinique.</u>	
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et la pregabaline à court terme dans le traitement de la fibromyalgie	
Commentaire sur la portion surlignée en jaune dans la phrase suivante : <i>Dans l'étude de Gilron et ses collaborateurs, une amélioration statistiquement significative est observée chez les participants qui ont reçu la prégabaline comparativement aux participants qui ont reçu la duloxétine, uniquement pour ce qui est de l'interférence de la douleur sur le sommeil (valeur de $p < 0,05$) [Gilron et al., 2016].</i> <u>À quelle dose se sont rendus les participants?</u>	Les participants de cette étude ont reçu la dose maximale tolérée de chaque médicament soit jusqu'à 120 mg par jour pour la duloxétine et 450 mg par jour pour la prégabaline, tel qu'indiqué dans la section 2.5.2 de l'état des connaissances.
Commentaire sur la phrase suivante : <i>Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à la prégabaline, pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de fibromyalgie est jugé faible (voir le tableau D-3 de l'annexe D).</i> <u>Encore une fois me semble dose dépendant selon les études!</u>	Le niveau de preuve scientifique reflète la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité des résultats. De plus, selon les études qui ont été retenues, il est difficile d'effectuer une comparaison directe entre les différentes doses de duloxétine utilisées.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et la gabapentine à court terme dans le traitement de l'arthrose du genou	
Commentaires sur la phrase suivante : <i>L'étude retenue pour évaluer l'efficacité de la duloxétine comparativement à la gabapentine est un ECRA à double insu qui porte sur 150 participants et qui s'est déroulée sur 12 semaines. Les participants ont soit reçu une dose de duloxétine de</i>	Les participants devaient avoir une arthrose du genou idiopathique d'intensité modérée à sévère et être capable de marcher.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
60 mg par jour, soit une dose de gabapentine de 600 mg par jour [Enteshari-Moghaddam et al., 2019]. <u>Type de douleur des participants? Si mécanique ou neuropathique ça ait une différence ! Souvent les deux en arthrose, choix des patients a son importance ici!</u> <u>Comment était divisée la dose de gabapentine? Habituellement TID ou QID, observance à long terme très mauvaise!</u>	La dose de gabapentine était de 300 mg BID dans cette étude.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo à court terme dans le traitement de la lombalgie chronique	
Commentaires sur la phrase suivante : <i>Seule une étude de Skljarevski et ses collaborateurs n'observe pas d'amélioration significative sur l'échelle du weekly mean of the 24-h average pain à la fin des 13 semaines de traitement chez les participants qui ont reçu la duloxétine, comparativement au placebo, bien qu'une amélioration significative soit observée avec la duloxétine entre les semaines 3 et 11 de l'étude [Skljarevski et al., 2009]</i> <u>Dose?</u>	Dans cette étude, trois doses fixes de 20, 60 et 120 mg de duloxétine par jour étaient utilisées, mais les résultats décrits ne s'appliquent qu'aux doses de 60 et 120 mg. La précision a été ajoutée dans l'état des connaissances.
Commentaires sur la phrase suivante : <i>Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités avec une dose de 60 mg de duloxétine comparativement aux participants traités avec une dose de 120 mg, aussi bien sur les échelles qui mesurent le niveau d'intensité de la douleur, que sur celles qui mesurent le niveau de fonctionnement global et la qualité de vie.</i> <u>Combien d'études regardent cette portion? Combien de patients? On observe très souvent une amélioration significative des patients entre 0 et 90 mg!</u>	Les résultats ne s'appliquent qu'à la seule étude qui permet de comparer l'efficacité de différentes doses de duloxétine pour cette indication, tel que cité dans l'état des connaissances.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaires sur la phrase suivante : <i>La recherche systématique de la littérature scientifique a également permis de retenir 2 revues systématiques qui portent sur l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, pour le traitement de la lombalgie chronique [Chou et al., 2017; Chou et al., 2016].</i> <u>Ils utilisent les mêmes études que ce qui a été utilisé pour le présent rapport?</u>	Oui. Toutefois, l'état des connaissances de l'INESSS inclut une étude supplémentaire (Konno et coll. 2016) que les deux RS sélectionnées n'avaient pas incluse puisqu'elle a été publiée après la période de recherche de ces RS.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION INNOCUITÉ Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo	
Commentaires sur la phrase suivante : <i>Dans la publication de Raskin et collaborateurs (2008) [Raskin et al., 2008], les participants de moins de 75 ans avaient une augmentation statistiquement significative du taux de nausée lorsque exposés à la duloxétine (dose de 60 mg par jour) comparativement à ceux sous placebo (15,4 % vs 0 %, $p < 0,001$, respectivement),</i> <u>??? je ne pense pas qu'un taux de nausée existe. « nombre de patients ayant la nausée serait mieux!</u>	La phrase a été reformulée dans le rapport : « Dans la publication de Raskin et collaborateurs (2008) [Raskin et al., 2008], les participants de moins de 75 ans avaient significativement plus de nausée lorsque exposés à la duloxétine (dose de 60 mg par jour) comparativement à ceux sous placebo (15,4 % vs 0 %, $p < 0,001$, respectivement) »
Commentaires sur la phrase suivante : <i>Parmi les études sélectionnées, vingt-neuf montrent une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'effets indésirables dans le groupe duloxétine comparativement au groupe placebo</i> <u>Phrase ne fait pas de sens... on ne peut pas augmenter la proportion de patients qui arrêtent. À reformuler</u>	La phrase a été reformulée dans le rapport : « Parmi les études sélectionnées, 29 ont rapporté une proportion plus grande (et statistiquement significative) de personnes qui ont arrêté leur traitement à cause d'effets indésirables dans le groupe duloxétine comparativement au groupe placebo. »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Commentaire sur la phrase suivante : <i>En ce qui concerne les EI graves, dix-neuf des études retenues en ont rapporté chez les participants qui ont reçu la duloxétine, sans qu'un lien direct entre les EI observés et l'usage de duloxétine n'ait été évalué. En revanche, dans six publications, les auteurs ont affirmé que les EI graves constatés dans le groupe traité par la duloxétine n'étaient pas dus au traitement.</i> <u>Combien au total ont rapporté des effets graves? Sur combien?</u>	La phrase a été reformulée dans le rapport : « En ce qui concerne les EI graves, <u>dix-neuf des 67 études</u> retenues ont rapporté chez les participants qui ont reçu la duloxétine, sans qu'un lien direct entre les EI observés et l'usage de duloxétine n'ait été évalué. En revanche, <u>dans six autres publications</u>, les auteurs ont affirmé que les EI graves constatés dans le groupe traité par la duloxétine n'étaient pas dus au traitement. »
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION INNOCUITÉ Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et la prégabaline	
Commentaire sur la portion surlignée en jaune de la phrase suivante : <i>... alors qu'une étude montre une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont eu au moins un effet indésirable dans le groupe traité par la duloxétine, comparativement au groupe traité par la prégabaline (duloxétine : 74 %; prégabaline : 37 %; valeur de $p < 0,05$)</i> <u>proportion?</u>	La phrase a été reformulée dans le rapport : « ... alors qu'une étude montre une proportion plus grande (et statistiquement significative) de participants qui ont eu au moins un effet indésirable dans le groupe traité par la duloxétine, comparativement au groupe traité par la prégabaline (duloxétine : 74 % ; prégabaline : 37 %; valeur de $p < 0,05$) »
Commentaire sur la portion surlignée en jaune de la phrase suivante : <i>Lorsque les effets indésirables spécifiques sont analysés séparément, trois études rapportent une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont souffert de nausées dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu la prégabaline (valeurs de $p = 0,014$ à $< 0,001$) [Bidari et al., 2019; Joharchi et al., 2019; Tanenberg et al., 2011], alors que deux études rapportent une augmentation statistiquement significative de la</i>	La phrase été reformulée ainsi : « ...alors que deux études rapportent une incidence plus élevée (et statistiquement significative) d'œdèmes chez les participants qui ont reçu la prégabaline (valeurs de $p < 0,001$) »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<i>proportion de participants qui ont souffert d'œdèmes dans le groupe qui a reçu la prégabaline (valeurs de $p < 0,001$) [Joharchi et al., 2019; Tanenberg et al., 2011]</i> <u>?? comme si à la base des participants avaient déjà des oedemes...</u>	
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION INNOCUITÉ Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et l'amitriptyline	
Commentaire sur le paragraphe suivant : <i>En résumé...</i> ☐ Selon les documents retenus : • <i>La fréquence des EI et la proportion de participants qui a arrêté son traitement à cause d'EI associés au traitement est similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et ceux exposés à l'amitriptyline.</i> <u>Cette conclusion ne semble pas compatible avec les données présentées ci-haut</u>	Ce paragraphe a été modifié dans le rapport : <i>En résumé...</i> ☐ Selon les documents retenus : • La proportion de participants qui a arrêté son traitement à cause d'EI associés au traitement est similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et ceux exposés à l'amitriptyline. • Les EI d'intensité modérée à sévère sont plus fréquents chez les personnes qui ont reçu l'amitriptyline comparativement aux personnes qui ont reçu la duloxétine.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION INNOCUITÉ Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et l'escitalopram	
Commentaire sur la phrase suivante : <i>L'article de Clayton et collaborateurs [Clayton et al., 2007] a porté sur les effets des deux antidépresseurs sur le fonctionnement sexuel parmi les participants des études de Nierenberg et collaborateurs [Nierenberg et al., 2007] et Pigot et collaborateurs [Pigott et al., 2007].</i>	L'information suivante (soulignée) a été rajoutée au texte : « L'article de Clayton et collaborateurs [Clayton et al., 2007] a porté sur les effets des deux antidépresseurs sur le fonctionnement sexuel

