

OCTOBRE 2020

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Usage de 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

Usage de la duloxétine

Rédaction

Benoit Laffont
Fatiha Karam

Collaboration

Éric Tremblay

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Sylvie Bouchard

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.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Benoit Laffont, Ph. D.
Fatiha Karam, Ph. D.

Collaborateur interne

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Adjointe à la direction

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*
Renaud Lussier, M.S.I.

Soutien administratif

Ginette Petit
Jean Talbot

Équipe de l'édition

Denis Santerre
Hélène St-Hilaire
Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique
Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020
Bibliothèque et Archives Canada, 2020
ISBN 978-2-550-87272-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage de la duloxétine. Rédigé par Benoit Laffont et Fatiha Karam. Québec, Qc : INESSS; 2020. 89 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^{re} Anne Marie Pinard, anesthésiologiste, Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique (CEGDC), CHU de Québec – Université Laval

D^{re} Valérie Tourjman, psychiatre, Université de Montréal

D^r Frédéric Morin, rhumatologue, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Comité d'excellence clinique UOM-PMNO

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Hôpital général juif de Montréal; professeur titulaire, Université McGill (président)

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale (vice-présidente)

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, Direction de santé publique du CISSS de Lanaudière

M. Benoît Cossette, professeur, Université de Sherbrooke

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^r Mathieu Forster, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, conseiller en éthique, Centre d'éthique du CISSS de Laval

M^{me} Karina Gauthier, B. Pharm, M. Sc., pharmacienne, CISSS de Laval

M^{me} Nancy Lavoie, IPSPL, CIUSSS du Nord-de-l'Île de Montréal

M. Simon Lessard, Pharm. D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyen

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L'Institut tient à remercier aussi les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Julie Rivard, Pharm. D., M. Sc., pharmacienne, INESSS

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs de ce rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ces travaux. Les lecteurs externes qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

D^{re} Anne Marie Pinard : titulaire de la chaire de leadership en enseignement sur la douleur chronique – Medisca à l'Université Laval – la chaire reçoit un financement de la compagnie Medisca, mais cette dernière n'a pas droit de regard sur le contenu des programmes de formation.

D^{re} Valérie Tourjman : auteure de publications sur la duloxétine dans le traitement du TDAH; elle a participé il y a de cela une quinzaine d'années au lancement de la duloxétine et a donné des conférences portant sur cette molécule.

D^r Frédéric Morin : cochercheur dans une étude clinique concernant une molécule en développement de la compagnie Eli Lilly, mais qui n'a pas de lien avec la duloxétine.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs des documents produits; les conclusions et les recommandations qu'ils contiennent ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de leur élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	V
SIGLES ET ACRONYMES	VIII
GLOSSAIRE	X
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	4
1.1. Questions d'évaluation	4
1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et recommandations cliniques	5
1.2.1. Stratégie de recherche d'information	5
1.2.2. Documentation de la recherche de la littérature	6
1.2.3. Processus de mise à jour des stratégies de recherche de la littérature	6
1.3. Sélection des documents	6
1.4. Évaluation de la qualité méthodologique	7
1.5. Extraction	7
1.6. Analyse et synthèse	7
1.6.1. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique	7
1.6.2. Analyse et synthèse de l'information	10
1.7. Validation par les pairs	10
1.8. Respect de la confidentialité et du code d'éthique	11
1.9. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles	11
2. RÉSULTATS	12
2.1. Description des publications	12
2.2. Trouble dépressif majeur	12
2.2.1. Comparaison entre la duloxétine et un placebo	12
2.2.2. Comparaison entre la duloxétine et la sertraline	19
2.2.3. Comparaison entre la duloxétine et l'imipramine	20
2.2.4. Comparaison entre la duloxétine et la mirtazapine	21
2.2.5. Comparaison entre la duloxétine et la venlafaxine	22
2.2.6. Comparaison entre la duloxétine et la paroxétine	23
2.2.7. Comparaison entre la duloxétine et l'escitalopram	25
2.2.8. Comparaison entre la duloxétine et la desvenlafaxine	27
2.2.9. Comparaison entre la duloxétine et la fluoxétine	28
2.2.10. Comparaison entre la duloxétine et la vortioxétine	29
2.3. Trouble d'anxiété généralisée	29
2.3.1. Traitement à court terme comparativement à un placebo	30
2.3.2. Traitement à court terme comparativement à la venlafaxine	32

2.3.3.	Traitement à court terme comparativement à la vortioxétine.....	33
2.3.4.	Traitement à long terme pour la prévention des rechutes comparativement à un placebo	33
2.4.	Neuropathie diabétique périphérique.....	34
2.4.1.	Traitement à court terme comparativement à un placebo	35
2.4.2.	Traitement à court terme comparativement à la prégabaline	37
2.4.3.	Traitement à court terme comparativement à l'amitriptyline	39
2.4.4.	Traitement à court terme comparativement à la gabapentine	40
2.4.5.	Traitement à court terme comparativement à la nortriptyline.....	40
2.5.	Fibromyalgie.....	41
2.5.1.	Traitement à court terme comparativement à un placebo	41
2.5.2.	Traitement à court terme comparativement à la prégabaline	44
2.6.	Arthrose du genou	45
2.6.1.	Traitement à court terme comparativement à un placebo	45
2.6.2.	Traitement à court terme comparativement à la gabapentine	47
2.7.	Lombalgie chronique.....	48
2.7.1.	Traitement à court terme comparativement à un placebo	48
2.7.2.	Traitement à court terme comparativement à l'escitalopram	50
2.8.	Innocuité de la duloxétine	51
2.8.1.	Effets indésirables rapportés dans les études primaires	51
2.8.2.	Effets indésirables décrits dans la monographie.....	66
2.9.	Modalités d'usage de la duloxétine	66
2.9.1.	Recommandation sur l'usage de la duloxétine	66
2.9.2.	Posologie.....	69
2.9.3.	Précautions et contre-indications	69
2.9.4.	Durée du traitement.....	70
	DISCUSSION	71
	CONCLUSION	75
	RÉFÉRENCES.....	77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Indications de la duloxétine approuvées par Santé Canada	2
Tableau 2	Critères d'inclusion et d'exclusion des publications.....	6
Tableau 3	Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique	8
Tableau 4	Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique.....	10

RÉSUMÉ

Introduction

La duloxétine est actuellement indiquée par Santé Canada pour le traitement de la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique (NDP), à la fibromyalgie, à la lombalgie chronique et à l'arthrose du genou, mais aussi pour le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) et du trouble d'anxiété généralisée (TAG). En raison, notamment, du coût élevé du médicament innovateur appelé « Cymbalta », la duloxétine fait partie des médicaments d'exception de la liste de médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) pour toutes les indications associées au traitement de la douleur. Par conséquent, le remboursement de la duloxétine doit nécessairement être demandé par l'intermédiaire des formulaires du médicament ou du patient d'exception, et le volume de demandes adressées à cet égard à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) fait partie des plus élevés. Or, depuis 2008, plusieurs versions génériques de la duloxétine ont fait leur apparition sur le marché québécois; leur coût plus faible soulevant des questions quant à la pertinence de conserver la duloxétine parmi les médicaments d'exception. Il faut toutefois noter qu'au moment d'entreprendre les présents travaux la valeur thérapeutique de la duloxétine n'avait pas encore été reconnue par l'INESSS lors de son évaluation pour traiter le TDM, alors qu'elle n'a jamais été évaluée pour le traitement du TAG.

En raison d'une préoccupation importante concernant l'augmentation incessante du nombre de médicaments d'exception et du volume des demandes d'autorisation de paiement, la RAMQ a demandé à l'INESSS de réviser le statut d'inscription de la duloxétine pour vérifier s'il serait justifié de la transférer vers la section régulière de la liste des médicaments couverts par le RPAM. Pour ce faire, l'INESSS a produit un état des connaissances sans recommandation concernant l'efficacité et l'innocuité ainsi que sur les modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement des indications reconnues par Santé Canada. Ces travaux ont été menés de concert avec ceux visant à évaluer la pertinence de transférer la duloxétine vers la section régulière de la liste des médicaments couverts par le RPAM.

Méthodologie

Processus d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine dans chacune des six indications à l'étude, des revues systématiques ont été effectuées à partir de plusieurs bases de données bibliographiques, de la date de leur création jusqu'à octobre 2019, pour y repérer toutes les études primaires et les revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, publiées sur le sujet. Les monographies officielles de la duloxétine homologuées par Santé Canada ont également été consultées pour compléter la recherche sur l'innocuité dans chacune des indications.

Afin de documenter les modalités d'usage de la duloxétine, notamment son positionnement dans l'arsenal thérapeutique disponible pour les différentes indications à l'étude ainsi que les posologies recommandées, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour y repérer les lignes directrices, les guides de pratique clinique (GPC) et tout autre document qui présente des recommandations cliniques, publiés de janvier 2014 à novembre 2019. La littérature grise ainsi que les monographies officielles de la duloxétine homologuées par Santé Canada ont également été consultées pour compléter la recherche sur les modalités d'usage de la duloxétine.

La sélection des documents a été effectuée selon des critères d'exclusion et d'inclusion prédéfinis. La qualité des documents sélectionnés a été évaluée à l'aide des outils appropriés. Ces étapes ont été réalisées de façon indépendante par deux examinateurs. Les données ont ensuite été extraites par un examinateur et validées par un autre. Les résultats ont été présentés dans des tableaux et résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Processus d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Les principaux résultats sur l'efficacité et l'innocuité rapportés dans les études retenues ont été formulés selon un énoncé de preuve scientifique résumé. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué à chaque énoncé de preuve, selon une échelle à quatre niveaux (élevé, modéré, faible, insuffisant).

Résultats

Efficacité et innocuité de la duloxétine

Les revues systématiques de la littérature réalisées pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine ont porté sur six indications. Un effet bénéfique de la duloxétine comparativement à un placebo a été observé pour le traitement des six indications à l'étude, y compris pour la prévention des rechutes de TAG, selon un niveau de preuve global jugé de modéré à élevé. Il faut toutefois noter qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et un placebo pour le traitement des enfants et des adolescents atteints d'un trouble dépressif majeur, selon un niveau de preuve jugé faible.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et les autres comparateurs actifs à l'étude pour le traitement de l'arthrose du genou (gabapentine), de la NDP (prégabaline, amitriptyline, gabapentine, nortriptyline), de la lombalgie chronique (escitalopram) et du TAG (venlafaxine), selon un niveau de preuve jugé de faible à modéré. À propos du traitement de la NDP, il faut toutefois noter que, même si aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et la nortriptyline en ce qui concerne la réduction du niveau d'intensité de la douleur, une augmentation statistiquement significative du taux de participants qui présentaient une diminution de la douleur d'au moins 50 % sur l'échelle du *Visual Analogue Scale* (VAS) a été observée avec la duloxétine, selon un niveau de preuve faible. En ce qui concerne le traitement de la fibromyalgie, un effet bénéfique de la

duloxétine comparativement à la prégabaline a été observé pour le soulagement de la douleur, selon un niveau de preuve global jugé faible. Enfin, en ce qui concerne le traitement du trouble dépressif majeur, aucune différence statistiquement significative de l'efficacité n'a été observée entre la duloxétine et la paroxétine ou la sertraline, selon un niveau de preuve jugé de faible à modéré. De plus, même si la duloxétine est moins efficace que l'escitalopram après 8 semaines de traitement, aucune différence statistiquement significative de l'efficacité n'a été observée entre ces deux molécules après 8 mois de traitement, selon un niveau de preuve jugé modéré. Par contre, l'efficacité de la duloxétine ne s'est pas montrée non inférieure à celle de la venlafaxine et elle est statistiquement plus faible que celle de l'imipramine pour le traitement du trouble dépressif majeur, selon un niveau de preuve jugé faible. Enfin, les données scientifiques étaient insuffisantes pour comparer l'efficacité de la duloxétine à celle de la mirtazapine, de la vortioxétine, de la desvenlafaxine et de la fluoxétine dans les cas de trouble dépressif majeur, et à l'efficacité de la vortioxétine dans les cas de TAG.

Les effets indésirables (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. Ils incluent nausées, étourdissements, bouche sèche, fatigue, somnolence, constipation, hyperhidrose, céphalées, dysfonctions sexuelles ou diminution de l'appétit. Des effets indésirables graves ont également été rapportés mais, en majorité, les auteurs ne se sont pas prononcés clairement sur l'existence ou non d'un lien entre leur incidence et l'usage de la duloxétine ou celui du comparateur étudié.

Il est important de noter que la dose généralement administrée 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 aient été utilisées dans quelques études, très peu de ces études ont permis de bien comparer l'efficacité relative de ces deux doses. Toutefois, lorsque la comparaison était possible, les résultats obtenus entre les doses de 60 et de 120 mg étaient similaires.

Modalités d'usage de la duloxétine

Pour documenter les modalités d'usage de la duloxétine, 28 guides de pratique clinique (GPC) ont été retenus. Cependant, seuls trois de ces guides se sont intéressés à plusieurs indications de traitement.

La duloxétine y est recommandée parmi les traitements de première intention chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur, d'un trouble d'anxiété généralisée, de neuropathie diabétique périphérique ou de fibromyalgie. Elle y est par ailleurs généralement recommandée en deuxième intention chez les personnes atteintes d'arthrose du genou ou de lombalgie chronique, à l'exception du guide du *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) qui n'en recommande pas l'usage pour la lombalgie chronique. Les recommandations relatives à la posologie sont également très similaires entre les GPC. Une dose de départ à 30 mg DIE est recommandée, avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg DIE en une à deux semaines.

Conclusion

À partir des données scientifiques repérées, la duloxétine a été associée à une efficacité plus élevée que celle d'un placebo pour toutes les indications à l'étude, avec un niveau de preuve jugé de modéré à élevé. Une exception concerne toutefois les enfants et adolescents souffrant d'un trouble dépressif majeur chez qui il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre la duloxétine et le placebo selon un niveau de preuve jugé faible. Il est cependant difficile, dans plusieurs cas, d'évaluer l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un comparateur actif du fait que les études primaires sont peu nombreuses et majoritairement réalisées sur de petits effectifs. Toutefois, les résultats des études retenues montrent une efficacité généralement similaire entre la duloxétine et les autres traitements actifs pour les six indications à l'étude, comme le mentionnent les GPC retenus. L'usage de la duloxétine est fréquemment associé à des effets indésirables non graves; toutefois, des EI graves, lesquels se produisent rarement, ont également été rapportés.

SUMMARY

Use of duloxetine

Introduction

Duloxetine is currently approved by Health Canada for the treatment of pain associated with diabetic peripheral neuropathy (DPN), fibromyalgia, chronic low back pain, and knee osteoarthritis, but also for the treatment of major depressive disorder (MDD) and generalized anxiety disorder (GAD). Due, in part, to the high cost of the brand-name drug "Cymbalta", duloxetine is an exception drug on the list of medications covered by the public prescription drug insurance plan (RPAM) for all the indications concerning the treatment of pain. Consequently, coverage for duloxetine must be requested by means of exception drug or exception patient forms, and the number of requests to the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) for this drug is one of the highest. Since 2008, several generic versions of duloxetine have appeared on the Québec market. Their lower cost raises the question of the relevance of maintaining duloxetine as an exception drug. It should be noted, however, that at the time this work was undertaken, the therapeutic value of duloxetine had not yet been recognized by INESSS when it was evaluated for the treatment of MDD, and it has never been evaluated for the treatment of GAD.

Because of a major concern regarding the ever-increasing number of exception drugs and the number of payment authorization requests, the RAMQ asked INESSS to review the listing status of duloxetine to determine whether there would be justification for transferring it to the regular section of the list of drugs covered by the RPAM. To this end, the INESSS produced a state-of-knowledge report with no recommendations on the efficacy, safety and conditions of use of duloxetine for treating the indications recognized by Health Canada. This work was conducted in conjunction with the work aimed at assessing the appropriateness of transferring duloxetine to the regular section of the list of drugs covered by the RPAM.

Methodology

Process for assessing the quality of the scientific evidence

To assess the efficacy and safety of duloxetine in each of the six indications of interest, systematic reviews were conducted in several bibliographic databases from the date of their inception to October 2019 to identify all the primary studies and systematic reviews, with or without a meta-analysis, published on the subject. The official Health Canada-approved duloxetine product monographs were also consulted to complete the safety search for each indication.

To document the conditions of use of duloxetine, in particular, its position in the therapeutic arsenal available for the different indications of interest and the recommended dosages, we conducted a systematic literature review to identify guidance

documents, clinical practice guidelines (CPGs) and other items containing clinical recommendations published from January 2014 to November 2019. The grey literature and the official Health Canada-approved duloxetine product monographs were also consulted to complete the search on the conditions of use of duloxetine.

Items were selected according to predefined exclusion and inclusion criteria, and the quality of these items was assessed using the appropriate tools. These steps were carried out independently by two reviewers. The data were then extracted by one reviewer and validated by the other. The results are presented in tables and summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Process for assessing the quality of the scientific evidence

The main efficacy and safety results reported in the selected studies are expressed as brief statements of scientific evidence. An overall level of scientific evidence was assigned to each statement of evidence according to a four-level scale (high, moderate, low, insufficient).

Results

Efficacy and safety of duloxetine

The systematic literature reviews conducted to evaluate the efficacy and safety of duloxetine covered six indications. A beneficial effect of duloxetine compared to placebo was observed for the treatment of the six indications of interest, including the prevention of relapses of GAD, based on an overall level of evidence considered moderate to high. It should be noted, however, that no statistically significant difference was observed between duloxetine and placebo for the treatment of major depressive disorder in children and adolescents, based on a level of evidence considered low.

No statistically significant difference was observed between duloxetine and the other active comparators studied for the treatment of knee osteoarthritis (gabapentin), DPN (pregabalin, amitriptyline, gabapentin and nortriptyline), chronic low back pain (escitalopram), and GAD (venlafaxine), based on a level of evidence considered low to moderate. As for the treatment of DPN, however, it should be noted that, although no statistically significant difference was observed between duloxetine and nortriptyline for the reduction of pain intensity, a statistically significant increase in the rate of participants with at least a 50% reduction in pain on the Visual Analogue Scale (VAS) was observed with duloxetine, based on a low level of evidence. For the treatment of fibromyalgia, a beneficial effect of duloxetine compared to pregabalin was observed for pain relief, based on an overall level of evidence considered low. Lastly, for the treatment of major depressive disorder, no statistically significant difference in efficacy was observed between duloxetine and paroxetine or sertraline, based on a level of evidence considered low to moderate. In addition, although duloxetine was less effective than escitalopram after 8 weeks of treatment, no statistically significant difference in efficacy was observed between these two drugs after 8 months of treatment, based on a level of evidence considered moderate. In contrast, the efficacy of duloxetine was not found to be non-inferior to that of venlafaxine and is statistically lower than that of imipramine for the

treatment of major depressive disorder, based on a level of evidence considered low. Lastly, there was insufficient scientific data for comparing the efficacy of duloxetine with that of mirtazapine, vortioxetine, desvenlafaxine and fluoxetine in major depressive disorder or with that of vortioxetine in GAD.