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<u>Hommes et femmes? Ça prend de l'importance ici!</u>	parmi les participants des études de Nierenberg et collaborateurs [Nierenberg et al., 2007] et Pigot et collaborateurs [Pigott et al., 2007]. Les auteurs ont eu recours au questionnaire sur les changements du fonctionnement sexuel ("changes in sexual functioning questionnaire"). <u>Il y avait au total 65,2 % de femmes. »</u>
Commentaire sur la phrase suivante : <i>Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a également été observée entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de l'apparition de troubles sexuels chez les participants qui n'en présentaient aucun avant le début du traitement, soit 20 % de la population à l'étude, ou pour ce qui est de la résolution des troubles sexuels chez les participants qui présentaient des troubles sexuels avant le début du traitement, soit 80 % de la population à l'étude</i> <u>Phrase difficile à comprendre, je ne suis pas certaine de la signification!</u>	La phrase a été reformulée dans le rapport : « Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a également été observée pour ce qui est de l'apparition de troubles sexuels chez les participants qui n'en présentaient aucun avant le début du traitement, soit 20 % de la population à l'étude. De même, les auteurs n'ont pas rapporté de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement pour ce qui est de la résolution des troubles sexuels chez les participants qui présentaient des troubles sexuels avant le début du traitement, soit 80 % de la population à l'étude. »
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION INNOCUITÉ Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et la sertraline	
Commentaires sur la portion surlignée en jaune dans les phrases suivantes : L'étude retenue pour évaluer l'efficacité de la duloxétine face à la sertraline dans un contexte de trouble dépressif majeur présente des données d'innocuité [Mowla et al., 2016]. Elle rapporte que le nombre d'abandons dus au traitement était de quatre dans le groupe sertraline et cinq dans le groupe duloxétine. Durant l'étude, la perte d'appétit et les troubles gastriques étaient les effets indésirables rapportés dans les	La phrase a été reformulée dans le rapport : L'étude retenue pour évaluer l'efficacité de la duloxétine face à la sertraline dans un contexte de trouble dépressif majeur présente des données d'innocuité [Mowla et al., 2016]. Elle comprenait un total de 63 participants (31 exposés à la duloxétine

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
deux groupes, alors que des vertiges et des troubles sexuels ont été plus spécifiquement rapportés chez les participants traités par la duloxétine ou par la sertraline, respectivement. Aucune donnée précise n'a toutefois été présentée dans l'article <u>Sur combien de patients?</u> <u>Pas clair qui avait quoi</u>	et 32 exposés à la sertraline). Elle rapporte que le nombre d'abandons dus au traitement était de quatre dans le groupe sertraline et cinq dans le groupe duloxétine. Durant l'étude, la perte d'appétit et les troubles gastriques étaient les principaux effets indésirables rapportés dans les deux groupes. Cependant, les participants traités par la duloxétine rapportaient davantage de vertiges que ceux traités par la sertraline, alors que l'inverse était observé en ce qui concerne les troubles sexuels. Aucune donnée précise n'a toutefois été présentée dans l'article.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION MODALITÉS D'USAGE Sous-section portant sur la lombalgie chronique	
Commentaires sur la portion surlignée en jaune de la phrase suivante : <i>Dans tous les GPC retenus, les AINS représentent l'option de traitement pharmacologique à privilégier en première intention chez les personnes atteintes de lombalgie chronique.</i> <u>Je pense que c'est en lombalgie simple sans douleur neuropathique (sans sciatalgie)</u>	Absolument. Le présent état des connaissances ne s'applique aussi qu'à la lombalgie chronique sans composante neuropathique.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION MODALITÉS D'USAGE Sous-section portant sur précautions et contre-indications	
Commentaires sur la portion surlignée en jaune de la phrase suivante : <i>Le GPC canadien retenu pour la NDP ne recommande pas l'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes de glaucome [Moulin et al., 2014].</i>	Le guide ne précise pas le type de glaucome. Le guide cité dans l'état des connaissances a été publié en 2014 et rencontre donc les critères d'inclusion du document pour lequel les GPC sélectionnées devaient avoir été publiés entre 2014 et 2019.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<u>Angle fermé ou mal contrôlé est ce qu'on utilise maintenant. Ce guideline date de 2007... les choses ont évolué depuis!</u>	
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION MODALITÉS D'USAGE Sous-section portant sur la durée du traitement	
Commentaires sur la portion surlignée en jaune de la phrase suivante : <i>D'après la monographie canadienne, une durée de traitement de 4 semaines permet d'apprécier adéquatement la réponse thérapeutique de la duloxétine chez les personnes atteintes de TDM ou de TAG,</i> <u>À dose thérapeutique</u>	Oui
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION DISCUSSION Sous-section portant sur l'innocuité de la duloxétine	
Commentaires sur la portion surlignée en jaune de la phrase suivante : <i>Parmi les études primaires dans lesquelles un placebo servait de comparateur et qui rapportent des EI à la suite de l'usage de la duloxétine, l'incidence des EI rapportée est significativement plus élevée que celle du placebo dans 29 études,</i> <u>Sur combien?</u>	67 études tel qu'indiqué au début de la section innocuité. La précision a été ajoutée dans la section Discussion.
Commentaires sur la portion surlignée en jaune de la phrase suivante : <i>Les EI associés à l'usage de la duloxétine et rapportés dans la littérature scientifique sont le plus souvent d'ordre systémique et ils ne sont pas graves.</i> <u>Ça veut dire quoi? Systémique par opposition à quoi?</u>	Le terme « systémique » fait référence ici à une atteinte de différentes parties du corps, par opposition aux atteintes locales.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION DISCUSSION Sous-section portant sur les modalités d'usage	
Commentaire sur la phrase suivante <i>La dose de 120 mg est peu souvent recommandée puisqu'aucune preuve n'indique que cette dose pourrait apporter un avantage supplémentaire à la personne traitée et qu'il est considéré que cette augmentation de la dose pourrait mener à un plus grand nombre d'effets indésirables.</i> <u>Entre les eux il y a la dose de 0 mg qui est celle que j'utilise le plus en clinique quand le patient a des assurances !!!!</u>	Bien que quelques études du présent état des connaissances offraient une dose flexible pouvant aller jusqu'à 120 mg, leurs résultats n'ont pas été stratifiés sur la dose utilisée (60, 90 ou 120 mg). Il est donc difficile de se prononcer sur la dose de 90mg.
COMMENTAIRES DU DR PINARD PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION DISCUSSION Sous-section portant sur les forces et limites	
La non-précision des dosages dans ce document, qui résulte possiblement de la non précision dans les études, me semble être une faiblesse.	Effectivement, c'est un bon point. Cependant, l'INESSS ne peut pas apporter plus de précisions qu'indiquées dans les études sélectionnées pour l'élaboration de ses productions scientifiques. L'impossibilité de comparer directement dans la plupart des études les résultats obtenus pour les différentes doses de duloxétine évaluées a été ajouté dans la section « Limites » de la discussion. De plus, la précision suivante a été ajoutée dans le résumé et la discussion du rapport : « Il est important de noter que la dose généralement utilisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine était de 60 mg par jour. Bien que quelques études ont utilisé des doses allant jusqu'à 120 mg, très peu d'études permettent de bien comparer l'efficacité relative de ces deux doses. Toutefois, lorsque cela était possible, les résultats obtenus entre les doses de 60 et de 120 mg étaient similaires. »