The adverse effects (AEs) associated with the use of duloxetine reported in the scientific literature are usually systemic in nature and are not serious. They include nausea, dizziness, dry mouth, fatigue, drowsiness, constipation, hyperhidrosis, headache, sexual dysfunction and decreased appetite. Some serious adverse effects have also been reported, but most of the authors do not clearly comment on whether or not there was a link between their occurrence and the use of duloxetine or that of the comparator studied.

It is important to note that the dose generally used to assess the efficacy and safety of duloxetine was 60 mg daily. Although doses of up to 120 mg were used in some studies, very few of these studies permitted a good comparison of the relative efficacy of these two doses. However, where a comparison was possible, the results obtained between the 60- and 120-mg doses were similar.

Conditions of use of duloxetine

Twenty-eight clinical practice guidelines (CPGs) were selected to document the conditions of use of duloxetine. However, only three of these CPGs deal with multiple indications for treatment.

In the CPGs, duloxetine is recommended as one of the first-line treatments in individuals with major depressive disorder, generalized anxiety disorder, diabetic peripheral neuropathy or fibromyalgia. Duloxetine is also generally recommended in the CPGs as a second-line treatment for individuals with knee osteoarthritis or chronic low back pain, with the exception of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline, which does not recommend its use for chronic low back pain. The dosing recommendations are also very similar across the CPGs. A starting dose of 30 mg QD is recommended, with the goal of reaching a dose of 60 mg QD in one to two weeks.

Conclusion

Based on the scientific data found, duloxetine was associated with greater efficacy than placebo for all the indications of interest, with a level of evidence considered moderate to high. One exception was children and adolescents with major depressive disorder, in whom no statistically significant difference was observed between duloxetine and placebo, based on a level of evidence considered low. However, in many cases, it is difficult to assess the efficacy of duloxetine compared to that of an active comparator because the primary studies are few in number and mostly small. However, the results of the selected studies show generally similar efficacy between duloxetine and the other active treatments for the six indications of interest, as mentioned in the selected CPGs. The use of duloxetine is often associated with non-serious adverse effects, although serious AEs, which occur rarely, have also been reported.

SIGLES ET ACRONYMES

AGREE-GRS	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global Rating Scale</i>
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
BPI	<i>Brief Pain Inventory</i>
CEC-UOM	Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament
CDRS-R	<i>Children's Depression Rating Scale-Revised</i>
CGI-C	<i>Clinical Global Impression of Change</i>
CGI-I	<i>Clinical Global Impression - Improvement</i>
CGI-S	<i>Clinical Global Impression - Severity</i>
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
eCPS	<i>electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
EI	Effet indésirable
EVA	Échelle visuelle analogue
FDA	Food and Drug Administration
GBR	<i>Global benefit-risk</i>
GPC	Guide de pratique clinique
HAMD	<i>Hamilton depression rating scale</i>
HAMA	<i>Hamilton anxiety rating scale</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
IMAO	Inhibiteur de la monoamine oxydase
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
ISRN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
ITT	Intention de traiter
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MG	Milligramme
MADRS	<i>Montgomery and Åsberg depression rating scale</i>
MMRM	Modèle mixte avec mesures répétées (<i>Mixed model with repeated measure</i>)
NDP	Neuropathie diabétique périphérique
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NST	Nombre de sujets à traiter
PARS	<i>Pediatric Anxiety Rating Scale</i>
PGI-I	<i>Patient global impression – improvement</i>
PMNO	Protocoles médicaux nationaux et ordonnances

QLDS	<i>Quality of life in depression scale</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	<i>Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RS	Revue systématique
SASS	<i>Social Adaptation self-evaluation scale</i>
SCL-90R	<i>Symptom Checklist-90-R</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SSI	<i>Somatic symptoms inventory scale</i>
SDS	<i>Sheehan disability scale</i>
SF-36	<i>Short-Form 36</i> (échelle de qualité de vie)
UOM	Usage optimal des médicaments
TAG	Trouble d'anxiété généralisée
TDM	Trouble dépressif majeur
VA/DoD	<i>Department of Veterans Affairs/Department of Defense</i>
WOMAC	<i>Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index</i>

GLOSSAIRE

BDI (*Beck Depression Inventory*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer la sévérité de la dépression. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 63 à l'aide de 21 items cotés chacun de 0 (absence de symptômes) à 3 (symptômes sévères). Un score plus élevé indique une dépression plus sévère.

BPI-I (*Brief Pain Inventory – Interference*)

Échelle qui mesure l'interférence de la douleur sur les activités quotidiennes, l'humeur, la capacité à marcher, le travail, le sommeil, les relations interpersonnelles et les plaisirs de la vie. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 10 dans laquelle 0 correspond à aucune interférence et 10 correspond à une interférence maximale.

BPI-S (*Brief Pain Inventory – Severity*)

Échelle qui mesure la sévérité de la douleur. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 10, dans laquelle 0 correspond à aucune douleur et 10 correspond à la douleur la plus forte que l'on puisse imaginer.

CDI (*Children's Depression Inventory*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer les symptômes dépressifs chez les enfants. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 54 à l'aide de 27 items cotés chacun de 0 (absence de symptômes) à 2 (symptômes certains). Un score plus élevé indique une dépression plus sévère.

CDRS-R (*Children's Depression Rating Scale-Revised*)

Échelle qui permet d'évaluer la symptomatologie dépressive chez les mineurs. Elle est administrée par un clinicien à l'occasion d'une entrevue avec le parent et l'enfant. Elle est composée de 17 items cotés de 1 à 5 ou de 1 à 7 (score total allant de 17 à 113). Un score total ≥ 40 indique la présence d'une dépression alors qu'un score ≤ 28 est souvent employé pour définir la rémission (minimale ou sans symptômes)

CGAS (*Children's Global Assessment Scale*)

Échelle utilisée par les évaluateurs, qui permet d'évaluer le niveau de fonctionnement général et psychologique des enfants. Le score est compris entre 1 et 100, où un score plus élevé correspond à un meilleur niveau de fonctionnement.

CGI-I (*Clinical Global Impression – Improvement*)

Échelle utilisée par les évaluateurs, qui permet d'évaluer l'amélioration ou la détérioration de l'état du patient par rapport à l'état de base (CGI-S). La mesure est faite sur une échelle de 1 à 7, dans laquelle 1 correspond à une amélioration très importante, 4 correspond à aucun changement et 7 indique une détérioration très importante.

CGI-S (*Clinical Global Impression-Severity*)

Échelle utilisée par les évaluateurs, qui permet d'établir la sévérité des symptômes. La mesure est faite sur une échelle de 1 à 7, dans laquelle 1 correspond à une amélioration très importante de l'état du patient, 4 correspond à aucun changement et 7 indique une détérioration très importante. Elle sert de référence au CGI-I.

EQ-5D (*EuroQol 5-Dimension Questionnaire*)

Échelle qui permet d'évaluer la qualité de vie. Une augmentation du score correspond à une amélioration de la qualité de vie.

FDI (*Functional Disability Inventory*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer le niveau de difficulté rencontré par des enfants pour réaliser les activités de la vie quotidienne. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 60 à l'aide de 15 items cotés chacun de 0 (aucun problème) à 4 (impossible). Un score plus élevé indique une plus grande incapacité liée à la douleur.

FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*)

Échelle qui mesure l'impact de la fibromyalgie sur la qualité de vie des personnes à l'aide de différentes sous-échelles qui évaluent le fonctionnement physique, la douleur, la fatigue, l'anxiété, la dépression, la raideur, le bien-être durant la dernière semaine et l'impact sur le travail. La mesure du FIQ total est faite sur une échelle de 0 à 80 dans laquelle 0 correspond à aucun impact et 80 correspond à un impact maximal.

HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*)

Échelle qui comprend deux sous-échelles (anxiété et dépression) de 7 items. Le score total de chacune des sous-échelles est compris entre 0 et 21, où un score plus élevé indique une plus grande sévérité des symptômes.

HAMA (*Hamilton Anxiety Rating Scale*)

Échelle qui comprend 14 items cotés chacun de 0 (absence de symptômes) à 4 (sévèrement handicapant). Elle comprend 2 sous-échelles, soit psychique (items 1 à 6) ou somatique (items 7 à 13). Un score > 16 est considéré comme de l'anxiété généralisée.

HAMD (*Hamilton Depression Rating Scale*)

Échelle qui comprend 17 ou 24 items selon la version employée. Sur l'échelle HAMD-17, un résultat de 0 à 6 = pas de dépression, 7 à 17 = dépression légère, 18 à 24 = dépression modérée et > 24 = dépression sévère. Un score ≤ 7 = rémission alors qu'une diminution de 50 % par rapport à la valeur de base correspond à une réponse. Pour le HAMD-24, les items 18 à 24 permettent d'obtenir de l'information supplémentaire sur les symptômes dépressifs.

MADRS (*Montgomery and Åsberg depression rating scale*)

Échelle qui évalue la sévérité de la dépression chez des patients souffrant de troubles de l'humeur; plus précisément, elle évalue la gravité des symptômes dans plusieurs domaines (humeur, sommeil, fatigue physique et psychique, appétit, idées suicidaires). Elle comporte 10 items cotés chacun de 0 à 6. Un résultat de 0 à 6 indique qu'il n'y a pas de dépression; un score total de 7 à 19 indique une dépression légère, de 20 à 34 une dépression modérée, et un score total > 34 indique une dépression sévère. Un score de 30 ou 35, selon les références, représente une dépression sévère. Un score ≤ 10 correspond à une rémission alors qu'une diminution de 50 % par rapport à la valeur de base correspond à une réponse.

PARS (*Pediatric Anxiety Rating Scale*)

Échelle utilisée par les évaluateurs, qui permet d'évaluer la sévérité des symptômes associés à l'anxiété des enfants et adolescents. Elle comprend 7 items cotés chacun de 0 à 5, où un score plus élevé indique une plus grande sévérité des symptômes.

PGI-I (*Patient Global Impression – Improvement*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer l'amélioration ou la détérioration des symptômes. La mesure est faite sur une échelle de 1 à 7, dans laquelle 1 correspond à une amélioration très importante, 4 correspond à aucun changement, et 7 indique une détérioration très importante de l'état du patient.

PPQ (*Pediatric Pain Questionnaire*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer le niveau de douleur à l'aide d'une *Visual Analog Scale*. Le niveau de douleur est compris entre 0 et 100 où 0 correspond à l'absence de douleur et 100 correspond à une douleur maximale.

QESQ (*Quality of life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*)

Questionnaire auto-administré qui mesure, dans les domaines de la santé physique, les sentiments subjectifs, les activités de loisirs, les interactions sociales, les activités générales, la satisfaction concernant l'usage de médicaments et la qualité de vie en général.

QLDS (*Quality of life in depression scale*)

Échelle qui évalue l'impact de la dépression sur la qualité de vie du patient. Elle est composée de 34 items (réponse du type oui/non ou vrai/pas vrai – score à chaque item de 0 ou 1). Un score total élevé indique une faible qualité de vie.

RMDQ-24 (*Roland-Morris Disability Questionnaire*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer le niveau d'incapacité d'une personne atteinte de lombalgie chronique. Elle comprend 24 items qui valent un point chacun, avec un score de 0 qui correspond à aucune incapacité et un score de 24 qui correspond à une incapacité sévère.

SASS (*Social Adaptation self-evaluation scale*)

Questionnaire de 21 items qui mesure la motivation sociale et le comportement. Il couvre plusieurs domaines dont le fonctionnement social qui inclut le travail, le temps libre, la famille, l'organisation environnementale et les habiletés d'adaptation (*coping abilities*). Le score total varie de 0 à 60 et, plus il est élevé, mieux le patient s'adapte.

SCL-90R (*Symptom Checklist-90-R*)

Outil multidimensionnel qui évalue neuf symptômes de la psychopathologie (somatisation, troubles obsessionnels-compulsifs, sensibilité interpersonnelle, dépression, anxiété, hostilité, anxiété phobique, idéation paranoïde, psychoticisme) et qui fournit trois indices globaux pour évaluer la détresse.

SF-36 (*36-item Short-Form*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer la qualité de vie. Elle comprend 36 items qui mesurent 8 paramètres : douleur corporelle, santé générale, santé mentale, fonctionnement physique, physique, émotions, fonction sociale et vitalité. Une augmentation du score correspond à une amélioration de la qualité de vie.

SF-MPQ (*Short-Form McGill Pain Questionnaire*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet de mesurer l'intensité de la douleur selon 11 descripteurs différents : *throbbing, shooting, stabbing, sharp, cramping, gnawing, hot burning, aching, heavy, tender, and splitting*. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 3 pour chacun des descripteurs de la douleur, dans laquelle 0 correspond à aucune douleur et 3 correspond à une douleur sévère.

SDS (*Sheehan Disability Scale*)

Échelle utilisée par les participants, qui permet d'évaluer la qualité de vie dans trois domaines : vie professionnelle, vie sociale et vie familiale. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 10, dans laquelle 0 correspond à aucune détérioration et 10 indique une détérioration très importante.

SSI (*Somatic symptoms inventory scale*)

Questionnaire de 26 items auto-administré qui évalue dans quelle mesure chacun des symptômes somatiques a dérangé le patient au cours de la dernière semaine – choix de réponses allant de pas du tout (score = 1) à beaucoup (score = 5).

VAS (*Visual Analogue scale*) ou **échelle visuelle analogue en français (EVA)**

Échelle qui mesure l'intensité de la douleur à l'aide d'une ligne droite dont les extrémités correspondent à l'absence de douleur et à la douleur la plus forte que l'on puisse imaginer. Le participant est invité à marquer son niveau de douleur ressenti sur cette ligne droite. La distance entre l'extrémité qui correspond à l'absence de douleur et la marque du participant permet de définir l'intensité de la douleur ressentie par ce dernier.

Weekly mean of the 24-hour average pain

Échelle qui mesure la sévérité de la douleur selon les scores rapportés quotidiennement par les participants entre deux visites chez les évaluateurs. La mesure est faite sur une échelle de 0 à 10 dans laquelle 0 correspond à aucune douleur et 10 correspond à la douleur la plus forte que l'on puisse imaginer.

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index)

Échelle utilisée par les participants, qui comprend trois sous-échelles : douleur, raideur et fonctionnement physique. La douleur compte 5 items, la raideur compte 2 items et le fonctionnement physique compte 17 items, où chacun des items est mesuré sur une échelle de 0 à 4 (0 = aucun, 1 = léger, 2 = modéré, 3 = sévère, 4 = extrême).

Une diminution du score correspond à une régression de la douleur et de la raideur ou à une amélioration du fonctionnement physique.

INTRODUCTION

Problématique

La duloxétine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN) qui possède des propriétés analgésiques, anxiolytiques et antidépressives. Ce médicament est actuellement indiqué par Santé Canada pour le traitement de la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique, à la fibromyalgie, à la lombalgie chronique et à l'arthrose du genou. La duloxétine est également indiquée par Santé Canada pour le traitement des troubles dépressifs majeurs et des troubles d'anxiété généralisée [Eli Lilly Canada, 2019]. Entre 2008 et 2013, la duloxétine, médicament innovateur appelé « Cymbalta », a été ajouté dans la section des médicaments d'exception de la liste de médicaments couverts par le régime public d'assurance médicaments pour toutes les indications associées au traitement de la douleur en raison, notamment, de son coût élevé. La valeur thérapeutique de la duloxétine n'a en revanche pas été reconnue par l'INESSS lors de son évaluation pour le traitement du trouble dépressif majeur et elle n'a jamais été évaluée pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée (tableau 1). Par conséquent, le remboursement de la duloxétine pour ces indications doit nécessairement être demandé par l'intermédiaire du formulaire concernant le patient d'exception.

Le volume des demandes relatives à la duloxétine adressées à la RAMQ est très élevé pour un médicament d'exception. Pour la seule période du 1^{er} avril 2018 au 31 mars 2019, plus de 21 000 demandes pour médicament d'exception et près de 6 000 demandes pour patient d'exception ont été traitées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (données non publiées communiquées par la RAMQ). Ces chiffres sont très importants pour un médicament d'exception, même avec ses diverses indications d'usage, d'autant plus que la duloxétine n'est pas toujours recommandée en traitement de première intention et, le cas échéant, elle ne représente pas l'unique option de traitement de première intention dans les recommandations des guides de pratique clinique canadiens sur les indications approuvées par Santé Canada. Parmi les autres options thérapeutiques se trouvent d'autres molécules de la même classe que la duloxétine (IRSN), dont certaines sont présentes sur la liste régulière des médicaments couverts par le RPAM [Bussières *et al.*, 2018; Toward Optimized Practice (TOP), 2017; Kennedy *et al.*, 2016; Katzman *et al.*, 2014; Moulin *et al.*, 2014; Fitzcharles *et al.*, 2013].

Enfin, depuis juillet 2016, 13 versions génériques de la duloxétine ont fait leur apparition sur le marché québécois, celles-ci faisant également partie des médicaments d'exception de la liste des médicaments couverts par le RPAM. Considérant le coût moindre des versions génériques, une réévaluation du statut de la duloxétine pourrait mener à son transfert vers la section régulière de la liste des médicaments de la RAMQ, ce qui pourrait se traduire par un avantage important sur le plan organisationnel pour la RAMQ.

Tableau 1 Indications de la duloxétine approuvées par Santé Canada

Indications reconnues pour le remboursement par le RPAM
Pour le traitement de la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique
Pour le soulagement de la douleur chronique associée à la fibromyalgie, lorsque l'amitriptyline n'est pas tolérée, si elle est contre-indiquée ou procure des avantages insuffisants au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines <i>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de quatre mois.</i> <i>Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données démontrant des avantages cliniques par rapport à l'évaluation prétraitement : une amélioration d'au moins 30 % sur une échelle de douleur, une amélioration de l'état fonctionnel ou des avantages d'une autre nature comme la réduction des analgésiques. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.</i> <i>La dose maximale autorisée est de 60 mg par jour.</i>
Pour le traitement de la lombalgie chronique d'intensité modérée ou grave, sans composante neuropathique, lorsque l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas tolérés, s'ils sont contre-indiqués ou procurent des avantages insuffisants au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines <i>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois.</i> <i>Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données démontrant des avantages cliniques par rapport à l'évaluation prétraitement : une amélioration d'au moins 30 % sur une échelle de douleur ou une amélioration de l'état fonctionnel. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.</i> <i>La dose maximale autorisée est de 60 mg par jour.</i>
Pour la prise en charge de la douleur chronique associée à l'arthrose du genou, d'intensité modérée ou grave, lorsque l'acétaminophène et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas tolérés, s'ils sont contre-indiqués ou procurent des avantages insuffisants au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines <i>L'autorisation initiale est pour une durée maximale de 4 mois. Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir des données démontrant des avantages cliniques par rapport à l'évaluation prétraitement : une amélioration d'au moins 30 % sur une échelle de la douleur ou une amélioration de l'état fonctionnel. Les autorisations seront alors d'une durée maximale de 12 mois.</i> <i>La dose maximale autorisée est de 60 mg par jour.</i>
Indications approuvées par Santé Canada, mais non reconnues pour le remboursement par le RPAM
Trouble dépressif majeur <i>Avis de refus – Valeur thérapeutique (INESSS)</i>
Trouble d'anxiété généralisée <i>Non évalué par l'INESSS</i>

Contexte de la demande

En raison d'une préoccupation importante concernant l'augmentation incessante du nombre de médicaments d'exception et du volume des demandes d'autorisation de paiement, la RAMQ a demandé à l'INESSS de réviser le statut d'inscription de la duloxétine pour vérifier s'il pourrait être justifié de transférer la duloxétine vers la section régulière de la liste des médicaments couverts par le RPAM. Pour ce faire, l'INESSS a produit un état des connaissances sans recommandation concernant l'efficacité et

l'innocuité ainsi que les modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement des indications reconnues par Santé Canada. Ces travaux ont été menés de concert avec ceux visant à évaluer la pertinence de transférer la duloxétine vers la section régulière de la liste des médicaments couverts par le RPAM.