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
COMMENTAIRES DU DR PINARD PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION CONCLUSION	
Commentaire sur la phrase suivante: <i>Enfin, les posologies recommandées dans les GPC retenus concordent : ceux-ci recommandent généralement une dose de 60 mg par jour.</i> <u>On devait nuancer en disant que peu d'études ont utilisé plus de 60 mg, c'est en tout cas le cas en douleur!!!</u>	La précision suivante a été ajoutée dans le résumé et la discussion du rapport : « Il est important de noter que la dose généralement utilisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine était de 60 mg par jour. Bien que quelques études ont utilisé des doses allant jusqu'à 120 mg, très peu d'études permettent de bien comparer l'efficacité relative de ces deux doses. Toutefois, lorsque cela était possible, les résultats obtenus entre les doses de 60 et de 120 mg étaient similaires. »
DR VALERIE TOURJMAN	
Le rapport est-il facile à lire? Les informations sont-elles bien présentées?	
Le style est un peu dense. Je crois que les résultats devraient être présentés aussi dans un tableau résumé	La synthèse narrative des résultats est requise dans les rapports produits par l'INESSS. Le résumé du rapport a été modifié pour tenter de présenter une synthèse plus claire des résultats.
Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste?	
Non	Le résumé du rapport a été modifié pour tenter de présenter une synthèse plus claire des résultats.
La méthodologie est-elle robuste?	
Un diagramme PRISMA devrait être inclus Avec les raisons d'inclusion et exclusion des articles	Un diagramme de flux ainsi que des tableaux présentant les articles inclus et ceux exclus

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
	figurent dans l'annexe B, tel que décrit dans la section 2.1 du présent état des connaissances.
Les éléments de réflexion sont-ils tous présents?	
L'effet de la duloxetine sur la cognition est un élément manquant L'effet sur l'incontinence urinaire est aussi important L'inhibition modérée du 2D6 avec une interaction avec les médicaments Les restrictions hépatiques sont passées un peu vite	La cognition n'a pas été retenue comme issue d'intérêt pour les raisons suivantes : ○ Il est difficile de savoir si l'amélioration des fonctions cognitives est liée à la diminution des symptômes dépressifs (résolution de la maladie) ou à l'antidépresseur lui-même. ○ Les échelles à utiliser pour évaluer les fonctions cognitives en dépression sont mal définies. ○ Cet aspect a peu ou pas été étudié avec les autres antidépresseurs. Des conclusions à cet égard seraient donc très difficile à tirer. Bien qu'important pour le choix du médicament à prescrire, l'effet sur l'incontinence urinaire, l'inhibition modérée du 2D6 avec une interaction avec les médicaments et les restrictions hépatiques ne faisaient pas partie des objectifs de cet état des connaissances, mais ils pourront faire l'objet de recherches approfondies dans le cadre de l'élaboration d'un guide d'usage optimal de l'usage de la duloxétine, si une demande en ce sens est priorisée par l'INESSS.
L'analyse des données est-elle concise et pertinente?	
Généralement oui Parfois des caveats sur la méthodologie sont émis d'une façon qui semble non nuancé car s'appliquent autant à d'autre AD	Dans la mesure où l'état des connaissances portait sur l'usage de la duloxétine, l'accent a été mis sur cette molécule.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés?	
Je crois qu'un tableau résumé et simplifié serait utile	Un encadré synthèse est présent après chaque section. Par contre, le résumé du rapport a été modifié pour tenter de présenter une synthèse plus claire des résultats.
Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède?	
Généralement oui Voir les commentaires dans le texte Un tableau pour chaque section aiderait	Un encadré synthèse est présent après chaque section de résultats.
S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois?	
Oui	NA
Les références sont-elles complètes et d'actualité?	
Généralement oui Voir les commentaires dans le texte Un tableau pour chaque section aiderait	NA
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport? (1 =Très insuffisante, 5 = suffisante, 10 = excellente)	
7/10	NA
Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport?	
Administrateurs des institutions de santé Comités de pharmacologie, qualité de l'acte	Ce rapport avait comme objectif premier un état des connaissances sur la duloxétine ; les informations sur la façon d'amorcer et d'ajuster les traitements ainsi que les précautions pourront être