Aspects exclus

Considérant les indications officielles de Santé Canada, toute autre situation clinique qu'un trouble dépressif majeur, un trouble d'anxiété généralisée, des douleurs neuropathiques associées à la neuropathie diabétique périphérique, une fibromyalgie, une lombalgie chronique ou une arthrose du genou a été exclue des travaux de l'INESSS. Par ailleurs, la littérature scientifique portant sur les aspects organisationnels, pharmacoéconomiques et éthiques n'a pas été consultée. Enfin, de par la nature du livrable pour lequel il a été mandaté, l'INESSS n'a pas recueilli de données expérientielles ni d'information contextuelle tirées de consultations avec des parties prenantes et il n'a formulé aucune recommandation.

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée pour réaliser l'état des connaissances respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été déterminées selon les aspects à documenter dans l'état des connaissances. Pour chacune d'elles, une consultation de la littérature scientifique a été réalisée.

1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été, de manière générale, formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO – population à l'étude, intervention, comparateurs, résultats d'intérêt (*outcomes*) présenté ci-dessous.

Les questions d'évaluation portent uniquement sur le traitement des indications approuvées par Santé Canada, soit :

- la douleur associée à une neuropathie diabétique périphérique;
- la douleur chronique associée à la fibromyalgie;
- la douleur associée à une lombalgie chronique d'intensité modérée ou grave, sans composante neuropathique;
- la douleur chronique associée à l'arthrose du genou d'intensité modérée ou grave;
- le trouble dépressif majeur;
- le trouble d'anxiété généralisée.

Aspects pharmacologiques

Efficacité

1. Quelle est l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, sur l'amélioration des signes cliniques et paracliniques chez des personnes atteintes d'une des indications retenues?

Innocuité

2. Quels sont les effets indésirables associés à la prise de la duloxétine, comparativement à un placebo ou à d'autres options thérapeutiques, chez des personnes atteintes d'une des indications retenues?

Pharmacocinétique et pharmacodynamie

3. Quelles sont les interactions médicamenteuses les plus fréquentes qui doivent être considérées lors de la prise de duloxétine?

Aspects cliniques

Modalités de bonnes pratiques

4. Quelles sont les modalités de bonnes pratiques cliniques liées à l'administration de la duloxétine pour les indications approuvées par Santé Canada en ce qui concerne les aspects suivants :
 - a- les indications pour lesquelles l'usage de la duloxétine est recommandé, et, le cas échéant, à quelles conditions?
 - b- les posologies recommandées ainsi que l'ajustement posologique requis pour des conditions particulières (p. ex. insuffisance rénale, insuffisance hépatique)?
 - c- la durée de traitement à privilégier?
 - d- les critères d'amorce, de suivi et d'arrêt d'un traitement?
 - e- les contre-indications absolues et relatives?
5. Quelles sont les populations particulières pour lesquelles l'usage de la duloxétine n'est pas recommandé ou nécessite des précautions particulières (p. ex. enfants, personnes âgées, femmes enceintes, femmes qui allaitent)?

1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et recommandations cliniques

1.2.1. Stratégie de recherche d'information

Une stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit *PubMed (National Library of Medicine)*, *Embase (Ovid)*, *Evidence-Based Medicine Reviews (EBM Reviews; Ovid)* et dans la base de données *Cochrane Database of Systematic Reviews*. La recherche documentaire a été faite à partir du début des bases de données jusqu'à octobre 2019. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche particulière a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés, en utilisant le moteur de recherche Google.

Une recherche manuelle de la littérature a aussi été réalisée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordre professionnels en lien avec le thème des travaux. La liste des sites consultés est présentée à l'annexe A.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la *Food and Drug Administration (FDA)* et Santé Canada, ont été consultés pour compléter la recherche sur l'innocuité. Les monographies officielles de la duloxétine (innovateur et génériques homologués par Santé Canada) ont également été examinées par le biais de

la base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) de Santé Canada ou, à défaut, par l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS).

Des sites contenant de l'information sur les études scientifiques actuellement en cours ont été consultés (annexe A). Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription, ont également été consultés. Les bibliographies des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents.

1.2.2. Documentation de la recherche de la littérature

Le spécialiste en information scientifique (bibliothécaire) attiré au projet a documenté le processus de recherche de la littérature. La stratégie et les mots-clés employés sont présentés à l'annexe A des annexes complémentaires à cet état des connaissances.

1.2.3. Processus de mise à jour des stratégies de recherche de la littérature

La mise à jour de la littérature, depuis la recherche initiale dans MEDLINE jusqu'en octobre 2019, a été réalisée par les deux professionnels scientifiques affectés aux travaux.

1.3. Sélection des documents

La sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs selon les critères de sélection présentés au tableau 2. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur. Un diagramme de flux selon le modèle PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études ainsi qu'une liste des documents inclus et exclus, comprenant les raisons, est présenté à l'annexe B des annexes complémentaires à ce document.

Tableau 2 Critères d'inclusion et d'exclusion des publications

Critères d'inclusion	
Population	Personnes atteintes d'une des indications suivantes : neuropathie diabétique périphérique, fibromyalgie, lombalgie chronique, arthrose du genou, trouble dépressif majeur, trouble d'anxiété généralisée
Intervention	Duloxétine (innovateur ou génériques)
Compareurs	Placébo ou autres options thérapeutiques
Résultats	Amélioration des signes cliniques et paracliniques
Type de plan (devis) d'étude / type de documents	Essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) Revue systématique (RS) comportant ou non une méta-analyse Guides de pratique clinique (GPC)
Années de publication	Études scientifiques : début des bases de données à 2019 Revue systématique : 2014 à 2019 Guides de pratique clinique : 2014 à 2019

Critères d'exclusion	
Langue	Autre que le français et l'anglais
Qualité méthodologique	Aucune exclusion pour les études primaires RS dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate selon la grille d'évaluation R-AMSTAR GPC dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate selon la grille d'évaluation AGREE II

1.4. Évaluation de la qualité méthodologique

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. Les désaccords ont été réglés par consensus. Les outils, les critères d'évaluation ainsi que les résultats de ces évaluations sont disponibles à l'annexe C des annexes complémentaires à cet état des connaissances.

Les outils utilisés pour évaluer la qualité méthodologique sont les suivants :

- AGREE-GRS (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation – Global Rating Scale*) pour évaluer la qualité des documents comportant des lignes directrices [Brouwers *et al.*, 2012].
- R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*) pour évaluer la qualité des revues systématiques [Kung *et al.*, 2010].
- L'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) ou l'outil CASP pour les études cliniques à répartition aléatoire [CASP, 2018].

1.5. Extraction

L'extraction des données a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième examinateur.

1.6. Analyse et synthèse

Les résultats des études primaires et des revues systématiques ont été résumés sous forme d'une synthèse narrative en fonction des paramètres d'intérêt.

1.6.1. Appréciation de la qualité de la preuve scientifique

L'appréciation de la preuve scientifique a été faite en jugeant l'ensemble des données scientifiques selon les quatre critères d'appréciation suivants : la qualité méthodologique des études, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Ces quatre critères d'appréciation sont décrits dans le tableau 3. Pour appuyer les énoncés scientifiques, un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux

(élevé, modéré, faible, insuffisant). Le niveau de preuve scientifique global reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats des données scientifiques (tableau 4). La qualité des données scientifiques a été appréciée par les évaluateurs qui ont effectué la revue systématique de la littérature pour répondre aux différentes questions d'évaluation.

Tableau 3 Critères d'appréciation de la qualité de la preuve scientifique

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Qualité méthodologique des études - La quantité d'études incluses dans la synthèse de données - Le plan d'étude optimal pour répondre à la question d'évaluation - Le risque de biais/respect des critères méthodologiques - La précision (taille optimale de l'échantillon et puissance statistique)	Qualité très élevée - Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. OU - Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité élevée - Une ou deux études dont les plans sont suffisamment appropriés pour répondre à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. - Une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés pour la question d'évaluation ou clinique, de bonne qualité méthodologique avec un faible risque de biais. Qualité modérée - Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de moyenne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. - Une ou deux études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de bonne qualité méthodologique avec un risque modéré de biais. Qualité faible - Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. - Plusieurs études ou une synthèse d'études dont les plans sont suffisamment appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais. - Au moins une étude ou une synthèse d'études dont les plans sont peu appropriés à la question d'évaluation ou de pratique, de faible qualité méthodologique avec un risque majeur de biais.

Critères d'appréciation	Échelles d'appréciation
Cohérence / Fiabilité - La cohérence dans l'effet de l'intervention, en considérant la comparabilité des populations, des méthodes et des outils de mesure - La complémentarité et la diversité des méthodes et des mesures	Cohérence très élevée - Toutes les études sont cohérentes. Cohérence élevée - La plupart des études sont cohérentes et l'incohérence peut être expliquée. Cohérence modérée - L'incohérence reflète une véritable incertitude relativement à la question clinique. Cohérence faible - Les études sont incohérentes. Sans objet (1 seule étude)
Impact clinique ou organisationnel - L'importance clinique/organisationnelle/sociale de l'effet - L'atteinte des objectifs de l'intervention	Impact très élevé - L'impact clinique des résultats est très grand. Impact élevé - L'impact clinique des résultats est substantiel ou important. Impact modéré - L'impact clinique des résultats est modéré. Impact faible - L'impact clinique des résultats est limité ou insuffisant.
La généralisabilité / transférabilité - La similarité entre les populations et les contextes à l'étude et ceux ciblés - La possibilité d'adaptation de l'intervention	Généralisabilité/transférabilité très élevée - La population étudiée est la même que la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible. Généralisabilité/transférabilité élevée - La population étudiée est similaire à la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature sont généralisables à la population cible avec quelques mises en garde. Généralisabilité/transférabilité modérée - La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible, mais ils pourraient être appliqués de façon judicieuse à la population ciblée. Généralisabilité/transférabilité faible - La population étudiée diffère de la population ciblée. Par conséquent, les résultats rapportés dans la littérature ne sont pas directement généralisables à la population cible et il est difficile de juger s'il est judicieux de les appliquer à cette population.

Tableau 4 Appréciation globale de la qualité de la preuve scientifique

Niveau de preuve scientifique	Définitions
Élevé	Tous les critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Modéré	La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.
Faible	Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance selon lequel l'effet estimé est comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.
Insuffisant	Aucune donnée scientifique n'est disponible ou les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance sur le lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention ou ils ne peuvent tirer de conclusions à partir des données présentées.

1.6.2. Analyse et synthèse de l'information

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques et l'information clinique ont été extraites et synthétisées sous forme de tableaux. L'ensemble des données a été analysé sous la forme d'une synthèse narrative analytique qui est présentée en fonction des paramètres de résultats d'intérêt, le cas échéant. Un second professionnel scientifique en a assuré la validation.

1.7. Validation par les pairs

L'état des connaissances a été envoyé à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale du document. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires de l'état des connaissances. Les membres du Comité d'excellence clinique - Usage optimal du médicament (y inclus les protocoles médicaux nationaux et les ordonnances associées (UOM-PMNO) ont aussi été invités à commenter l'état des connaissances.

Les commentaires des lecteurs externes ainsi que ceux des membres du CEC-UOM-PMNO ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le document final, le cas échéant.

1.8. Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.9. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La prévention, la déclaration et la gestion des conflits d'intérêts et de rôles font appel à différentes modalités, en accord avec les codes d'éthique applicables à l'INESSS, pour assurer l'intégrité des travaux d'évaluation menés et des recommandations formulées, et ainsi préserver la confiance du public envers l'INESSS, ses membres et ses collaborateurs.

- *Une première modalité de gestion mise en œuvre est l'équilibrage des diverses perspectives représentées au sein des comités et groupes de travail formés afin que l'ensemble des positions soient prises en considération. Ainsi, les membres représentent les diverses parties prenantes relativement au thème du dossier, y compris une diversité de professionnels de la santé, d'expertises médicales et de champs d'activité pertinents aux travaux menés en usage optimal à la Direction des services de santé.*
- *Les lecteurs externes appelés à collaborer à ce dossier ont déclaré les intérêts personnels qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient les placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles ont dû également être déclarés. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS.*
- *Les déclarations remplies par les lecteurs externes ont fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS.*
- *L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence pour les lecteurs et les utilisateurs de la production.*

2. RÉSULTATS

2.1. Description des publications

La recherche de l'information scientifique selon la stratégie établie (annexe A) a permis de répertorier 2 738 publications, dont 141 ont été retenues afin de répondre aux questions d'évaluation. Le nombre d'études retenues sur chacun des sujets abordés est indiqué ci-dessous (certaines des publications permettaient de répondre à plusieurs questions d'évaluation) :

- trouble dépressif majeur : 48 études primaires, 2 RS, 7 GPC;
- trouble d'anxiété généralisée : 12 études primaires, 4 RS, 5 GPC;
- neuropathie diabétique périphérique : 19 études primaires, 1 RS, 3 GPC;
- fibromyalgie : 10 études primaires, 2 RS, 3 GPC;
- arthrose du genou : 7 études primaires, 1 RS, 4 GPC;
- lombalgie chronique : 5 études primaires, 2 RS, 6 GPC.

Le processus de sélection des études est présenté en annexe complémentaire sous forme d'un diagramme de flux (annexe B, figure B-1), alors que la liste complète des publications retenues est présentée à l'annexe B (tableau B-1), de même que celle des publications exclues lors de la deuxième sélection ainsi que les raisons de leur exclusion (tableaux B-2 à B-9). L'évaluation de la qualité méthodologique des documents discutés dans la section portant sur les résultats est présentée à l'annexe C (tableaux C-1 à C-3), alors que l'appréciation du niveau de preuve scientifique est présentée à l'annexe D (tableaux D-1 à D-6). Les caractéristiques des études sont présentées à l'annexe E (tableaux E-1 à E-6) et les modalités d'usage de la duloxétine provenant des GPC sont présentées à l'annexe F (tableaux F-1 à F-6).

2.2. Trouble dépressif majeur

La recherche systématique de la littérature a permis de retenir 48 études primaires, soit 47 essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) et une étude de cohorte. Sur ces 48 publications, 36 ont comparé la duloxétine à un placebo (et dans 8 d'entre elles la duloxétine n'était qu'une référence active) et 12 ont comparé la duloxétine à un comparateur actif. Les caractéristiques de ces études se trouvent à l'annexe E (tableau E-1).

2.2.1. Comparaison entre la duloxétine et un placebo

Un total de 31 études ont été retenues, qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour le traitement de la dépression majeure [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Mahableshwarkar *et al.*, 2015b; Atkinson *et al.*, 2014; Boulenger *et al.*, 2014; Emslie *et al.*, 2014; Robinson *et al.*, 2014; Gaynor *et al.*, 2013;

Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012; Oakes *et al.*, 2012; Gaynor *et al.*, 2011a; Gaynor *et al.*, 2011b; Kelin *et al.*, 2010; Cutler *et al.*, 2009; Perahia *et al.*, 2009; Tourian *et al.*, 2009; Wohlreich *et al.*, 2009; Brecht *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007; Raskin *et al.*, 2007; Russell *et al.*, 2007; Wise *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006a; Perahia *et al.*, 2006b; Perahia *et al.*, 2006c; Brannan *et al.*, 2005; Detke *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2004; Detke *et al.*, 2002a; Detke *et al.*, 2002b; Goldstein *et al.*, 2002].

La majorité des études ont recruté des participants adultes seulement, à l'exception de deux études qui n'ont inclus que des enfants (7-11 ans) et des adolescents (12-17 ans) [Atkinson *et al.*, 2014; Emslie *et al.*, 2014]. De plus, cinq n'ont inclus que des personnes âgées de plus de 65 ans [Robinson *et al.*, 2014; Wohlreich *et al.*, 2009; Raskin *et al.*, 2007; Russell *et al.*, 2007; Wise *et al.*, 2007]. Il est toutefois à noter que l'étude de Russell est une étude après-coup (*post hoc*) de celle de Raskin [2007] qui a stratifié les résultats en fonction du niveau d'anxiété des participants (faible vs élevé). L'étude de Wise [2007] fait suite à l'étude de Raskin [2007]; elle s'est intéressée à l'effet des comorbidités sur l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine chez les personnes âgées souffrant d'un trouble dépressif majeur. Enfin, l'étude de Wohlreich [2009] fait aussi suite à celle de Raskin [2007] et elle a stratifié les résultats concernant l'efficacité de la duloxétine selon la présence ou l'absence d'arthrite.

Chez l'adulte, la dose quotidienne couramment administrée d'après ces publications était de 60 mg. Dans deux études, le dosage variait de 60 mg à 120 mg [Robinson *et al.*, 2014; Perahia *et al.*, 2009]. Dans les cas où différentes doses étaient utilisées, il n'y avait généralement pas de stratification selon le dosage dans les résultats présentés, exception faite des études de Perahia [2006a, b, c] et de Detke [2004], où un groupe a reçu 80 mg par jour et l'autre 120 mg par jour, ainsi que de l'étude de Goldstein [2004] où une dose quotidienne de 40 mg et de 80 mg était évaluée. Chez les personnes de moins de 18 ans, l'étude d'Atkinson [2014] a fait appel à un dosage quotidien flexible variant de 60 à 120 mg alors qu'il était fixe dans l'étude d'Emslie [2014] (30 mg par jour ou 60 mg par jour). La durée du traitement était généralement de 8 à 10 semaines, les études portant sur le risque de rechute ou de récurrence allant jusqu'à 52 semaines. Les participants devaient en général être atteints d'une dépression majeure de modérée à sévère au début de l'étude (critère de sélection basé sur score minimal requis selon les échelles appliquées - *baseline severity of depressive symptoms*).

La quasi-totalité des études faites chez l'adulte, y compris celles portant sur les personnes âgées, ont rapporté une amélioration statistiquement significative de l'état dépressif des participants traités avec la duloxétine comparativement à ceux qui avaient reçu le placebo (valeurs de *p* allant de $\leq 0,001$ à 0,045). L'état dépressif était mesuré à l'aide de différentes échelles telles que la *Montgomery and Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD de 17 ou 24 items), la sous-échelle Maier de la HAMD, la *Geriatric Depression Scale* ainsi que par l'évaluation de la rémission (correspondant à un score total inférieur à 7 ou inférieur à 10 sur l'échelle HAMD-17 ou MADRS à la fin du suivi, respectivement) et de la réponse – diminution de 50 % par rapport à la valeur de base mesurée sur l'échelle HAMD-17 ou MADRS.