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
Si mieux présenté- MD, pharmaciens, IPS- mais il faudrait ajouter la façon d'amorçé et ajuster les traitements et les précautions sinon c'est trop aride	présentés dans un guide d'usage optimal, si une demande en ce sens est priorisée par l'INESSS.
Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé?	
Association des médecins psychiatres du québec Canadian Psychiatric association Formation médicale continue des divers hôpitaux	NA
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo dans le traitement de la dépression majeure	
Commentaire sur la phrase suivante : <i>Une des études retenues, dont la mesure de l'état dépressif était un paramètre d'évaluation secondaire (la douleur était l'issue primaire), n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe exposé à la duloxétine et celui exposé au placebo [Brannan et al., 2005].</i> <u>Le HAMD à l'inclusion était 15 donc un DM légère. Ceci réduit les chances de trouver une différence statistiquement significative</u>	La suggestion a été ajoutée au texte : « Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les participants devaient avoir un score minimal de 15 sur la HAMD, donc une dépression majeure a priori légère, pour être inclus. Ce critère aurait pu diminuer les chances d'observer une différence statistiquement significative entre les groupes. »
Commentaire sur la phrase suivante : <i>Une autre publication dans laquelle la duloxétine était utilisée comme référence active n'a pas réussi à montrer une différence statistiquement significative entre le placebo et la duloxétine quant à l'amélioration de l'état dépressif (mesuré à l'aide de la MADRS après 8 semaines de traitement), cette dernière étant toutefois considérée comme un échec par les auteurs puisque la molécule d'intérêt n'a pas non plus réussi à se différencier du placebo [Baldwin et al., 2012].</i> <u>Donc, ne devrait pas être maintenu dans l'analyse</u>	Dans la mesure où l'échec d'une étude telle que définie dans la publication de Baldwin et collaborateurs (2012) ne faisait pas partie des critères d'exclusion considérés dans la revue systématique de l'INESSS, cette publication a été conservée pour l'analyse. Toutefois, il est à noter que la majorité des autres études retenues ont montré une meilleure efficacité de la duloxétine face au placebo quant à l'amélioration de l'état dépressif. Cette conclusion a été mise en avant dans le présent rapport.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
<u>Efficacité de la duloxétine dans le mild, moderate and severe depression</u> Shelton RC, Andorn AC, Mallinckrodt CH, et al. Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22(6):348-355. doi:10.1097/YIC.0b013e32821c6189	La publication de Shelton et collaborateurs n'a pas été retenue dans la revue systématique de l'INESSS en raison du type de publication qui ne correspondait pas aux critères d'inclusion.
Commentaire sur la phrase suivante : <i>À l'inverse, l'étude Perahia et al. 2009 [Perahia et al., 2009] a conclu à une diminution plus faible de la composante mentale du SF36 chez les personnes traitées par la duloxétine comparativement aux personnes qui ont reçu le placebo (-1,11 vs -5,74; $p = 0,02$) mais il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de la composante physique (-0,45 vs 0,33 ; $p = 0,415$).</i> <u>Phrase qui n'est pas claire</u>	La phrase a été reformulée dans le rapport : « À l'inverse, dans l'étude Perahia et al. 2009 [Perahia et al., 2009], bien qu'une diminution du score de la composante mentale du SF36 ait été constatée dans les deux groupes comparés (duloxétine et placebo), l'ampleur de cette réduction était plus faible dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement à celui recevant le placebo (-1,11 vs -5,74; respectivement; $p = 0,02$). Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est de la composante physique (-0,45 vs 0,33 ; $p = 0,415$). »
Il faudrait ajouter ici l'effet de la duloxetine sur la fonction cognitive- Raskin, J., Wiltse, C. G., Siegal, A., Sheikh, J., Xu, J., Dinkel, J. J., ... & Mohs, R. C. (2007). Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. American Journal of Psychiatry, 164(6), 900-909. On peut ajouter aussi les études sur la vortioxetine Katona, Mahableshwarkar qui ont confirmé l'effet de la duloxetine sur la mémoire verbale Herrera-Guzmán, I., Gudayol-Ferré, E., Herrera-Guzmán, D., Guàrdia-Olmos, J., Hinojosa-Calvo, E., & Herrera-Abarca, J. E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and	La cognition n'a pas été retenue comme issue d'intérêt pour les raisons suivantes : ○ Il est difficile de savoir si l'amélioration des fonctions cognitives est liée à la diminution des symptômes dépressifs (résolution de la maladie) ou à l'antidépresseur lui-même. ○ Les échelles à utiliser pour évaluer les fonctions cognitives en dépression sont mal définies. ○ Cet aspect a peu ou pas été étudié avec les autres antidépresseurs. Des conclusions à cet égard seraient donc très difficile à tirer.