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]. Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les participants devaient avoir un score minimal de 15 sur l'échelle 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. Cependant, une analyse complémentaire comprenant la stratification selon la présence d'au moins un épisode dépressif précédent a montré un changement plus grand sur la sous-échelle Maier de la HAMD-17 (soit une régression de l'état dépressif) parmi les participants qui avaient eu au moins un épisode de dépression antérieur et été exposés à la duloxétine comparativement au sous-groupe placebo ($p = 0,033$), mais non chez ceux sans épisode dépressif antérieur. Afin d'expliquer ce fort effet placebo dans ce sous-groupe, les auteurs ont avancé l'hypothèse d'une incertitude relative au diagnostic de dépression majeure du fait que, pour faire partie de l'étude, les participants devaient également souffrir au minimum d'une douleur d'intensité modérée – la douleur étant le paramètre d'évaluation primaire de cette étude. De plus, la coexistence de symptômes de douleur et de dépression pourrait aussi avoir augmenté l'effet placebo dans cette population. Une autre publication retenue avait pour objectif de comparer le début d'action de la duloxétine et de l'escitalopram selon la sous-échelle Maier à deux semaines 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 qui avaient pris la duloxétine et ceux qui avaient pris le 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. En revanche, une diminution de l'état dépressif mesurée à l'aide de la HAMD-17 (résultat secondaire) y a été observée chez les participants exposés à la duloxétine en comparaison avec ceux qui avaient pris le placebo. 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 la régression de l'état dépressif (mesuré à l'aide de la MADRS après 8 semaines de traitement), cette étude 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].

Aucune des deux études portant sur les mineurs n'a montré de différence statistiquement significative entre la duloxétine et le placebo quant à la diminution de l'état dépressif mesurée grâce à la *Children's Depression Rating Scale-Revised* (CDRS-R) au cours des dix semaines de traitement; il en était de même pour les probabilités de rémission et de réponse [Atkinson *et al.*, 2014; Emslie *et al.*, 2014]. Ces conclusions sont demeurées les mêmes après la stratification des analyses selon l'âge (enfant versus adolescent). Par ailleurs, l'étude d'Emslie [2014] a montré une différence statistiquement significative quant à la régression de l'état dépressif chez les filles exposées à la duloxétine comparativement à celles du groupe placebo, une différence qui n'a pas été observée chez les garçons. Dans la mesure où la duloxétine et la référence active utilisée dans

cette étude ne se sont pas démarquées du placebo en ce qui concerne le résultat primaire (basé sur le CDRS-R), les auteurs en ont déduit que leurs études étaient non concluantes. Selon eux, ces résultats pourraient être expliqués par le fait que ces études avaient plusieurs bras de traitement – trois pour celle d'Atkinson [2014] et quatre pour Emslie [2014]. De ce fait, la probabilité de recevoir un placebo serait donc plus faible (25 % ou 33 %) que dans les études où il n'y avait que deux bras (50 % de possibilités d'avoir un placebo), augmentant ainsi les attentes des participants de recevoir un traitement actif.

Une publication s'est particulièrement intéressée à l'effet de la duloxétine selon le degré de sévérité initial de la dépression [Perahia *et al.*, 2006b]. C'est une étude après-coup regroupant les données de deux publications de Detke [2004; 2002b]. Elle a montré une régression statistiquement significative de l'état dépressif chez les patients atteints d'un trouble dépressif majeur avec un degré de sévérité mineur (*milder major depressive disorder* - basé sur un score ≤ 15 sur l'échelle HAMD-17) et qui avaient pris de la duloxétine comparativement à ceux exposés au placebo ($p = 0,005$).

L'impact de la duloxétine sur le fonctionnement global, la détérioration ou l'amélioration ainsi que la sévérité des symptômes et la qualité de vie a aussi été examiné dans les études sélectionnées (tous ces résultats en même temps ou en partie selon les publications). Ainsi, en majorité, lorsque comparée au placebo, une diminution statistiquement significative de la sévérité des symptômes dépressifs (mesurée à l'aide du CGI-S) et une amélioration du fonctionnement global (mesuré grâce aux échelles CGI-I, PGI-I, SDS, *Social Adaptation self-evaluation scale* – SASS, *quality of life in depression scale* – QLDS; SF-36) ont été observées avec la duloxétine [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Mahableshwarkar *et al.*, 2015b; Boulenger *et al.*, 2014; Robinson *et al.*, 2014; Gaynor *et al.*, 2013; Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012; Oakes *et al.*, 2012; Gaynor *et al.*, 2011a; Gaynor *et al.*, 2011b; Kelin *et al.*, 2010; Cutler *et al.*, 2009; Perahia *et al.*, 2009; Tourian *et al.*, 2009; Wohlreich *et al.*, 2009; Brecht *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 2007; Raskin *et al.*, 2007; Wise *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006a; Perahia *et al.*, 2006b; Perahia *et al.*, 2006c; Detke *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2004; Detke *et al.*, 2002a; Detke *et al.*, 2002b; Goldstein *et al.*, 2002]. Cependant, certaines publications ($n = 9$; 30 % des études retenues) ont montré une amélioration statistiquement significative dans le groupe traité avec la duloxétine par rapport au groupe qui a reçu le placebo selon certaines échelles mais non pour d'autres [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Baldwin *et al.*, 2012; Oakes *et al.*, 2012; Perahia *et al.*, 2009; Wise *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006c; Brannan *et al.*, 2005; Goldstein *et al.*, 2004; Detke *et al.*, 2002b]. Pour tenter d'expliquer ces résultats hétérogènes, certains auteurs ont avancé l'hypothèse d'une réponse différente au placebo, en se basant sur des estimations qui suggèrent que plus de la moitié des ECRA qui ont comparé un placebo à un antidépresseur homologué n'ont pas réussi à démontrer de différence statistiquement significative entre les groupes pour les résultats primaires et donc, de surcroît, pour les résultats secondaires [Khan *et al.*, 2003]. L'étude d'Oakes [2012] a la particularité de présenter les résultats de manière distincte pour deux ECRA conçus selon le même protocole. Or, dans celle-ci, un des deux ECRA n'a pas rapporté de différence statistiquement significative entre les deux groupes (duloxétine et placebo)

quant au résultat primaire, à savoir le fonctionnement social ($p = 0,142$). Ce dernier était basé sur un seul item de la HAMD-17 qui mesure le travail et les activités en général. En revanche, lorsque l'échelle SASS était considérée (échelle de 21 items auto-administrée portant sur le fonctionnement global, la motivation et le comportement en situation de dépression), le groupe exposé à la duloxétine avait un meilleur score en comparaison avec le groupe exposé au placebo dans les deux ECRA ($p = 0,001$ et $p = 0,006$). L'effet de la duloxétine sur la qualité de vie a aussi été évalué dans certaines études à l'aide de l'échelle SF-36. Dans l'étude de Russell [2007] portant sur des personnes âgées uniquement, une amélioration de la qualité de vie (composante mentale et physique du SF-36) a été constatée chez les participants dont le niveau d'anxiété était élevé comparativement à ceux exposés au placebo ($p = 0,030$ pour la composante mentale et $p = 0,014$ pour la composante physique). En revanche, seule une augmentation du score de la composante physique ($p = 0,047$) et non mentale du SF36 ($p = 0,117$) a été observée en faveur de la duloxétine dans l'étude de Wise [2007], portant aussi sur les personnes âgées uniquement [Wise *et al.*, 2007]. Toutefois, l'analyse des interactions entre le traitement et la présence de comorbidités a montré une amélioration de la composante mentale du SF36 chez les participants souffrant de comorbidités vasculaires qui avaient pris de la duloxétine (comparativement au groupe placebo) ($p = 0,015$). À l'inverse, dans l'étude de Perahia [2009], bien qu'une diminution du score de la composante mentale du SF36 ait été constatée dans les deux groupes de traitement, l'ampleur de cette réduction était plus faible dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement à celui qui avait reçu 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; $p = 0,415$).

Une étude a eu recours au *Symptom Checklist-90-R* (SCL-90R), un instrument d'auto-évaluation de 90 items qui mesure la détresse psychologique [Derogatis et Lazarus, 1994] en évaluant les différents symptômes psychologiques et psychopathologiques. Elle a montré une amélioration de la santé générale ($p = 0,0008$) et des symptômes somatiques ($p = 0,011$) chez les participants exposés à la duloxétine comparativement à ceux exposés au placebo [Brecht *et al.*, 2007].

L'effet de la duloxétine sur la douleur non spécifique chez des personnes souffrant d'un trouble dépressif majeur a également été évalué dans 18 publications [Robinson *et al.*, 2014; Gaynor *et al.*, 2011a; Gaynor *et al.*, 2011b; Kelin *et al.*, 2010; Perahia *et al.*, 2009; Wohlreich *et al.*, 2009; Brecht *et al.*, 2007; Raskin *et al.*, 2007; Russell *et al.*, 2007; Wise *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006a; Perahia *et al.*, 2006b; Perahia *et al.*, 2006c; Brannan *et al.*, 2005; Detke *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2004; Detke *et al.*, 2002a; Detke *et al.*, 2002b]. 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 cinq 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. En général, les études ont rapporté une régression statistiquement significative de la douleur chez les participants exposés à la duloxétine comparativement à ceux qui avaient pris un placebo.

Cependant, cette amélioration est souvent observée soit pour la douleur globale, soit uniquement pour certains sous-domaines lorsque l'EVA est utilisée. Trois études n'ont toutefois rapporté aucune différence statistiquement significative de la douleur entre les groupes en fin de suivi (de 7 à 52 semaines) (BPI : $p = 0,066$; EVA : valeurs de p allant de 0,074 à 0,968) [Kelin *et al.*, 2010; Perahia *et al.*, 2009; Brannan *et al.*, 2005]. Afin d'expliquer ce résultat, Brannan et ses collaborateurs ont fait des analyses complémentaires qui montrent que le sous-groupe des participants qui ont connu au moins un antécédent d'épisode dépressif et été exposés à la duloxétine avaient une diminution statistiquement significative de leurs symptômes de douleur comparativement au sous-groupe placebo ($p = 0,012$). Par ailleurs, deux études ont présenté des résultats stratifiés selon la présence ou non d'une pathologie concomitante, soit l'anxiété (niveau faible versus élevé) [Russell *et al.*, 2007] ou l'arthrite [Wohlreich *et al.*, 2009]. Dans ces études, une diminution 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 au dos : $p = 0,05$; EVA douleur globale : $p = 0,233$; EVA des autres domaines, à savoir le mal de tête, la douleur à l'épaule, l'interférence avec les activités quotidiennes et 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 sous-domaine : valeurs de p allant de $< 0,001$ à 0,002, exception faite pour la douleur à l'épaule : $p = 0,088$).

Concernant la récurrence de la dépression majeure, une première étude [Perahia *et al.*, 2009] dans laquelle les participants prenaient des doses allant de 60 à 120 mg de duloxétine a montré une augmentation statistiquement significative du temps avant la survenue d'une récurrence dans le groupe traité avec cet antidépresseur comparativement au groupe qui avait reçu le placebo. Les patients étaient considérés comme ayant une récurrence s'ils rencontraient au moins un des critères suivants : i) un score ≥ 4 sur l'échelle CGI-S et correspondance aux critères du DSM-IV pour le trouble dépressif majeur durant au moins deux semaines; ii) avoir eu 3 visites de suivi consécutives ou un total de 10 visites au cours desquelles un score ≥ 4 sur l'échelle CGI-S était rapporté mais sans remplir les critères du DSM-IV pour le trouble de dépression majeure; iii) arrêt de l'étude en raison d'un manque d'efficacité du traitement. Une analyse après-coup de cette même étude [Kelin *et al.*, 2010] et qui n'a concerné que les participants qui avaient pris une dose de 60 mg a montré le même résultat. De plus, les deux publications ont rapporté un taux statistiquement plus faible de récurrence et une régression de l'état dépressif (évalué par l'échelle HAMD-17 et la *Clinical Global Impression of Severity* - CGI-S) dans le groupe exposé à la duloxétine en comparaison avec le groupe placebo. Il est à noter que, dans ces deux études, les participants devaient avoir eu au moins trois épisodes dépressifs (dont celui en cours) au cours des cinq dernières années et devaient être en rémission entre les trois épisodes pour être sélectionnés.

L'effet de la duloxétine comparativement à celui d'un placebo sur le taux de rechute a été évalué dans une publication au cours d'une phase de continuation du traitement d'une durée de 26 semaines [Perahia *et al.*, 2006a]. Les participants étaient initialement inclus dans la phase aiguë (12 semaines) et recevaient tous 60 mg de duloxétine par jour. Puis, s'ils satisfaisaient aux critères d'entrée, ils poursuivaient l'étude dans la phase de

continuation (HAMD-17 items score ≤ 9 ; CGI-S score ≤ 2 ; ne plus correspondre aux critères du DSM-IV du trouble dépressif majeur) dans laquelle ils étaient répartis aléatoirement dans deux groupes qui recevaient soit la duloxétine soit le placebo. La rechute était définie comme la réémergence de symptômes dépressifs après un traitement aigu et efficace de la dépression majeure. Le participant était considéré comme présentant une rechute si, dans la phase de continuation : i) il avait une augmentation d'au moins deux points sur l'échelle CGI-S comparativement à la dernière semaine de la phase aiguë; et ii) il satisfaisait aux critères de dépression majeure à l'occasion de deux visites consécutives de suivi à au moins deux semaines d'écart. Une augmentation statistiquement significative du temps avant la rechute ($p = 0,004$) ainsi qu'une diminution statistiquement significative du taux de rechute ($p \leq 0,05$) ont été observées chez les participants traités avec la duloxétine comparativement aux participants qui avaient reçu un placebo. Il est à noter que, malgré la randomisation, il y avait plus de femmes dans le groupe placebo. De plus, il était requis que les participants aient eu au moins un autre épisode de dépression avant leur entrée dans l'étude, mais les auteurs n'ont pas indiqué le nombre moyen d'épisodes dépressifs antérieurs et s'il était similaire entre les groupes.

La recherche systématique de la littérature scientifique a permis de retenir deux revues systématiques sur le sujet, une abordant l'effet de la duloxétine chez l'adulte, l'autre chez les enfants et les adolescents [Cipriani *et al.*, 2018; Cipriani *et al.*, 2016]. Les auteurs de ces RS ont conclu, d'après leur analyse de la littérature, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo chez l'adulte pour traiter la dépression majeure [Cipriani *et al.*, 2018], alors que la duloxétine n'est pas plus efficace qu'un placebo chez les enfants et les adolescents [Cipriani *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un 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).

En résumé

- Selon les documents retenus portant sur les personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - Chez l'adulte, une diminution statistiquement significative de l'état dépressif est observée dans le groupe exposé à la duloxétine comparativement à celui qui a reçu le placebo (**niveau de preuve élevé**).
 - Chez l'adulte, une augmentation du temps avant la survenue de la récurrence et de la rechute ainsi qu'une diminution des taux de rechute et de récurrence sont observées dans le groupe exposé à la duloxétine en comparaison avec celui exposé au placebo (**niveau de preuve de faible à modéré**).
 - Chez l'adulte, une diminution statistiquement significative de la douleur non spécifique est observée dans le groupe exposé à la duloxétine comparativement à celui qui a reçu le placebo (**niveau de preuve modéré**).
 - Chez l'adulte, une amélioration statistiquement significative du niveau de fonctionnement global et de la qualité de vie est observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve modéré**).
 - Aucune différence statistiquement significative concernant l'efficacité n'a été observée chez les enfants et les adolescents traités avec la duloxétine comparativement aux enfants et adolescents qui ont reçu un placebo (**niveau de preuve faible**).

2.2.2. Comparaison entre la duloxétine et la sertraline

Une seule étude retenue, un ECRA à double insu mené en Iran, a permis de comparer l'efficacité de la duloxétine (dosage quotidien moyen entre 20 et 60 mg) à celle de la sertraline (dosage quotidien moyen entre 50 et 200 mg) [Mowla *et al.*, 2016]. La durée du traitement était de 6 semaines et portait sur un total de 63 participants. Aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement n'a été observée en ce qui concerne la régression de l'état dépressif des participants (mesurée à l'aide de la HAMD-17), le taux de réponse, le fonctionnement global (CGI-2), l'humeur dépressive, le risque suicidaire, l'anhédonie, le travail et les activités, l'insomnie et la perte d'appétit (valeurs de *p* allant de 0,381 à 0,561). En revanche, une augmentation statistiquement significative du ralentissement psychomoteur et des symptômes somatiques généraux, mais un nombre plus élevé de problèmes d'agitation, de

symptômes d'anxiété et de troubles sexuels ont été observés dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la sertraline ($p < 0,001$). Il est toutefois à noter que la taille de l'échantillon était petite, tout comme la durée du traitement, que les auteurs n'ont pas fait de corrections concernant la multiplicité des analyses effectuées et qu'ils ont présenté les résultats de comparaison pour chacun des items de l'échelle HAMD-17.

Les deux revues systématiques retenues (une chez les adultes, l'autre chez les enfants et adolescents) sur le sujet ont toutes les deux conclu que la duloxétine avait une efficacité similaire en ce qui concerne le taux de réponse comparativement à la sertraline pour traiter la dépression majeure [Cipriani *et al.*, 2018; Cipriani *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la sertraline concernant la diminution de l'état dépressif et l'amélioration du fonctionnement global chez les personnes adultes atteintes de troubles dépressifs majeurs est jugé faible (voir le tableau D-1 de l'annexe D).

En résumé

- Selon le document retenu, chez les personnes adultes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et la sertraline quant à la diminution de l'état dépressif et l'amélioration du fonctionnement global (**niveau de preuve faible**).

2.2.3. Comparaison entre la duloxétine et l'imipramine

Une seule publication a permis de comparer la duloxétine à l'imipramine pour en évaluer l'efficacité. Cet ECRA en simple insu a été mené en Inde et il portait sur 60 participants adultes [Dubey *et al.*, 2012]. Une dose quotidienne de 40 mg était utilisée pour la duloxétine et de 150 mg pour l'imipramine, durant 6 semaines. Les résultats de cette étude ont montré que les participants exposés à la duloxétine avaient une diminution de leur état dépressif moins élevée que celle des patients qui prenaient de l'imipramine (mesurée à l'aide de l'échelle HAMD-21) ($p < 0,01$). Bien que statistiquement significative, cette différence entre les groupes a été jugée petite par les auteurs de l'étude. De plus, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant les taux de rémission (correspondant à un score total inférieur ou égal à 7 sur l'échelle HAMD-21 à la fin de l'étude) et de réponse (correspondant à une diminution de plus de 50 % du score total sur l'échelle HAMD-21 à la fin de l'étude) après 6 semaines de traitement (taux de réponse de 73,3 % pour la duloxétine et de 80 % pour l'imipramine; $p > 0,05$; taux de rémission de 26,7 % pour la duloxétine et de 30 % pour l'imipramine, $p > 0,05$). Ces résultats sont à considérer avec précaution étant donnée la petite taille de l'échantillon et la présence de biais potentiels – exclusion de personnes

non observantes; étude menée en simple insu où les participants connaissaient le traitement donné mais non les examinateurs.