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
mental processing speed in patients with major depressive disorder. Journal of psychiatric research, 43(9), 855-863.	
Commentaire sur le paragraphe suivant : <i>Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement au placebo pour le traitement des symptômes dépressifs est jugé élevé chez l'adulte mais faible chez les personnes mineures. Il est jugé modéré pour le traitement de la récurrence, pour le fonctionnement global, la détérioration ou l'amélioration ainsi que la sévérité des symptômes, la qualité de vie et la douleur chez l'adulte mais il est jugé faible pour ce qui est du traitement de la rechute chez l'adulte (voir le tableau D-1 de l'annexe D).</i> <u>Il ne faut pas négliger l'effet chez les personnes âgées</u> Références ajoutées : Del Casale, A., Girardi, P., Brugnoli, R., Sani, G., Di Pietro, S., Brugnoli, C., ... & Tatarelli, R. (2012). Duloxetine in the treatment of elderly people with major depressive disorder. Rivista di psichiatria, 47(6), 479-488. Wise, T. N., Wiltse, C. G., Iosifescu, D. V., Sheridan, M., Xu, J. Y., & Raskin, J. (2007). The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. International journal of clinical practice, 61(8), 1283-1293.	L'effet chez la personne âgée n'a pas été négligé et dans l'ensemble les résultats étaient similaires à ceux chez l'adulte d'où une conclusion générale. La 1^{re} référence suggérée est une revue systématique datant de 2012 donc elle n'a pas été retenue dans la sélection faite par l'INESSS La 2^e référence a été sélectionnée et incluse dans l'analyse du présent rapport
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et l'escitalopram dans le traitement de la dépression majeure	
Commentaires sur le paragraphe suivant : Ces résultats devraient toutefois être considérés avec précaution. En effet, dans certaines études, les participants du groupe exposé au escitalopram recevaient une dose de 10 mg par jour pendant deux à quatre semaines avant de voir leur dose quotidienne augmentée à 20 mg jusqu'à la fin de l'étude, alors que ceux exposés à la	La phrase suivante a été ajoutée au rapport : « Enfin, la présence d'un conflit d'intérêts potentiel dans ces études est à souligner, le commanditaire

COMMENTAIRES DES LECTEURS EXTERNES	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE DE PROJET
duloxétine n'avaient pas d'augmentation progressive de leur dose et ont toujours reçu une dose de 60 mg. <u>Il y a aussi le facteur que dans plusieurs de ces études le sponsor était la compagnie qui fabriquait l'escitalopram</u>	de ces études étant le fabricant de l'escitalopram. »
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et la venlafaxine dans le traitement du TAG	
Commentaires sur la phrase suivante : Les résultats obtenus sur l'échelle du HAMA, en utilisant une borne de non-infériorité de -1,5, montrent que la duloxétine est non-inférieure à la venlafaxine pour diminuer le niveau d'anxiété des participants après 10 semaines de traitement [Allgulander et al., 2008]. <u>Il serait intéressant d'avoir les doses moyennes</u> <u>Malheureusement je n'ai pas accès à l'article</u>	Pour la duloxétine : dose moyenne de 89,8 mg par jour et dose médiane de 90 mg par jour. Pour la venlafaxine : dose moyenne de 153,6 mg par jour et dose médiane de 150 mg par jour. La précision a été ajoutée dans l'état des connaissances.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et l'amitriptyline à court terme dans le traitement du NDP	
Commentaires sur la phrase suivante : <i>Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et l'amitriptyline dans les 2 études retenues en ce qui concerne le taux de participants pour qui un soulagement de la douleur d'au moins 50 % a été observé sur l'échelle de l'EVA [Kaur et al., 2011], ou la sévérité moyenne de la douleur sur l'échelle du BPI [Boyle et al., 2012].</i> <u>Est-ce qu'il y a des différences de tolérabilité entre les deux molécules?</u>	Ce paramètre est présenté dans la section 2.8.1.5 qui compare l'innocuité des deux médicaments et où il est mentionné que la proportion de participants qui a arrêté son traitement à cause d'EI associés au traitement est similaire entre les groupes.

COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION RESULTATS Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et la gapapentine à court terme dans le traitement du NDP	
Commentaires sur la phrase suivante : <i>Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre une dose flexible de 30 à 60 mg par jour de duloxétine et une dose flexible de 300 à 900 mg par jour de gabapentine pour ce qui est de la douleur mesurée par les échelles de l'EVA (valeur de $p = 0,357$), de l'interférence au sommeil (valeur de $p = 0,081$) et du CGIC (valeur de $p = 0,185$) [Majdinasab et al., 2019].</i> <u>La dose de 30mg de duloxetine ne se distingue pas du placebo en dépression, elle n'est pas non plus une dose IRSN- choix étrange</u>	Les doses de médicaments correspondent à celles rapportées dans la littérature suite à la publication des résultats des essais cliniques.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION INNOCUITÉ Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo dans le traitement de dépression majeure	
Commentaire sur la portion de la phrase suivante surlignée en jaune: Dans la publication de Raskin et collaborateurs (2008) [Raskin et al., 2008], les participants de moins de 75 ans avaient une augmentation statistiquement significative du taux de nausée lorsque exposés à la duloxétine (dose de 60 mg par jour) comparativement à ceux sous placebo (15,4 % vs 0 %, $p < 0,001$, respectivement), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la présence de fatigue (4,2 % vs 4,3 %; $p = 1,00$). <u>Ca serait important de noter la chronologie d'effet secondaire- donc baisse rapide de nausée</u> Référence ajoutée : Greist, J., McNamara, R. K., Mallinckrodt, C. H., Rayamajhi, J. N., & Raskin, J. (2004). Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine. <i>Clinical therapeutics</i>, 26(9), 1446-1455.	Les études retenues dans la présente revue systématique ne rapportent pas de chronologie des effets secondaires répertoriés. Cette information pourrait toutefois être approfondie lors de travaux subséquents visant l'élaboration d'un guide d'usage optimal, si une demande en ce sens est priorisée par l'INESSS.

COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION INNOCUITÉ Sous-section portant sur la comparaison entre la duloxétine et le placebo dans le traitement de dépression majeure	
Commentaire sur la portion de la phrase suivante surlignée en jaune: <i>Enfin, cinq autres études ont rapporté des EI graves, leurs auteurs précisant toutefois qu'ils ne pouvaient pas exclure un lien direct avec l'usage de la duloxétine, à savoir une lésion au foie, une asthénie, une hypoglycémie, un comportement d'automutilation, une douleur dans la poitrine, une attaque de panique et une fracture de la hanche suivant une chute [Gao et al., 2015; Murakami et al., 2015; Mahableshwarkar et al., 2013; Gaynor et al., 2011b; Yasuda et al., 2011].</i> <u>Avis d'une contreindication de prescrire duloxetine à des personnes avec atteinte hépatique ou vulnérabilité hépatique ex consommation alcool importante</u> Référence ajoutée Westanmo, A. D., Gayken, J., & Haight, R. (2005). Duloxetine: a balanced and selective norepinephrine-and serotonin-reuptake inhibitor. American journal of health-system pharmacy, 62(23), 2481-2490.	Les auteurs ne rapportent pas si les participants concernés étaient concernés par ces contre-indications avant leur entrée dans les études. Il n'est pas mentionné s'ils étaient à risque de développer ces EI du fait de leur condition de santé. Cette information pourrait toutefois être approfondie lors de travaux subséquents visant l'élaboration d'un guide d'usage optimal, si une demande en ce sens est priorisée par l'INESSS.
COMMENTAIRES PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION DISCUSSION Sous-section portant sur les bilans principaux	
Commentaire sur la portion de la phrase suivante surlignée en jaune : <i>Concernant le trouble dépressif majeur chez l'adulte, les résultats montrent que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo, avec un niveau de preuve jugé faible à élevé, selon les paramètres cliniques évalués</i> <u>Est-ce que j'ai mal lu les sections qui semblait suggérer un niveau de preuve modéré à élevé?</u>	Le niveau de preuve a été jugé de faible à modéré pour ce qui est de l'augmentation du temps avant la survenue de la récurrence et de la rechute, ainsi que de la diminution des taux de rechute et de récurrence. Il était modéré à élevé pour les autres paramètres.

COMMENTAIRES DU DR TOURJMAN PRÉSENTS DANS LE RAPPORT – SECTION CONCLUSION	
Commentaire sur la section suivante : <i>Pour le traitement du trouble de dépression majeur :</i> <u>Population personne âgées ?</u>	Dans la mesure où les conclusions des études faites exclusivement chez la personne âgée étaient dans l'ensemble similaires à celles des études faites chez l'adulte, une conclusion générale a été présentée dans le présent rapport.
Commentaire sur la phrase suivante qui fait suite au commentaire du Dr Pinard : <i>Enfin, les posologies recommandées dans les GPC retenus concordent : ceux-ci recommandent généralement une dose de 60 mg par jour.</i> <u>On devait nuancer en disant que peu d'études ont utilisé plus de 60 mg, c'est en tout cas le cas en douleur !!! D'accord avec ceci. Certains patients peuvent bénéficier de doses plus élevées</u>	La phrase suivante a été ajoutée dans le résumé et la discussion du rapport, en lien avec les résultats des études primaires analysées : « Il est important de noter que la dose généralement utilisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine était de 60 mg par jour. Bien que des doses allant jusqu'à 120 mg ont été utilisées dans quelques études, très peu de ces études permettent de bien comparer l'efficacité relative de ces deux doses. Toutefois, lorsque cela était possible, les résultats obtenus entre les doses de 60 et de 120 mg étaient similaires. »
RÉFÉRENCES RAJOUTÉES PAR DR TOURJMAN	
Hossain SM, Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. The Clinical journal of pain 2016;32(11):1005-10.	Cette revue systématique a été exclue car celle de Lunn et collaborateurs présentait une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts (Lunn, Michael PT, Hughes, Richard AC, Wiffen, Philip J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(10)

Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, et al. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD006533. Published 2012 Oct 17. doi:10.1002/14651858.CD006533.pub2	Cette revue systématique n'a pas été considérée pour la revue systématique de l'INESSS car elle ne respectait pas l'un des critères d'inclusion à savoir être publiée entre 2014 et 2019.
Li X, Zhu L, Zhou C, Liu J, Du H, Wang C, Fang S. Efficacy and tolerability of short-term duloxetine treatment in adults with generalized anxiety disorder: A meta-analysis. PLoS One 2018;13(3):e0194501.	Cette revue systématique a été retenue dans la sélection de la revue systématique de l'INESSS
Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet (London, England) 2019;393(10173):768-77.	Cette revue systématique a été retenue dans la sélection de la revue systématique de l'INESSS
He H, Xiang Y, Gao F, et al. Comparative efficacy and acceptability of first-line drugs for the acute treatment of generalized anxiety disorder in adults: A network meta-analysis. J Psychiatr Res. 2019;118:21-30. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.08.009	Cette revue systématique a été retenue dans la sélection de la revue systématique de l'INESSS
Lee YH et Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology international 2016;36(5):663-72.	Cette revue systématique n'a pas été retenue pour la revue systématique de l'INESSS car celles de RS de Lunn et collaborateurs et Welsh et collaborateurs présentaient une meilleure qualité méthodologique et plus de résultats d'intérêts. NB : - Lunn, Michael PT, Hughes, Richard AC, Wiffen, Philip J. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia [Systematic Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015;(10) - Welsh P, Uceyler N, Klose P, Walitt B, Hauser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev 2018;2: Cd010292.
Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med 2017;166(7):480-92.	Cette revue systématique a été retenue dans la sélection de la revue systématique de l'INESSS