Une seule revue systématique sur le sujet a été retenue et elle ne concernait que les enfants [Cipriani *et al.*, 2016]. Elle a conclu que la duloxétine avait une efficacité similaire en ce qui concerne le taux de réponse comparativement à l'imipramine pour traiter la dépression majeure.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'imipramine concernant la diminution de l'état dépressif chez les personnes adultes atteintes de troubles dépressifs majeurs est jugé faible (voir le tableau D-1 de l'annexe D).

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 en ce qui a trait à la diminution de l'état dépressif (**niveau de preuve faible**).

2.2.4. Comparaison entre la duloxétine et la mirtazapine

Une seule étude a été retenue, qui a évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la mirtazapine. Les 66 participants ont été recrutés à partir d'une cohorte construite à partir de quatre hôpitaux japonais; c'était une étude ouverte, sans répartition aléatoire et avec un comparateur actif [Nagao *et al.*, 2013]. Chaque groupe a reçu, durant quatre semaines, soit de 20 à 60 mg par jour de duloxétine ou encore de 15 à 45 mg par jour de mirtazapine.

Concernant le résultat primaire (mesuré à l'aide des échelles HAMD et MADRS), les deux traitements ont permis une amélioration de l'état des participants dépressifs. Lorsque les traitements étaient comparés, la réduction des symptômes était similaire sur l'échelle MADRS ($p = 0,171$), mais plus faible pour la duloxétine comparativement à la mirtazapine sur l'échelle HAMD ($p = 0,042$).

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est du taux de réponse ($p = 0,127$) et de rémission ($p = 0,152$) basés sur l'échelle HAMD. Il est toutefois à noter que certaines caractéristiques de base étaient différentes entre les deux groupes. Ainsi, les participants qui prenaient la mirtazapine avaient un nombre plus élevé d'hospitalisations, un score plus élevé sur les échelles HAMD et MADRS à leur entrée dans l'étude et ils prenaient davantage de somnifères comparativement au groupe exposé à la duloxétine. Même si le score de base était plus élevé sur les échelles HAMD et MADRS pour le groupe qui prenait la mirtazapine, ce score a pu être atténué grâce à l'utilisation d'un modèle mixte à mesure répétée. Les groupes se sont différenciés uniquement d'après l'échelle HAMD. Cela

pourrait être expliqué par le fait que celle-ci pouvait favoriser les propriétés sédatives des antidépresseurs (3 des 17 items qui la composent évaluent les troubles du sommeil).

Les deux revues systématiques retenues (une portant sur les adultes, l'autre sur les enfants et adolescents) sur le sujet ont toutes les deux conclu que la duloxétine avait une efficacité similaire en ce qui concerne le taux de réponse à celle de la mirtazapine pour traiter la dépression majeure [Cipriani *et al.*, 2018; Cipriani *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la mirtazapine concernant la réduction de l'état dépressif chez les personnes adultes atteintes de troubles dépressifs majeurs est jugé insuffisant (voir le tableau D-1 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus concernant les personnes adultes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - Les données ne sont pas concluantes concernant la comparaison de l'efficacité entre la duloxétine et la mirtazapine quant à l'amélioration de l'état des patients dépressifs (**niveau de preuve insuffisant**).

2.2.5. Comparaison entre la duloxétine et la venlafaxine

Parmi toutes les publications retenues, deux études ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la venlafaxine, un autre inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine [Perahia *et al.*, 2008; Badyal *et al.*, 2006].

La première est une étude de non-infériorité basée sur les résultats combinés de deux ECRA (un mené aux États-Unis, l'autre en Europe) qui incluaient un total de 667 participants [Perahia *et al.*, 2008]. Ces derniers ont reçu une dose de 60 mg par jour de duloxétine durant 6 semaines ou une dose de 75 mg par jour de venlafaxine durant 2 semaines puis 150 mg par jour durant 4 semaines (période II). Ces doses pouvaient par la suite être augmentées jusqu'à 120 mg pour la duloxétine et 225 mg pour la venlafaxine au cours des 6 semaines suivantes pour les participants qui étaient demeurés dans l'étude (période III). La mesure du *Global Benefit Risk* (GBR) a été employée pour évaluer l'efficacité des deux traitements. La composante *benefit* du GBR était définie comme étant la rémission en fin de suivi (score total HAMD-17 ≤ 7) et la composante *risk* du GBR était définie selon quatre catégories, à savoir l'absence d'effets indésirables, la présence d'effets indésirables dont la sévérité ne dépassait pas le degré modéré, la présence d'effets indésirables dont au moins un avait un degré jugé sévère et l'arrêt de la participation à l'étude du fait de la présence d'effets indésirables (quel que soit leur degré de sévérité). Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et la venlafaxine concernant les taux de réponse et de rémission ainsi que pour les résultats secondaires considérés (sous-échelles de la HAMD₁₇; *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAMA); CGI-S et PGI-I).

En revanche, en considérant la mesure du GBR, la duloxétine n'était pas non inférieure à la venlafaxine. En effet, même si le changement moyen du score sur l'échelle HAMD-17 était similaire entre les deux groupes de traitement aux semaines 6 et 12, la non-infériorité n'avait pas été atteinte, puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % avait croisé la borne de non-infériorité définie à 1,15 – borne supérieure de l'IC égale à 1,72 et 1,55 pour la population en intention de traiter (ITT) et *per protocole*, respectivement, après 6 semaines de traitement; borne supérieure de l'IC égale à 1,91 et 1,77 pour la population en intention de traiter et *per protocole*, respectivement, après 12 semaines de traitement. On doit toutefois noter que l'analyse *per protocole* est généralement préférée à celle en ITT dans un devis de non-infériorité, car cette dernière favorise l'hypothèse testée et, de ce fait, elle réduit la différence entre les groupes, introduisant ainsi un biais. De plus, le GBR n'est pas une mesure habituelle pour évaluer et comparer l'efficacité et l'innocuité des antidépresseurs, et il présente certaines limites [INESSS, 2008]. Le recours à la rémission pour définir la composante avantage aurait pu être un critère trop strict : par exemple, si un patient avait un score de base de 30 sur l'échelle HAMD-17 et que celui-ci diminuait de 8 en fin de suivi, le score du GBR pourrait tout de même être négatif même si cette réduction est normalement considérée comme une bonne réponse. Enfin, il semble que la signification clinique de la borne de non-infériorité employée dans cette étude, estimée à 50 % de l'effet de la venlafaxine comparativement à celui d'un placebo, ne fait pas consensus dans le domaine.

La seconde étude est un ECRA mené en Inde, portant sur 26 participants, qui a duré 6 semaines [Badyal *et al.*, 2006]. Un groupe recevait une dose quotidienne de duloxétine allant de 40 mg à 120 mg et l'autre groupe une dose de venlafaxine allant de 75 mg à 225 mg par jour. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement concernant la réduction du score de l'échelle HAMD en fin d'étude ou de l'échelle MADRS ou encore concernant les taux de rémission et de réponse et l'amélioration constatée sur les échelles CGI-S et CGI-I.

Les deux revues systématiques retenues (l'une chez les adultes, l'autre chez les enfants et adolescents) sur le sujet ont toutes les deux conclu que la duloxétine avait une efficacité similaire en ce qui concerne le taux de réponse comparativement à la venlafaxine pour traiter la dépression majeure [Cipriani *et al.*, 2018; Cipriani *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la venlafaxine concernant la diminution de l'état dépressif chez les personnes adultes atteintes de troubles dépressifs majeurs est jugé faible (voir le tableau D-1 de l'annexe D).

2.2.6. Comparaison entre la duloxétine et la paroxétine

L'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la paroxétine a été évaluée dans trois des ECRA retenus [Wang *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006c], deux d'entre eux étant des études de non-infériorité [Lee *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006c]. L'étude de Perahia a été menée en Europe, alors que les deux autres ont été principalement conduites en Asie. La durée du traitement était de huit semaines pour les

trois études, avec une dose quotidienne de paroxétine de 20 mg et des doses quotidiennes de duloxétine qui variaient de 40 à 120 mg selon les études, et une présentation des résultats après stratification selon la dose de duloxétine seulement dans l'étude de Perahia (un groupe a reçu 80 mg et l'autre 120 mg). Afin d'évaluer la non-infériorité de la duloxétine par rapport à celle de la paroxétine, Perahia et ses collaborateurs ont combiné leurs données à celles de l'étude de Detke [2004], tel que défini *a priori* dans leur protocole. Cependant, les données concernant cette comparaison ne sont pas détaillées dans l'article. Deux études supplémentaires ont également été retenues, celles-ci incluant la paroxétine comme référence active uniquement alors que leur but principal était d'évaluer l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle du placebo pendant une période de huit semaines [Detke *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2004]. Dans ces deux publications, deux doses quotidiennes de duloxétine étaient administrées (80 et 120 mg dans l'étude de Detke; 40 et 80 mg dans celle de Goldstein), et la paroxétine était donnée à une dose quotidienne de 20 mg.

En ce qui concerne l'amélioration de l'état des participants dépressifs, mesurée à l'aide de l'échelle HAMD-17, deux études ont montré que la duloxétine est non-inférieure à la paroxétine quel que soit le dosage de duloxétine administré (60 mg, 80 mg ou 120 mg) [Lee *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006c]. Aucune différence statistiquement significative entre les deux traitements selon ce paramètre n'a été observée dans l'étude de Wang et ses collaborateurs [2015] ($p = 0,290$), et l'étude de Detke [2004] a montré des résultats similaires. En revanche, dans l'étude de Goldstein, une amélioration plus importante de l'état dépressif semble avoir été observée avec la duloxétine administrée à une dose quotidienne de 80 mg comparativement à la paroxétine à raison de 20 mg par jour. Cependant, ce résultat est à prendre avec précaution dans la mesure où l'objectif premier de cette étude n'était pas de comparer les traitements actifs entre eux mais la duloxétine avec le placebo.

Par ailleurs, exception faite du niveau de douleur dans le dos qui était significativement plus faible chez les participants exposés à la duloxétine comparativement aux participants exposés à la paroxétine ($p = 0,048$) [Lee *et al.*, 2007], aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement pour ce qui est du taux de rémission, du taux de réponse, du fonctionnement global, du niveau d'anxiété ou de douleur ainsi que de la détérioration de l'état ou de la diminution des symptômes ou de leur sévérité (HAMA, CGI-S, PGI-S, SSI, SDS, EVA) (valeur de p entre 0,160 et 0,995). Les études de Detke [2004] et de Goldstein [2004] semblent montrer également des résultats similaires entre la duloxétine et la paroxétine, bien que les comparaisons statistiques n'aient pas toutes été effectuées dans ces études et que leur devis n'ait pas été établi pour comparer les deux traitements actifs.

Une revue systématique sur le sujet a conclu que la duloxétine avait une efficacité similaire en ce qui concerne le taux de réponse comparativement à la paroxétine pour traiter la dépression majeure chez l'adulte [Cipriani *et al.*, 2018].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle de la paroxétine, concernant l'amélioration de l'état dépressif, la douleur, le fonctionnement global des personnes et la réduction de l'anxiété chez les personnes adultes atteintes de troubles dépressifs majeurs est jugé modéré (voir le tableau D-1 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes adultes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - La duloxétine est non inférieure à la paroxétine pour ce qui est de l'amélioration de l'état des personnes dépressives (**niveau de preuve modéré**).
 - Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et la paroxétine pour ce qui est de la réduction du niveau de douleur ou d'anxiété ainsi que de l'amélioration du fonctionnement global des personnes (**niveau de preuve modéré**).

2.2.7. Comparaison entre la duloxétine et l'escitalopram

Six études ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de l'escitalopram, dont cinq ECRA à double insu [Dunlop *et al.*, 2017; Khan *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007; Wade *et al.*, 2007]. Parmi ces publications, celle de Pigott [2007] correspondait à la phase de prolongation de l'étude de Nierenberg [2007]; elle a présenté les résultats pour les huit mois entiers du suivi (2 mois pour la phase aiguë et 6 mois pour la phase de prolongation). Dans cette seconde phase, toujours à double insu, les participants qui ont reçu un traitement actif et qui ont complété la phase aiguë (dosage quotidien de 60 mg) ont poursuivi leur traitement en bénéficiant d'une flexibilité relativement à leur dose quotidienne, celle-ci allant de 60 à 120 mg pour la duloxétine et de 10 à 20 mg pour l'escitalopram. De plus, une étude supplémentaire regroupant les données des ECRA de Khan et ses collaborateurs et de Wade et ses collaborateurs a été retenue [Lam *et al.*, 2008]. Seuls les résultats de cette étude portant sur la sous-population atteinte d'une dépression sévère (score total MADRS ≥ 30) ont toutefois été considérés, ces résultats n'étant pas présentés dans les études individuelles originales. La durée des traitements variait de huit semaines à huit mois.

Après huit semaines de traitement, une amélioration significativement plus faible de l'état des patients dépressifs, mesurée à l'aide de l'échelle MADRS, a été observée dans le groupe traité avec la duloxétine (60 mg par jour) comparativement à celui qui avait pris l'escitalopram (10-20 mg par jour) dans les études de Khan et de Wade [Khan *et al.*, 2007; Wade *et al.*, 2007]. Des résultats similaires ont aussi été observés chez les participants atteints d'une dépression sévère [Lam *et al.*, 2008].

Par ailleurs, la duloxétine (60 mg par jour) serait non inférieure à l'escitalopram (10 mg par jour) pour ce qui est de la rapidité du début d'action du médicament selon l'étude de

Nierenberg [2007]. Le résultat primaire correspondait à une réduction de 20 % sur la sous-échelle Maier de la HAMD-17 au bout de deux semaines de traitement; celle-ci était de 42,6 % pour la duloxétine et de 35,2 % pour l'escitalopram; la borne inférieure de l'intervalle de confiance était supérieure au seuil de - 10 % fixé par les auteurs (différence de 7,4 % avec un intervalle de confiance allant de - 1,3 % à 16,2 %) [Nierenberg *et al.*, 2007].

En outre, aucune différence statistiquement significative entre le groupe exposé à la duloxétine et celui exposé à l'escitalopram n'a été observée en ce qui concerne le fonctionnement global, l'anxiété, la détérioration ou l'amélioration ainsi que la sévérité des symptômes et la qualité de vie (HAMD-24; CGI-S; CGI-I; PGI-I; SDS; HAMA; *Quality of life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire*; SF36) d'après les deux études qui ont présenté des résultats par rapport à ces paramètres à court terme (8 semaines de traitement) [Khan *et al.*, 2007; Wade *et al.*, 2007], exception faite pour les troubles du sommeil (mesurés à l'aide de la sous-échelle de la HAMD-17) pour lesquels une amélioration significativement plus faible a été observée dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec l'escitalopram ($p = 0,024$) [Khan *et al.*, 2007] ainsi qu'une différence statistiquement significative en faveur de l'escitalopram sur les échelles CGI-I et SDS (*Sheehan Disability Scale*) (fonctionnement global) ($p = 0,039$) [Wade *et al.*, 2007].

Dans l'étude de Dunlop [2017], portant sur des personnes souffrant de dépression majeure et qui n'avaient jamais reçu de traitement, les participants ont été traités pendant une période de 12 semaines suivant leur répartition aléatoire dans trois groupes de traitement : i) l'escitalopram (10 à 20 mg par jour), ii) la duloxétine (30-60 mg par jour), ou iii) la thérapie cognitivo-comportementale. Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement n'a été observée quant à la réduction du score total obtenu sur l'échelle HAMD-17. Cette analyse statistique a toutefois considéré les trois groupes en même temps sans inclure de comparaison deux à deux.

En ce qui concerne les résultats obtenus au cours d'un suivi à plus long terme, aucune différence statistiquement significative de l'efficacité n'a été observée entre le groupe traité avec la duloxétine et le groupe traité avec l'escitalopram en ce qui concerne l'amélioration de l'état des patients dépressifs (mesurée à l'aide de la MADRS et de la HAMD-17) après 24 semaines de traitement [Wade *et al.*, 2007] et après 8 mois de traitement [Pigott *et al.*, 2007]. Aucune différence statistiquement significative n'a également été observée entre les deux groupes de traitement dans ces deux études en ce qui concerne les effets secondaires tels que le l'anxiété (HAMA, l'amélioration ou la détérioration des symptômes (CGI-I; CGI-S) et la qualité de vie (SF36). Par contre, une amélioration du fonctionnement global mesuré à l'aide de la SDS ainsi qu'une réduction des troubles du sommeil (mesurée à l'aide de la sous-échelle de la HAMD-17) en faveur de l'escitalopram comparativement à la duloxétine ont été observées dans l'étude de Wade [2007] et dans celle de Pigott [2007], respectivement ($p < 0,05$).

Ces résultats devraient toutefois être considérés avec précaution. En effet, dans certaines études, les participants du groupe exposé à l'escitalopram ont reçu 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 duloxétine n'avaient pas d'augmentation progressive de leur dose et ont toujours reçu une dose de 60 mg. Dans l'étude de Khan et ses collaborateurs [2007], les auteurs ont appliqué la méthode LOCF (*Last Observation Carried Forward*) pour analyser leurs résultats; or, celle-ci est critiquée dans la littérature. Une réanalyse de ces données à l'aide d'un modèle mixte avec mesures répétées (MMRM) n'a d'ailleurs montré aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est de l'amélioration de l'état des patients dépressifs ($p = 0,36$) [Khan *et al.*, 2007]. Les résultats incohérents entre les deux méthodes d'analyse pourraient s'expliquer par les plus grandes pertes au suivi observées dans le groupe duloxétine en début de traitement. Enfin, la présence d'un conflit d'intérêts potentiel dans ces études est à souligner, leur commanditaire étant le fabricant de l'escitalopram.

Une revue systématique retenue sur le sujet a conclu que la duloxétine avait une efficacité similaire en ce qui concerne le taux de réponse comparativement à l'escitalopram pour traiter la dépression majeure chez l'adulte [Cipriani *et al.*, 2018].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle de l'escitalopram, concernant l'amélioration de l'état des patients dépressifs, la rapidité du début d'action du médicament, la douleur, le fonctionnement global des personnes, l'anxiété et la qualité de vie chez les personnes adultes atteintes de troubles dépressifs majeurs est jugé modéré (voir le tableau D-1 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes adultes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - La duloxétine serait moins efficace que l'escitalopram pour ce qui est de l'amélioration de l'état des patients dépressifs et du fonctionnement global avec un traitement à court terme (8 semaines), mais il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à l'efficacité entre les deux antidépresseurs durant une période de traitement plus longue (8 mois) (**niveau de preuve modéré**).

2.2.8. Comparaison entre la duloxétine et la desvenlafaxine

Une seule étude retenue a permis d'évaluer l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la desvenlafaxine [Tourian *et al.*, 2009]. Dans celle-ci, deux posologies de desvenlafaxine (50 et 100 mg) et une posologie de duloxétine (60 mg par jour) ont été administrées durant huit semaines. Dans la mesure où la duloxétine n'était utilisée que comme traitement de référence, les auteurs n'ont pas fait de comparaison statistique directe entre la duloxétine et la desvenlafaxine. De ce fait, il n'est pas possible de tirer de

conclusion concernant la comparaison de l'efficacité respective de ces deux médicaments.

En résumé

- Selon le document retenu, chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - Il n'y a pas assez de preuves permettant de comparer l'efficacité de la duloxétine par rapport à celle de la desvenlafaxine concernant l'amélioration de l'état des patients dépressifs (**niveau de preuve insuffisant**).

2.2.9. Comparaison entre la duloxétine et la fluoxétine

Trois études ont été retenues, qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la fluoxétine [Atkinson *et al.*, 2014; Emslie *et al.*, 2014; Goldstein *et al.*, 2002]. Deux ont porté sur l'enfant [Atkinson *et al.*, 2014; Emslie *et al.*, 2014] durant 10 semaines et une sur l'adulte durant 8 semaines [Goldstein *et al.*, 2002]. La dose quotidienne de duloxétine était fixe pour l'étude d'Emslie [2014] (deux posologies de 30 et 60 mg par jour), et elle était de 20 mg pour la fluoxétine. Toutefois, la dose de duloxétine était flexible dans la publication d'Atkinson [2014] où elle variait de 60 à 120 mg par jour, alors que la fluoxétine était aussi administrée à des doses flexibles, soit entre 20 et 40 mg par jour. Enfin, Goldstein et ses collaborateurs ont opté pour une titration forcée de la dose de duloxétine (de 40 mg à 120 mg par jour durant trois semaines puis 120 mg jusqu'à la fin de l'étude); la fluoxétine était administrée à une dose quotidienne de 20 mg.

Dans la mesure où la duloxétine n'était utilisée que comme traitement de référence dans ces trois études, les auteurs n'ont pas fait de comparaison statistique directe entre la duloxétine et la fluoxétine. De ce fait, il n'est pas possible de tirer de conclusion concernant la comparaison de l'efficacité respective de ces deux antidépresseurs.

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - Il n'y a pas assez de preuves permettant de comparer l'efficacité de la duloxétine à celle de la fluoxétine pour améliorer l'état des patients dépressifs (**niveau de preuve insuffisant**).

2.2.10. Comparaison entre la duloxétine et la vortioxétine

Six publications ont été retenues, qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la vortioxétine [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Mahableshwarkar *et al.*, 2015b; Boulenger *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012]. Dans chacune de ces études, où la durée de traitement était toujours de huit semaines, la duloxétine était administrée à une dose de 60 mg par jour. Concernant la vortioxétine, trois publications ont eu recours à deux posologies (2,5 mg et 5 mg par jour; 15 mg et 20 mg par jour) [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Boulenger *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2013], et une étude a utilisé un dosage quotidien de 5 mg [Katona *et al.*, 2012]. Baldwin et ses collaborateurs [2012] ont eu recours à trois posologies pour la vortioxétine (2,5 mg, 5 mg et 10 mg par jour) [Baldwin *et al.*, 2012]. La dose quotidienne de vortioxétine était flexible dans l'étude de Mahableshwarkar, à savoir de 10 à 20 mg [Mahableshwarkar *et al.*, 2015b].

Dans la mesure où la duloxétine n'était administrée que comme traitement de référence, les auteurs n'ont pas fait de comparaison statistique directe entre la duloxétine et la vortioxétine. De ce fait, il n'est pas possible de tirer de conclusion concernant la comparaison de l'efficacité respective de ces deux molécules.

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes d'un trouble dépressif majeur :
 - Il n'y a pas assez de preuves pour comparer l'efficacité de la duloxétine à celle de la vortioxétine concernant l'amélioration de l'état des patients dépressifs (**niveau de preuve insuffisant**).

2.3. Trouble d'anxiété généralisée

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 12 études portant sur des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisée (TAG), soit 11 publications qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo [Strawn *et al.*, 2015; Alaka *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2011; Nicolini *et*

al., 2009; Davidson *et al.*, 2008; Hartford *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008b; Rynn *et al.*, 2008; Hartford *et al.*, 2007; Koponen *et al.*, 2007] et une qui a comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la venlafaxine [Allgulander *et al.*, 2008]. Parmi les études qui ont comparé la duloxétine à celle d'un placebo, une étude a également permis de comparer l'efficacité de la duloxétine par rapport à celle de la vortioxétine [Mahableshwarkar *et al.*, 2014]. Les caractéristiques de ces études se trouvent à l'annexe E (tableau E-2).

2.3.1. Traitement à court terme comparativement à un placebo

Parmi les dix publications retenues qui ont évalué l'efficacité à court terme de la duloxétine chez des personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisée (TAG), on trouve huit ECRA à double insu qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo [Strawn *et al.*, 2015; Alaka *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2011; Nicolini *et al.*, 2009; Rynn *et al.*, 2008; Hartford *et al.*, 2007; Koponen *et al.*, 2007] et deux analyses après-coup effectuées à partir des données publiées dans les ECRA de Rynn et de Koponen [Rynn *et al.*, 2008; Koponen *et al.*, 2007]. Ces analyses avaient pour objectif de comparer l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo pour le traitement du TAG et d'examiner les symptômes de douleur physique qui affectent souvent les personnes souffrant d'anxiété [Hartford *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008b].

Les 8 ECRA retenus qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo portent sur 3 014 participants. La majorité de ces études ont inclus des participants adultes, y compris l'ECRA d'Alaka qui a inclus des participants âgés de 65 ans et plus [Alaka *et al.*, 2014], alors que l'ECRA de Strawn a inclus seulement des enfants et adolescents âgés de 7 à 17 ans [Strawn *et al.*, 2015]. La dose de duloxétine administrée dans les études était majoritairement comprise entre 60 et 120 mg par jour, mais elle pouvait aller de 20 mg à 120 mg par jour. Toutes les études retenues ont utilisé plusieurs doses de duloxétine. La majorité ont toutefois rapporté les résultats indépendamment de la dose : 4 études ont rapporté les résultats d'une dose flexible de duloxétine de 60 à 120 mg par jour [Wu *et al.*, 2011; Nicolini *et al.*, 2009; Rynn *et al.*, 2008; Hartford *et al.*, 2007] et 2 études ont rapporté les résultats d'une dose flexible de duloxétine de 30 à 120 mg par jour [Strawn *et al.*, 2015; Alaka *et al.*, 2014]. Seule l'étude de Koponen a rapporté les données sur l'efficacité de chacune des doses de duloxétine administrées (c.-à-d. 60 et 120 mg par jour) [Koponen *et al.*, 2007], alors que Nicolini et ses collaborateurs ont rapporté les données sur l'efficacité d'un traitement à 20 mg par jour à des fins de démonstration de la dose minimale efficace comparativement à une dose flexible de 60 à 120 mg par jour [Nicolini *et al.*, 2009]. La durée du traitement était comprise entre 8 et 15 semaines, la majorité des études se déroulant durant 10 semaines.

Une amélioration statistiquement significative du niveau d'anxiété des participants traités à la duloxétine, comparativement aux participants qui ont reçu un placebo, a été observée dans toutes les études retenues, et ce, autant sur les échelles qui mesurent le niveau d'anxiété des participants (HAMA, HADS, PARS) que sur des échelles qui mesurent le niveau de fonctionnement global (CGI-I, CGAS, PGI-I, SDS) [Mahableshwarkar *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2011; Nicolini *et al.*, 2009; Rynn *et al.*, 2008; Hartford *et al.*, 2007; Koponen *et al.*, 2007]. Des résultats similaires ont aussi été

observés chez les personnes âgées de 65 ans et plus (valeur de $p < 0,001$ sur les échelles HAMA, HADS, SDS, CGI-I et PGI-I [Alaka *et al.*, 2014]) de même que chez les enfants et adolescents âgés de 7 à 17 ans [Strawn *et al.*, 2015]. On a observé, concernant les principaux critères d'évaluation de l'efficacité, une différence significative entre la duloxétine et le placebo, qui est comprise entre - 2,23 et - 4,40 sur l'échelle HAMA, et comprise entre - 1,54 et - 4,8 sur l'échelle d'anxiété HADS [Strawn *et al.*, 2015; Alaka *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2011; Nicolini *et al.*, 2009; Rynn *et al.*, 2008; Hartford *et al.*, 2007; Koponen *et al.*, 2007]. En ce qui concerne les différentes doses de duloxétine évaluées, des résultats similaires ont été observés sur les échelles HAMA (- 12,8 vs - 12,5), HADS (- 5,80 vs - 5,82), CGI-I (2,33 vs 2,38) et PGI-I (2,58 vs 2,53) entre les participants traités avec une dose de 60 mg de duloxétine comparativement aux participants traités avec une dose de 120 mg [Koponen *et al.*, 2007]. Il est aussi intéressant de noter qu'une analyse de sous-groupe effectuée par Strawn a montré que la réduction du niveau d'anxiété mesuré avec l'échelle PARS (*Pediatric Anxiety Rating Scale*) est statistiquement significative chez les enfants de 7 à 11 ans, mais pas chez les adolescents de 12 à 17 ans [Strawn *et al.*, 2015].

En ce qui concerne les analyses après-coup retenues, seuls les résultats des participants qui souffraient de douleur non spécifique d'intensité modérée ou supérieure, correspondant à une valeur de 30 et plus sur l'échelle EVA de la douleur, ont été utilisés. Chez ces participants, une réduction significative du niveau d'anxiété et une amélioration du fonctionnement global mesurés avec les échelles HAMA et HADS (valeur de $p = 0,017$ à $\leq 0,001$) et CGI-I, PGI-I et SDS (valeur de $p = 0,003$ à $\leq 0,001$) ainsi qu'une diminution du niveau d'intensité de la douleur mesuré à l'aide de différentes sous-catégories de l'EVA (valeur de $p = 0,041$ à $\leq 0,001$) ont été observés dans le groupe des patients traités avec la duloxétine comparativement au groupe qui avait reçu un placebo [Hartford *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008b].

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur les différents paramètres d'efficacité évalués dans l'étude de Koponen entre les participants traités avec une dose de 60 mg de duloxétine comparativement à ceux traités avec une dose de 120 mg [Koponen *et al.*, 2007].

La recherche systématique de la littérature scientifique a également permis de retenir quatre revues systématiques, avec ou sans méta-analyse, qui ont traité de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour le traitement du TAG [He *et al.*, 2019; Slee *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2016]. Les auteurs de ces revues ont conclu, à la suite de leur analyse de la littérature, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo pour le soulagement de l'anxiété et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de TAG [Li *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2016]. Les auteurs des méta-analyses ont par ailleurs indiqué que la duloxétine (avec l'escitalopram, la venlafaxine et la prégabaline) est l'un des médicaments les plus efficaces pour le traitement du TAG [He *et al.*, 2019; Slee *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle d'un placebo, pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée est jugé élevé.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle

d'un placebo, pour l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes du trouble d'anxiété généralisée est jugé élevé (voir le tableau D-2 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes d'un trouble d'anxiété généralisée :
 - Une diminution statistiquement significative du niveau d'anxiété a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).
 - Une augmentation statistiquement significative du niveau de fonctionnement global a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).

2.3.2. Traitement à court terme comparativement à la venlafaxine

Deux des ECRA qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo pour le traitement du TAG ont également administré la venlafaxine, un autre IRSN, comme comparateur actif, mais les modèles statistiques de ces études ne permettent pas de faire une comparaison directe entre les deux médicaments [Nicolini *et al.*, 2009; Hartford *et al.*, 2007]. Toutefois, l'étude d'Allgulander [2008] a repris les données de ces deux études pour évaluer la non-infériorité de la duloxétine comparativement à la venlafaxine à partir d'un plan développé *a priori*. Cette étude a inclus 653 participants qui avaient reçu une dose flexible de duloxétine (60-120 mg par jour; dose moyenne de 89,8 mg par jour et dose médiane de 90 mg par jour) ou de venlafaxine (75-225 mg par jour; dose moyenne de 153,6 mg par jour et dose médiane de 150 mg par jour). Les résultats obtenus sur l'échelle HAMA, en employant 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].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle de la venlafaxine, pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée est jugé modéré (voir le tableau D-2 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisée :
 - La duloxétine est statistiquement non inférieure à la venlafaxine pour soulager le niveau d'anxiété chez les personnes atteintes de TAG (**niveau de preuve modéré**).

2.3.3. Traitement à court terme comparativement à la vortioxétine

Parmi les ECRA retenus, une seule étude a permis d'évaluer l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la vortioxétine [Mahableshwarkar *et al.*, 2014]. Dans cette étude, qui a inclus 781 participants, trois posologies de vortioxétine (2,5, 5 ou 10 mg par jour) et une posologie de duloxétine (60 mg par jour) ont été administrées. Aucune comparaison statistique directe entre la duloxétine et la vortioxétine n'a toutefois été faite, puisque la duloxétine n'était utilisée que comme traitement de référence, une comparaison avec un placebo étant l'objet principal de l'étude. De plus, la puissance statistique de l'étude n'avait pas été calculée pour permettre la comparaison entre la duloxétine et la vortioxétine et les données présentées ne permettaient pas de réaliser à l'INESSS les analyses statistiques nécessaires. Il faut toutefois noter qu'aucune des doses de vortioxétine évaluées dans cette étude n'a permis aux participants d'obtenir une réduction statistiquement significative de leur niveau d'anxiété ou une amélioration de leur fonctionnement global sur les échelles HAMA, HAD, CGI-I et SDS comparativement au placebo, contrairement à la dose de 60 mg par jour de duloxétine (valeur de $p = 0,008$ à $0,001$).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle de la vortioxétine, pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée est jugé insuffisant (voir le tableau D-2 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisée :
 - Il n'y a pas assez de preuves pour comparer l'efficacité de la duloxétine à celle de la vortioxétine concernant la réduction du niveau d'anxiété et l'amélioration du fonctionnement global chez des personnes atteintes du TAG (**niveau de preuve insuffisant**).

2.3.4. Traitement à long terme pour la prévention des rechutes comparativement à un placebo

Une seule des études retenues a permis d'évaluer l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour ce qui est de la prévention des rechutes d'un trouble d'anxiété généralisée. Cette étude à double insu a présenté les résultats d'une période d'extension réalisée avec une répartition aléatoire des 429 participants qui avaient initialement répondu à une thérapie initiale de 26 semaines avec une dose flexible de duloxétine comprise entre 60 et 120 mg par jour [Davidson *et al.*, 2008]. Dans cette étude, une réduction statistiquement significative du niveau d'anxiété et d'amélioration du fonctionnement global (valeur de $p \leq 0,001$ sur les échelles HAMA, HADS et SDS) a été observée chez les participants qui ont continué à prendre la duloxétine durant 26 semaines supplémentaires comparativement à ceux qui avaient

reçu un placebo. Une amélioration statistiquement significative du taux de rémission, défini comme un score au HAMA ≤ 7 , et du taux de rechute, défini par une augmentation de deux points ou plus sur l'échelle CGI-S, a également été observée chez les participants qui ont continué à prendre la duloxétine durant 26 semaines supplémentaires comparativement aux participants qui avaient reçu un placebo (valeur de $p \leq 0,001$).

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle d'un placebo, pour réduire le risque de rechute chez des personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisée est jugé modéré (voir le tableau D-2 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de trouble d'anxiété généralisée :
 - Une diminution statistiquement significative du risque de rechute à la suite d'une réponse au traitement initial a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine durant 26 semaines supplémentaires comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve modéré**).

2.4. Neuropathie diabétique périphérique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 19 études qui ont porté sur des participants atteints de neuropathie diabétique périphérique, soit 9 publications qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo [Gao *et al.*, 2015; Ogawa *et al.*, 2015; Yasuda *et al.*, 2011; Gao *et al.*, 2010; Wasan *et al.*, 2009; Kajdasz *et al.*, 2007; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005], 6 qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la prégabaline [Joharchi *et al.*, 2019; Shahid *et al.*, 2019; Enomoto *et al.*, 2018; Tesfaye *et al.*, 2013; Boyle *et al.*, 2012; Tanenberg *et al.*, 2011], 2 qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de l'amitriptyline [Boyle *et al.*, 2012; Kaur *et al.*, 2011], 1 qui a comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la gabapentine [Majdinasab *et al.*, 2019] et 1 qui a comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la nortriptyline [Zakerkish *et al.*, 2017]. Il est toutefois important de souligner que les antidépresseurs tricycliques (soit l'amitriptyline et la nortriptyline) sont souvent contre-indiqués chez les personnes diabétiques, contrairement à la duloxétine. Les caractéristiques des études sont présentées à l'annexe E (tableau E-3).

2.4.1. Traitement à court terme comparativement à un placebo

Parmi les neuf publications retenues qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo, on trouve 6 ECRA à double insu [Gao *et al.*, 2015; Yasuda *et al.*, 2011; Gao *et al.*, 2010; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005]. Trois des ECRA retenus [Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005] ont aussi fait l'objet d'analyses après-coup détaillées dans trois publications, qui ont également été retenues [Ogawa *et al.*, 2015; Wasan *et al.*, 2009; Kajdasz *et al.*, 2007].

Les 6 ECRA à double insu retenus qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo ont porté sur 2 098 participants. La dose de duloxétine administrée dans les études était majoritairement comprise entre 60 et 120 mg par jour, mais elle pouvait aller de 20 mg à 120 mg par jour. La plupart des études où plusieurs doses de duloxétine ont été utilisées ont rapporté de façon séparée les résultats des différentes doses administrées [Gao *et al.*, 2015; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005]. Cependant, une des études de Gao a rapporté de façon combinée les résultats obtenus chez des participants qui avaient reçu une dose flexible comprise entre 60 et 120 mg par jour de duloxétine [Gao *et al.*, 2010], tout comme l'étude de Yasuda qui a rapporté de façon combinée les résultats obtenus par des participants qui avaient reçu une dose flexible comprise entre 40 et 60 mg par jour de duloxétine et ceux des participants qui avaient reçu une dose fixe de 40 ou 60 mg par jour [Yasuda *et al.*, 2011]. Dans les 6 ECRA, la durée du traitement était de 12 semaines. Parmi les 3 analyses après-coup, celles de Kajdasz et ses collaborateurs et de Wasan et ses collaborateurs ont analysé les données sur la duloxétine à 60 et 120 mg comparativement au placebo [Wasan *et al.*, 2009; Kajdasz *et al.*, 2007], alors que celle d'Ogawa a analysé seulement les données sur la duloxétine à 60 mg par jour comparativement au placebo [Ogawa *et al.*, 2015].