DR FRÉDÉRIC MORIN	
Le rapport est-il facile à lire ? Les informations sont-elles bien présentées?	
Texte intrinsèquement lourd. Mais bien ordonné et facile d'y revenir	NA
Le résumé est-il accessible pour un lecteur non spécialiste?	
Non	NA
La méthodologie est-elle robuste?	
Oui pour ce type de texte	NA
Les éléments de réflexion sont-ils tous présents?	
Dans le domaine de la douleur (OA, fibro et lombalgie), l'utilisation de la duloxétine en combithérapie avec d'autres co-analgésique n'a été que survolé alors que très important au niveau clinique. Élément manquant à mon avis	Pour la lombalgie et l'arthrose du genou, aucune des études primaires et RS retenues ne rapportent de résultats sur l'utilisation de la duloxétine en combithérapie avec d'autres médicaments. La RS sélectionnée pour la lombalgie souligne le peu de données disponibles et recommande plus de recherche et d'études sur les combithérapies. La RS sélectionnées pour l'arthrose du genou ne mentionne que des combinaisons de la duloxétine avec la warfarine ou un AINS en rapportant que ces combinaisons augmenteraient le risque de saignement des personnes. Pour la fibromyalgie, seule une des études primaires rapporte des données sur l'efficacité de la combinaison duloxétine-prégabaline, comparativement à un placebo ou aux deux médicaments en monothérapie et des résultats de l'efficacité du traitement de combinaison ont été ajoutés dans l'état des connaissances.

	Il est toutefois important de rappeler que le présent état des connaissances vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine seule et que l'emphase a été mise sur les résultats qui permettaient d'isoler l'effet de la duloxétine. Une plus grande attention serait portée sur les traitements de combinaisons dans le cas où un guide d'usage optimal viendrait à être produit.
L'analyse des données est-elle concise et pertinente?	
Oui	NA
Les résultats de l'évaluation sont-ils clairement présentés?	
Oui	NA
Les conclusions sont-elles claires, en lien avec l'analyse qui précède?	
L'utilisation de dose supérieure à 60 mg n'est pas bien statuée dans les conclusions	Les phrases suivantes ont été ajoutées au résumé et à la discussion du rapport : « Il est important de noter que la dose généralement utilisée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine était de 60 mg par jour. Bien que des doses allant jusqu'à 120 mg ont été utilisées dans quelques études, très peu de ces études permettent de bien comparer l'efficacité relative de ces deux doses. Toutefois, lorsque cela était possible, les résultats obtenus entre les doses de 60 et de 120 mg étaient similaires. »
S'il y a lieu, les recommandations sont-elles applicables dans le contexte actuel québécois?	
Oui	NA
Les références sont-elles complètes et d'actualité?	
N'ai pas fait de validation avec littérature MAJ	NA
Contenu spécifique : Vous êtes invité à commenter plus en détail les sections pour lesquelles vous avez une expertise particulière.	

J'ai exclusivement révisé les segments sur la fibromyalgie, l'arthrose du genou et la lombalgie, étant de mes compétences. Le segment sur l'arthrose du genou est incomplet (p.57 et 58). Alors que l'on décrit des doses de 60 et 120 mg dans les études retenues, aucune donnée, analyse ou conclusion n'est décrite en rapport avec les 2 doses. Devrait être complété tel que fait pour la lombalgie (p.61)		Sur les 6 études primaires retenues pour l'arthrose du genou, trois études utilisent une dose fixe de duloxétine de 60 mg par jour et trois études utilisent une dose flexible comprise entre 60 et 120 mg par jour. Toutefois ces trois dernières études ne détaillent pas l'efficacité des différentes doses de duloxétine utilisées et regroupent les résultats du groupe duloxétine pour évaluer l'efficacité du médicament comparativement au placebo. Une étude précise toutefois les résultats d'une analyse de sous groupe et cette précision a été ajoutée dans le texte.
De façon globale, sur une échelle de 1 à 10, comment qualifieriez-vous la qualité scientifique de ce rapport ? (1 =Très insuffisante, 5 = suffisante, 10 = excellente)		
8/10		NA
Quels groupes spécifiques, parmi les cliniciens, professionnels de la santé, décideurs, ou la population en général, pourraient bénéficier des informations contenues dans ce rapport ?		
Société Canadienne de Rhumatologie et Association des Médecins Rhumatologues du Québec et Associations des physiatres et orthopédistes du Québec		NA
Quels congrès, conférences, symposiums ou autres lieux d'échange spécifiques vous semblent appropriés pour partager les résultats du rapport que vous avez révisé ?		
Colloque Québécois sur la douleur (annuel)		NA

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