Les résultats de cinq des six ECRA retenus vont dans le même sens et montrent une diminution statistiquement significative du niveau de douleur chez des participants traités avec la duloxétine comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, et ce, autant sur les échelles qui mesurent l'intensité de la douleur (*Weekly mean of the 24-hour average pain*, BPI-S) que sur des échelles qui mesurent le niveau de fonctionnement global (CGI-S, PGI-I, SDS, SF-36) [Gao *et al.*, 2015; Yasuda *et al.*, 2011; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005]. L'analyse après-coup d'Ogawa a également montré une amélioration statistiquement significative du fonctionnement global et de la qualité de vie des personnes qui ont reçu la duloxétine (valeurs de $p = 0,025$ à $< 0,001$ sur les échelles SF-36, EQ-5D et PGI-I), ainsi qu'une corrélation entre le niveau de diminution de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie des participants [Ogawa *et al.*, 2015]. Une diminution statistiquement significative de l'intensité de la douleur ressentie a ainsi été observée chez les personnes traitées avec la duloxétine comparativement aux personnes qui ont reçu le placebo (entre - 0,43 et - 1,45 sur l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain*; valeurs de $p = 0,030$ à $< 0,0001$) [Gao *et al.*, 2015; Yasuda *et al.*, 2011; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005]. Quatre études ont rapporté que la diminution de la douleur selon l'échelle *Weekly mean of the 24-h average pain* a été statistiquement significative tout au

long des 12 semaines chez les participants qui avaient reçu la duloxétine [Yasuda *et al.*, 2011; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005]. Quatre études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % sur l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain* dans le groupe qui a reçu la duloxétine (valeurs de $p \leq 0,05$ à $< 0,0001$) [Gao *et al.*, 2015; Yasuda *et al.*, 2011; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005]. Quatre études ont également montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 30 % sur l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain* dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui prenait un placebo (valeurs de $p = 0,014$ à $< 0,0001$) [Gao *et al.*, 2015; Yasuda *et al.*, 2011; Wernicke *et al.*, 2006; Raskin *et al.*, 2005]. Dans leur analyse après-coup, Ogawa et ses collaborateurs ont rapporté également une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % ou 30 % sur l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain* et chez les personnes qui ont reçu une dose de 60 mg par jour de duloxétine comparativement au placebo ($p < 0,0001$) [Ogawa *et al.*, 2015]. Dans l'analyse après-coup de Wasan [2009], aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants de moins de 65 ans et ceux de 65 ans et plus. 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 *Weekly mean of the 24-hour average pain* a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (valeurs $p < 0,01$ et $p < 0,001$, respectivement). Un second ECRA de Gao [2010], qui a utilisé l'échelle *BPI average pain* comme principal critère d'efficacité, ne montre pas de diminution statistiquement significative du niveau de douleur chez des participants qui avaient reçu une dose flexible de 60 à 120 mg de duloxétine comparativement à ceux qui avaient reçu un placebo (valeur de $p = 0,124$) : une diminution statistiquement significative de la douleur a été observée aux semaines 1, 2 et 4, mais celle-ci n'était plus significative aux semaines 8 et 12. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % ou 30 % sur l'échelle *BPI average pain* entre les personnes qui avaient reçu la duloxétine et celles qui avaient reçu un placebo (valeurs de $p = 0,584$ et $0,149$, respectivement) [Gao *et al.*, 2010].

En ce qui concerne l'efficacité comparative des doses de 60 et de 120 mg de duloxétine, aucune différence statistiquement significative entre ces doses n'a été observée pour ce qui est du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % ou 30 % sur l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain*, et ce, peu importe le groupe d'âge [Wasan *et al.*, 2009]. L'analyse après-coup de Kajdasz a permis d'évaluer le nombre de sujets à traiter (NST) pour qu'une personne obtienne une diminution d'au moins 30 % ou d'au moins 50 % sur l'échelle de douleur *Weekly mean of the 24-hour average pain* [Kajdasz *et al.*, 2007]. Les résultats n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les deux doses de duloxétine et ont rapporté des NST de 4,7 et 4,5 pour observer une diminution du niveau de douleur d'au moins 30 % chez les personnes qui avaient reçu une dose de 60 mg et 120 mg de duloxétine,

respectivement, et des NST de 5,2 et 4,9 pour observer une diminution du niveau de douleur d'au moins 50 % chez les personnes qui avaient reçu une dose de 60 mg et 120 mg de duloxétine, respectivement [Kajdasz *et al.*, 2007].

Aucune différence statistiquement significative du niveau de douleur n'a été observée sur l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain* entre les participants traités avec une dose de 60 mg de duloxétine comparativement à ceux traités avec une dose de 120 mg [Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005]. En employant la même échelle, l'étude de Yasuda [2011] n'a pas non plus observé de différence statistiquement significative du niveau de douleur entre les participants traités avec une dose de 40 mg de duloxétine comparativement à ceux traités avec une dose de 60 mg [Yasuda *et al.*, 2011].

La recherche systématique de la littérature scientifique a également permis de retenir une revue systématique qui portait sur l'efficacité de la duloxétine, comparativement à un placebo, pour le traitement de la neuropathie diabétique périphérique [Lunn *et al.*, 2014]. Les auteurs de la revue ont conclu, à la suite de leur analyse de la littérature, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo pour le soulagement de la douleur chez des participants atteints de neuropathie diabétique périphérique, mais uniquement à une dose de 60 à 120 mg par jour. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas observé de différence significative de l'efficacité entre les doses de 60 et 120 mg par jour de duloxétine.

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine, comparativement à celle d'un placebo, pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique est jugé élevé (voir le tableau D-3 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique :
 - Une diminution statistiquement significative du niveau d'intensité de la douleur a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).
 - Une amélioration statistiquement significative du niveau de fonctionnement global a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).

2.4.2. Traitement à court terme comparativement à la prégabaline

Parmi les six publications retenues qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la prégabaline, on trouve quatre ECRA à double insu [Joharchi *et al.*, 2019; Enomoto *et al.*, 2018; Tesfaye *et al.*, 2013; Boyle *et al.*, 2012] et deux ECRA à devis ouvert [Shahid *et al.*, 2019; Tanenberg *et al.*, 2011]. Les 6 études retenues ont porté sur un total de

2 158 participants. La dose de duloxétine administrée dans les études était majoritairement de 60 mg par jour, mais elle pouvait aller de 30 mg à 120 mg par jour. La dose de prégabaline administrée dans les études était majoritairement de 300 mg par jour, mais elle pouvait aller de 150 mg à 600 mg par jour. Quatre études se sont déroulées durant 12 semaines, une étude durant 4 semaines et une étude durant 16 semaines.

Parmi les six études retenues, deux ECRA à double insu n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre la duloxétine et la prégabaline pour soulager la douleur chez des personnes atteintes de NDP d'après les échelles EVA ou BPI [Joharchi *et al.*, 2019; Boyle *et al.*, 2012], alors que deux études de non-infériorité ont montré que la duloxétine était statistiquement non inférieure à la prégabaline pour soulager la douleur chez des participants d'après l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain* en utilisant des bornes de non-infériorité de 0,51 et 0,8 comme limites de différence de l'efficacité entre les traitements [Enomoto *et al.*, 2018; Tanenberg *et al.*, 2011].

Les critères secondaires d'efficacité qui ont mesuré la qualité de vie des personnes n'ont pas montré non plus de différences significatives entre la duloxétine et la prégabaline (valeurs de $p > 0,05$ sur les échelles BPI-I, CGI-S, SDS, CGI-I, PGI-I EQ-5D) [Enomoto *et al.*, 2018; Tanenberg *et al.*, 2011]. Ces deux études ont également observé que le nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % ou 30 % sur l'échelle *Weekly mean of the 24-hour average pain* n'est pas statistiquement différent entre les participants qui ont reçu la duloxétine et ceux qui ont reçu la prégabaline (valeurs de $p = 0,45$ à $0,55$).

Un ECRA à devis ouvert a montré une diminution statistiquement significative du niveau de douleur sur l'EVA des participants traités avec la duloxétine à 60 mg par jour comparativement aux participants traités avec la prégabaline à 300 mg par jour ($-0,90$, valeur de $p < 0,0001$) [Shahid *et al.*, 2019]. La première phase de l'étude de Tesfaye [2013] a également observé une diminution statistiquement significative du niveau de douleur, cette fois-ci sur l'échelle BPI ($-0,61$, valeur de $p < 0,001$), de même qu'une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % ou 30 % (valeurs de $p < 0,001$) chez les participants traités avec la duloxétine à 60 mg par jour comparativement à ceux traités avec la prégabaline à 300 mg par jour [Tesfaye *et al.*, 2013]. Il faut toutefois noter que les analyses statistiques des résultats de la première phase n'avaient pas été corrigées pour des analyses multiples et que le but principal de cette étude visait surtout sa deuxième phase, où la duloxétine en monothérapie était comparée à un traitement combinant la duloxétine et la prégabaline.

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 chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique est jugé modéré (voir le tableau D-3 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique :
 - Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre la duloxétine et la prégabaline pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes. Par ailleurs, la duloxétine est statistiquement non inférieure à la prégabaline pour le soulagement de la douleur d'après les deux études comportant un devis de non-infériorité (**niveau de preuve modéré**).

2.4.3. Traitement à court terme comparativement à l'amitriptyline

Les 2 études retenues qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'amitriptyline ont porté sur 148 participants. La durée du traitement a été de 4 semaines pour l'ECRA à double insu [Boyle *et al.*, 2012] et de deux périodes de 6 semaines pour l'ECRA à double insu à devis croisé [Kaur *et al.*, 2011]. L'ECRA de Boyle a comparé la duloxétine à 60 ou 120 mg par jour à l'amitriptyline à 50 ou 75 mg par jour, alors que dans l'ECRA de Kaur les participants ont reçu 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.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre la duloxétine et l'amitriptyline dans les deux 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'EVA [Kaur *et al.*, 2011], ou la sévérité moyenne de la douleur sur l'échelle BPI [Boyle *et al.*, 2012].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'amitriptyline pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique est jugé faible (voir le tableau D-3 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique :
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la duloxétine et l'amitriptyline en ce qui concerne la réduction du niveau d'intensité de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes (**niveau de preuve faible**).

2.4.4. Traitement à court terme comparativement à la gabapentine

L'ECRA à double insu de Majdinasab [2019], qui a été retenu pour cette analyse, porte sur 104 personnes. L'étude s'est déroulée durant huit semaines et les participants ont reçu une dose flexible de duloxétine comprise entre 30 et 60 mg par jour, ou une dose flexible de gabapentine comprise entre 300 et 900 mg par jour, selon leur tolérance [Majdinasab *et al.*, 2019].

Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative n'a été 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 l'EVA (valeur de $p = 0,357$), de l'interférence par rapport au sommeil (valeur de $p = 0,081$) et du Clinical global impression of change (CGIC) (valeur de $p = 0,185$) [Majdinasab *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la gabapentine pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique est jugé faible (voir le tableau D-3 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique :
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la duloxétine et la gabapentine quant à la réduction du niveau d'intensité de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes (**niveau de preuve faible**).

2.4.5. Traitement à court terme comparativement à la nortriptyline

Une seule étude a été retenue qui a évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la nortriptyline, soit l'ECRA à double insu de Zakerkish [2017] qui portait sur 134 personnes. L'étude s'est déroulée durant six semaines et les participants ont reçu 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].

Cette étude montre une diminution statistiquement significative de la douleur sur l'EVA, comparativement au début de l'étude, chez des participants qui ont reçu la duloxétine ou la nortriptyline (valeurs de $p < 0,05$), mais pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (valeur de $p = 0,355$). Une augmentation statistiquement significative du taux de participants qui ont présenté une diminution de la douleur d'au moins 50 % sur l'EVA a toutefois été observée avec la duloxétine comparativement à la nortriptyline (60,65 % contre 23,31 %, valeur de $p < 0,05$) [Zakerkish *et al.*, 2017].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la nortriptyline pour le soulagement de la douleur chez des personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique est jugé faible (voir le tableau D-3 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de neuropathie diabétique périphérique :
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la duloxétine et la nortriptyline en ce qui concerne la réduction du niveau d'intensité de la douleur (**niveau de preuve faible**).
 - Il y a une augmentation statistiquement significative du taux de participants qui ont présenté une diminution de la douleur d'au moins 50 % sur l'EVA avec la duloxétine comparativement à la nortriptyline (**niveau de preuve faible**).

2.5. Fibromyalgie

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir 10 études effectuées avec des participants atteints de fibromyalgie, soit 8 publications qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo [Upadhyaya *et al.*, 2019; Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2010; Chappell *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005; Arnold *et al.*, 2004] et 2 qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la prégabaline [Bidari *et al.*, 2019; Gilron *et al.*, 2016]. Les caractéristiques des études sont présentées à l'annexe E (tableau E-4).

2.5.1. Traitement à court terme comparativement à un placebo

Les 8 publications retenues qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo sont des ECRA à double insu et elles ont porté sur un total de 2 826 participants [Upadhyaya *et al.*, 2019; Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2010; Chappell *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005; Arnold *et al.*, 2004]. La majorité de ces études ont été réalisées avec des participants adultes, y compris l'ECRA d'Arnold qui a été exclusivement réalisé avec des femmes [Arnold *et al.*, 2005], alors que l'ECRA d'Upadhyaya a porté sur des adolescents de 13 à 17 ans [Upadhyaya *et al.*, 2019]. La durée du traitement était comprise entre 12 et 27 semaines, la moitié des études se déroulant durant 12 semaines [Arnold *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2010; Arnold *et al.*, 2005; Arnold *et al.*, 2004]. La majorité des études retenues ont administré une dose fixe ou flexible de duloxétine comprise entre 60 et 120 mg par jour, à l'exception de l'étude d'Arnold publiée en 2012 qui a utilisé une dose fixe de 30 mg par jour de duloxétine [Arnold *et al.*, 2012] et l'étude de Russell qui a administré une dose de 20 mg en plus des doses de 60 et 120 mg [Russell *et al.*, 2008a]. Seules les études d'Arnold

publiées en 2005 [Arnold *et al.*, 2005] et de Russell [2008a] ont rapporté les résultats de manière indépendante pour chaque dose de duloxétine administrée durant l'étude. Les ECRA retenus comptent de 16,7 % à 40,8 % de participants qui étaient également atteints de TDM, à l'exception de l'étude de Murakami dans laquelle moins de 5 % des participants souffraient également de TDM [Murakami *et al.*, 2015].

Quatre des sept études réalisées chez les adultes, qui ont employé les échelles BPI-S ou du FIQ comme critère principal d'évaluation de l'efficacité, n'ont pas montré de différence statistiquement significative quant à la douleur chez les participants qui avaient reçu la duloxétine (valeurs de $p = 0,130$ sur l'échelle *FIQ pain* et $p = 0,250$ à $0,053$ sur l'échelle BPI) [Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2012; Chappell *et al.*, 2008; Arnold *et al.*, 2004]. Les trois autres études, qui ont employé les échelles BPI-S ou PGI-I comme critère principal d'évaluation de l'efficacité, ont montré une réduction statistiquement significative de la douleur chez les participants qui avaient reçu la duloxétine comparativement aux participants qui avaient reçu un placebo, avec une différence comprise entre $-0,60$ et $-1,24$ sur l'échelle BPI (valeur de $p \leq 0,05$ à $< 0,001$) et entre $-0,35$ et $-0,60$ sur l'échelle PGI-I (valeur de $p \leq 0,05$ à $< 0,001$) [Arnold *et al.*, 2010; Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005]. Quatre des sept études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % sur les échelles BPI-S ou *FIQ pain* chez les participants qui ont reçu la duloxétine (valeurs de $p \leq 0,05$ à $= 0,003$) [Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2010; Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005], alors que trois études n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre la duloxétine et le placebo pour ces mêmes paramètres (valeur de $p = 0,06$ à $0,902$) [Arnold *et al.*, 2012; Chappell *et al.*, 2008; Arnold *et al.*, 2004]. Quatre études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 30 % sur l'échelle BPI-S chez ceux qui avaient reçu la duloxétine (valeurs de $p \leq 0,05$ à $< 0,001$) [Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2010; Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005], alors que deux études n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre la duloxétine et le placebo (valeur de $p = 0,238$ à $0,355$) [Arnold *et al.*, 2012; Chappell *et al.*, 2008].

Cinq des sept études réalisées chez l'adulte ont montré une amélioration statistiquement significative du niveau de fonctionnement global évalué sur les échelles CGI-S, BPI-I, PGI-I, SDS ou SF-36 [Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2010; Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005; Arnold *et al.*, 2004]. Les améliorations observées dans l'étude de Chappell étaient statistiquement significatives en début de traitement jusqu'à la semaine 8, mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée en fin de traitement après 27 semaines [Chappell *et al.*, 2008]. À l'exception du PGI-I (différence de $-0,38$; valeur de $p = 0,014$), l'étude d'Arnold n'a montré aucune différence statistiquement significative des paramètres secondaires de l'efficacité mesurés sur les échelles FIQ et SF-36 entre les participants traités avec la duloxétine et les participants qui ont reçu un placebo [Arnold *et al.*, 2012].

Chez les adolescents, les échelles pédiatriques PPQ et FDI ont été employées avec les échelles BPI-S, BPI-I et CGI-S pour mesurer le niveau de douleur et de fonctionnement des participants. Les résultats de l'étude d'Upadhyaya [2019] n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre les participants qui ont reçu la duloxétine et ceux qui ont reçu le placebo par rapport aux différents paramètres d'efficacité (valeurs de $p = 0,927$ à $0,052$). On a toutefois observé, chez les adolescents qui avaient reçu la duloxétine, une augmentation statistiquement significative du nombre de ceux qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 30 % et 50 % sur l'échelle BPI-S comparativement au groupe qui avait reçu un placebo (valeurs de $p = 0,032$ et $0,029$, respectivement) [Upadhyaya *et al.*, 2019].

En ce qui concerne les sous analyses qui ont été effectuées chez des personnes qui souffraient à la fois de fibromyalgie et de TDM, cinq des sept études réalisées chez des adultes ont montré une réduction statistiquement significative du niveau de dépression des participants qui avaient reçu la duloxétine comparativement aux participants qui avaient reçu un placebo sur les échelles HAMD-17 (valeurs de $p \leq 0,05$) [Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005] ou BDI (valeurs de $p = 0,017$ à $0,0001$) [Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2010; Chappell *et al.*, 2008], alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur l'échelle BDI dans les deux autres études (valeurs de $p = 0,056$ et $0,052$) [Arnold *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2004]. Chez les enfants atteints de TDM, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le niveau de dépression mesuré sur l'échelle CDI (valeur de $p = 0,335$) [Upadhyaya *et al.*, 2019].

Aucune différence statistiquement significative des niveaux de douleur et de fonctionnement global n'a été observée entre les participants traités avec une dose de 60 mg de duloxétine comparativement à ceux traités avec une dose de 120 mg [Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005].

La recherche systématique de la littérature scientifique a également permis de retenir deux revues systématiques qui ont porté sur l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour le traitement de la fibromyalgie [Welsch *et al.*, 2018; Lunn *et al.*, 2014]. Les deux revues ont conclu, à la suite de leur analyse de la littérature, que la duloxétine était plus efficace que le placebo pour le soulagement de la douleur et le fonctionnement global des participants, mais uniquement à une dose de 60 à 120 mg par jour. Toutefois, les auteurs n'ont pas observé de différence significative de l'efficacité entre les doses de 60 et 120 mg par jour de duloxétine. Selon les auteurs, un plus grand nombre d'essais cliniques seraient toutefois nécessaires pour déterminer de manière convaincante l'efficacité de la duloxétine [Welsch *et al.*, 2018; Lunn *et al.*, 2014].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour le soulagement de la douleur, l'amélioration du fonctionnement global et la réduction de la dépression chez des personnes atteintes de fibromyalgie est jugé modéré (voir le tableau D-4 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de fibromyalgie :
 - Une diminution statistiquement significative du niveau d'intensité de la douleur a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve modéré**).
 - Une amélioration statistiquement significative du niveau de fonctionnement global a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve modéré**).
 - Une diminution statistiquement significative du niveau de dépression a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve modéré**).

2.5.2. Traitement à court terme comparativement à la prégabaline

Parmi les deux publications retenues qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la prégabaline, on trouve un ECRA sans insu réalisé chez des femmes [Bidari *et al.*, 2019] et un ECRA à double insu et à devis croisé [Gilron *et al.*, 2016]. Les 2 études ont porté sur un total de 107 participants. La durée du traitement a été de 4 semaines pour l'ECRA de Bidari et de 4 périodes de 6 semaines dans l'ECRA de Gilron. L'étude de Bidari a comparé la duloxétine à une dose de 60 mg par jour avec la prégabaline à une dose de 150 mg par jour [Bidari *et al.*, 2019] alors que les participants ont reçu la dose maximale tolérée de chaque médicament, soit jusqu'à 120 mg de duloxétine ou jusqu'à 450 mg de prégabaline, dans l'étude à devis croisé de Gilron [2016].

Les résultats des deux études ont montré une diminution statistiquement significative de la douleur chez des participants qui ont reçu la duloxétine comparativement à la prégabaline, avec une différence de - 2,32 sur l'échelle *Widespread Pain Index* (valeur de $p = 0,034$) [Bidari *et al.*, 2019] et une différence de - 0,90 sur l'échelle *Average pain intensity over the past 24 hours* (valeur de $p = 0,003$), ainsi que sur les différentes sous-catégories de l'échelle BPI et la sous-catégorie de l'EVA de l'échelle SF-MPQ (valeurs de $p < 0,05$) [Gilron *et al.*, 2016]. Dans l'étude de Gilron, une amélioration statistiquement significative a été observée chez les participants qui avaient reçu la prégabaline comparativement aux participants qui avaient reçu la duloxétine, uniquement pour ce qui est de l'interférence de la douleur avec le sommeil (valeur de $p < 0,05$) [Gilron *et al.*, 2016]. Aucune différence statistiquement significative entre les deux médicaments n'a été observée pour tous les autres paramètres de l'efficacité, qui ont évalué le niveau de dépression, de douleur ou de fonctionnement global sur les échelles BDI, FIQ et SF-12 (valeurs de $p = 0,891$ à $0,171$) [Bidari *et al.*, 2019] ou sur les échelles SF-36, BDI et SF-MPQ [Gilron *et al.*, 2016]. Il est toutefois important de souligner que cette étude visait à

comparer l'efficacité d'une combinaison duloxétine-prégabaline à celle d'une monothérapie avec duloxétine, prégabaline ou un placebo. Dans l'étude de Gilron, une diminution statistiquement significative du niveau d'intensité de la douleur, critère principal d'évaluation mesuré à l'aide de l'échelle *Average pain intensity over the past 24 hours*, a été observée avec la combinaison duloxétine-prégabaline comparativement à la prégabaline en monothérapie (différence de - 1,3; valeur de $p < 0,001$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque ce traitement de combinaison était comparé à la duloxétine en monothérapie (différence de - 0,40; valeur de $p = 0,09$) [Gilron *et al.*, 2016].

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 chez des personnes atteintes de fibromyalgie a été jugé faible (voir le tableau D-4 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de fibromyalgie :
 - Une diminution statistiquement significative du niveau d'intensité de la douleur a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu la prégabaline (**niveau de preuve faible**).
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la duloxétine et la prégabaline en ce qui concerne l'amélioration du fonctionnement global des personnes (**niveau de preuve faible**).

2.6. Arthrose du genou

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir sept études effectuées chez des participants atteints d'arthrose du genou, soit six publications qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo [Uchio *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017; Abou-Raya *et al.*, 2012; Chappell *et al.*, 2011; Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009] et une qui a comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de la gabapentine [Enteshari-Moghaddam *et al.*, 2019]. Les caractéristiques des études sont présentées à l'annexe E (tableau E-5).

2.6.1. Traitement à court terme comparativement à un placebo

Les 6 publications retenues qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo sont des ECRA à double insu et elles ont porté sur un total de 2 060 participants atteints d'arthrose du genou [Uchio *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017; Abou-Raya *et al.*, 2012; Chappell *et al.*, 2011; Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009]. Toutes ces études

ont été faites uniquement avec des participants adultes, y compris l'ECRA d'Abou-Raya qui n'a inclus que des participants âgés de 65 ans et plus [Abou-Raya *et al.*, 2012]. La durée du traitement est comprise entre 10 et 16 semaines, et la moitié des études se sont déroulées durant 13 semaines [Wang *et al.*, 2017; Chappell *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009]. Trois études ont administré une dose fixe de 60 mg par jour de duloxétine [Uchio *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017; Abou-Raya *et al.*, 2012], alors que les trois autres études ont employé une dose flexible comprise entre 60 et 120 mg de duloxétine par jour et ont rapporté les résultats de manière indépendante à la dose administrée [Chappell *et al.*, 2011; Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009].

Une réduction statistiquement significative du niveau de douleur chez des participants traités avec la duloxétine, comparativement aux participants qui ont reçu un placebo, a été observée dans toutes les études retenues, et ce, autant sur les échelles qui mesurent le niveau d'intensité de la douleur des participants (BPI-S, WOMAC, *Weekly mean of the 24-h average pain*) que sur des échelles qui mesurent le niveau de fonctionnement global et la qualité de vie (BPI-I, SF-36, PGI-I, CGI-S, EQ-5D RMDQ-24). Des résultats similaires ont aussi été observés chez les personnes âgées de 65 ans et plus : en employant une diminution de la douleur d'au moins 20 % sur l'EVA comme critère de réponse au traitement, selon les critères de l'Osteoarthritis Research Society International [Pham *et al.*, 2004], 48 % de répondants ont été inclus dans le groupe traité à la duloxétine contre 9 % dans le groupe placebo (valeur de $p < 0,05$) [Abou-Raya *et al.*, 2012]. On a observé, pour les principaux critères d'évaluation de l'efficacité, une différence statistiquement significative entre la duloxétine et le placebo comprise entre - 0,5 et - 1,02 sur l'échelle BPI (valeur de $p \leq 0,001$), et comprise entre - 0,59 et - 0,91 sur l'échelle *Weekly mean of the 24-h average pain* (valeur de $p < 0,01$). Les études ont rapporté que la diminution de la douleur était statistiquement significative dès la première mesure (effectuée entre les semaines 1 et 4 selon l'étude) et qu'elle se prolongeait durant tout le traitement de l'étude (entre 10 et 16 semaines selon l'étude), aussi bien sur l'échelle *Weekly mean of the 24-h average pain* [Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009] que sur l'échelle BPI-S [Uchio *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017; Chappell *et al.*, 2011]. Trois des études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % sur les échelles BPI-S ou *Weekly mean of the 24-h average pain* chez les participants qui ont reçu la duloxétine comparativement aux participants qui ont reçu un placebo (valeurs de $p = 0,006$ à $< 0,001$) [Uchio *et al.*, 2018; Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009], alors que deux études n'ont pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (valeurs de $p > 0,05$) [Wang *et al.*, 2017; Chappell *et al.*, 2011]. Les cinq études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 30 % sur les échelles BPI-S ou *Weekly mean of the 24-h average pain* chez ceux qui avaient reçu la duloxétine comparativement aux participants qui avaient reçu un placebo (valeurs de $p = 0,033$ à $< 0,001$) [Uchio *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017; Chappell *et al.*, 2011; Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009].

Les trois études qui ont administré une dose flexible de duloxétine comprise entre 60 et 120 mg par jour n'ont pas détaillé les résultats obtenus pour le groupe traité avec la duloxétine selon les doses administrées aux participants [Chappell *et al.*, 2011; Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009]. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'étude de Chappell entre les groupes qui ont reçu 60 ou 120 mg par jour de duloxétine pour ce qui est de la proportion de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 30 % ou 50 % sur l'échelle *Weekly mean of the 24-h average pain* [Chappell *et al.*, 2011].

La recherche systématique de la littérature scientifique a également permis de retenir une revue systématique qui a porté sur l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour le soulagement de la douleur chez des personnes atteintes d'arthrose du genou [Chen *et al.*, 2019]. Les auteurs de la revue ont conclu, à la suite de leur analyse de la littérature, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des participants atteints d'arthrose du genou [Chen *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement au placebo pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes d'arthrose du genou est jugé élevé (voir le tableau D-5 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes d'arthrose du genou :
 - Une diminution statistiquement significative du niveau d'intensité de la douleur a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).
 - Une amélioration statistiquement significative du niveau de fonctionnement global a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).

2.6.2. Traitement à court terme comparativement à la gabapentine

L'étude retenue qui a évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la gabapentine est un ECRA à double insu qui a porté sur 150 participants et qui s'est déroulé durant 12 semaines. Les participants ont soit reçu une dose de duloxétine de 60 mg par jour, soit une dose de gabapentine de 600 mg par jour [Enteshari-Moghaddam *et al.*, 2019].

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans cette étude entre la duloxétine et la gabapentine pour ce qui est du niveau de douleur et du fonctionnement global des participants, qui ont été mesurés à l'aide de l'EVA (valeur de $p = 0,59$) et de

différentes sous-catégories du WOMAC à la fin des 16 semaines (valeur de $p = 0,56$ à $0,08$) [Enteshari-Moghaddam *et al.*, 2019].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la gabapentine pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes d'arthrose du genou est jugé faible (voir le tableau D-5 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes d'arthrose du genou :
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la duloxétine et la gabapentine en ce qui concerne le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes (**niveau de preuve faible**).

2.7. Lombalgie chronique

La recherche systématique de l'information scientifique a permis de retenir cinq études qui ont porté sur des participants atteints de lombalgie chronique, soit quatre publications qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo [Konno *et al.*, 2016; Skljarevski *et al.*, 2010a; Skljarevski *et al.*, 2010b; Skljarevski *et al.*, 2009] et une qui a comparé l'efficacité de la duloxétine à celle de l'escitalopram [Mazza *et al.*, 2010]. Les caractéristiques des études sont présentées à l'annexe E (tableau E-6).

2.7.1. Traitement à court terme comparativement à un placebo

Les 4 publications retenues qui ont comparé l'efficacité de la duloxétine à celle d'un placebo sont des ECRA à double insu et elles ont porté sur un total de 1 499 participants. Toutes ces études comprenaient des participants adultes. La durée du traitement était comprise entre 12 et 14 semaines. Deux études ont administré une dose fixe de 60 mg par jour de duloxétine [Konno *et al.*, 2016; Skljarevski *et al.*, 2010b], une étude a utilisé une dose flexible de 60 à 120 mg de duloxétine par jour [Skljarevski *et al.*, 2010a], et une étude a administré trois doses fixes de 20, 60 et 120 mg de duloxétine par jour [Skljarevski *et al.*, 2009].

Une diminution statistiquement significative du niveau de douleur chez des participants traités avec la duloxétine, comparativement aux participants qui ont reçu un placebo, a été observée dans les études retenues, et ce, autant sur les échelles qui mesurent le niveau d'intensité de la douleur des participants (BPI-S, *Weekly mean of the 24-h average pain*) que sur des échelles qui mesurent le niveau de fonctionnement global et la qualité de vie (BPI-I, SF-36, PGI-I, CGI-S, EQ-5D RMDQ-24) [Konno *et al.*, 2016; Skljarevski *et al.*, 2010a; Skljarevski *et al.*, 2010b; Skljarevski *et al.*, 2009]. Seule une

étude de Skljarevski n'a pas observé d'amélioration significative sur l'échelle *Weekly mean of the 24-h average pain* à la fin des 13 semaines de traitement chez les participants qui avaient reçu la duloxétine, comparativement au placebo, bien qu'une amélioration significative ait été observée avec la duloxétine (aux doses de 60 et 120 mg par jour, mais pas à la dose de 20 mg par jour) entre les semaines 3 et 11 de l'étude [Skljarevski *et al.*, 2009]. Dans les autres études, qui ont considéré une diminution de l'intensité de la douleur sur l'échelle BPI-S comme critère d'évaluation principal de l'efficacité, on a observé une différence statistiquement significative entre la duloxétine et le placebo comprise entre - 0,47 et - 0,82 (valeur de $p = 0,004$ à $0,002$), avec une amélioration statistiquement significative dès la première mesure (effectuée entre les semaines 2 et 4 selon l'étude) et qui a été observée durant toute l'étude (entre 12 et 14 semaines selon l'étude) [Konno *et al.*, 2016; Skljarevski *et al.*, 2010a; Skljarevski *et al.*, 2010b]. Trois des études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 50 % sur les échelles BPI-S ou *Weekly mean of the 24-h average pain* chez ceux qui avaient reçu la duloxétine (valeurs de $p = 0,033$ à $0,0003$) [Konno *et al.*, 2016; Skljarevski *et al.*, 2010a; Skljarevski *et al.*, 2010b], alors qu'une étude n'a pas montré de différence statistiquement significative par rapport à ce paramètre (valeurs de $p > 0,05$) [Skljarevski *et al.*, 2009]. Deux des études ont montré une augmentation statistiquement significative du nombre de participants qui ont vu leur douleur diminuer d'au moins 30 % sur les échelles BPI-S ou *Weekly mean of the 24-h average pain* chez ceux qui ont reçu la duloxétine (valeurs de $p = 0,033$ à $0,0003$) [Konno *et al.*, 2016; Skljarevski *et al.*, 2009], alors que deux études n'ont pas montré de différence statistiquement significative entre la duloxétine et le placebo à cet égard (valeur de $p = 0,230$ à $0,060$) [Skljarevski *et al.*, 2010a; Skljarevski *et al.*, 2010b].

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les participants traités avec une dose de 60 mg de duloxétine comparativement à ceux 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 [Skljarevski *et al.*, 2009].

La recherche systématique de la littérature scientifique a également permis de retenir deux revues systématiques portant sur l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour le traitement de la lombalgie chronique [Chou *et al.*, 2017; Chou *et al.*, 2016]. Les auteurs de la revue ont conclu, à la suite de leur analyse de la littérature, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global chez des participants atteints de lombalgie chronique, bien que l'ampleur des effets observés soit modeste [Chou *et al.*, 2017; Chou *et al.*, 2016].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de lombalgie chronique est jugé élevé (voir le tableau D-6 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de lombalgie chronique :
 - Une diminution statistiquement significative du niveau d'intensité de la douleur a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).
 - Une augmentation statistiquement significative du niveau de fonctionnement global a été observée dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu un placebo (**niveau de preuve élevé**).

2.7.2. Traitement à court terme comparativement à l'escitalopram

L'étude retenue qui a évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'escitalopram est un ECRA sans insu qui portait sur 85 participants et qui a duré 13 semaines. Les participants avaient reçu une dose de duloxétine de 60 mg par jour ou une dose d'escitalopram de 20 mg par jour [Mazza *et al.*, 2010].

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans cette étude entre la duloxétine et l'escitalopram pour ce qui est du critère d'évaluation principal qui a mesuré le soulagement de la douleur à l'aide de l'échelle *Weekly mean of the 24-h average pain* à la fin des 13 semaines (valeur de $p = 0,15$). Aucune différence significative n'a également été observée concernant les autres critères d'évaluation de l'étude (CGI-S et sous catégories de l'échelle SF-36) [Mazza *et al.*, 2010].

Le niveau de preuve scientifique de l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'escitalopram pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes atteintes de lombalgie chronique est jugé faible (voir le tableau D-6 de l'annexe D).

En résumé

- Selon les documents retenus, chez les personnes atteintes de lombalgie chronique :
 - Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la duloxétine et l'escitalopram pour le soulagement de la douleur et l'amélioration du fonctionnement global des personnes (**niveau de preuve faible**).

2.8. Innocuité de la duloxétine

2.8.1. Effets indésirables rapportés dans les études primaires

2.8.1.1 Duloxétine comparativement à un placebo

Au total, 67 des 76 études retenues qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo ont présenté des données sur l'innocuité, soit :

- 35 études effectuées dans un contexte de trouble dépressif majeur [Emslie *et al.*, 2015; Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Mahableshwarkar *et al.*, 2015b; Atkinson *et al.*, 2014; Boulenger *et al.*, 2014; Emslie *et al.*, 2014; Robinson *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012; Oakes *et al.*, 2012; Gaynor *et al.*, 2011a; Gaynor *et al.*, 2011b; Montejo *et al.*, 2011; Kelin *et al.*, 2010; Cutler *et al.*, 2009; Perahia *et al.*, 2009; Tourian *et al.*, 2009; Raskin *et al.*, 2008; Brecht *et al.*, 2007; Clayton *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007; Raskin *et al.*, 2007; Russell *et al.*, 2007; Wise *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006a; Perahia *et al.*, 2006b; Perahia *et al.*, 2006c; Brannan *et al.*, 2005; Detke *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2004; Detke *et al.*, 2002a; Detke *et al.*, 2002b; Goldstein *et al.*, 2002];
- 6 études effectuées dans un contexte de TAG [Strawn *et al.*, 2015; Alaka *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2011; Rynn *et al.*, 2008; Hartford *et al.*, 2007; Koponen *et al.*, 2007];
- 7 études effectuées dans un contexte de NDP [Gao *et al.*, 2015; Yasuda *et al.*, 2011; Gao *et al.*, 2010; Wasan *et al.*, 2009; Wernicke *et al.*, 2006; Goldstein *et al.*, 2005; Raskin *et al.*, 2005];
- 8 études effectuées dans un contexte de fibromyalgie [Upadhyaya *et al.*, 2019; Murakami *et al.*, 2015; Arnold *et al.*, 2012; Arnold *et al.*, 2010; Chappell *et al.*, 2008; Russell *et al.*, 2008a; Arnold *et al.*, 2005; Arnold *et al.*, 2004];
- 6 études effectuées dans un contexte d'arthrose du genou [Uchio *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2017; Abou-Raya *et al.*, 2012; Chappell *et al.*, 2011; Frakes *et al.*, 2011; Chappell *et al.*, 2009];
- 4 études effectuées dans un contexte de lombalgie chronique [Konno *et al.*, 2016; Skljarevski *et al.*, 2010a; Skljarevski *et al.*, 2010b; Skljarevski *et al.*, 2009].

Une étude supplémentaire réalisée dans un contexte de NDP a également été retenue : elle a comparé l'innocuité de la duloxétine à celle d'un placebo chez des personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire comparativement à des personnes non atteintes d'une maladie cardiovasculaire [Wernicke *et al.*, 2009].

D'une manière générale, il y a un taux d'effets indésirables (EI) plus élevé chez les personnes qui ont reçu la duloxétine comparativement aux personnes qui ont reçu un placebo. Trente-deux des études retenues ont montré une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont eu au moins un EI dans le groupe

duloxétine comparativement au groupe placebo (49,5 % à 93,3 % des personnes du groupe duloxétine ont eu au moins un effet indésirable contre 35,6 % à 81,5 % des personnes du groupe placebo; valeurs de $p \leq 0,05$ à $< 0,001$). L'étude de Wernicke a également montré une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont eu au moins un EI dans le groupe duloxétine comparativement au groupe placebo chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire (81 % vs 67 %, valeur de $p < 0,001$), mais elle n'a pas montré de différence statistiquement significative chez les personnes qui ne présentaient pas de maladie cardiovasculaire (84 % vs 75 %, valeur de $p = 0,19$) [Wernicke *et al.*, 2009]. Par ailleurs, l'étude de Wise [2007], qui s'est intéressée à l'effet de la présence de comorbidités (arthrite, diabète, maladies cardiovasculaires) sur l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine chez les personnes âgées souffrant de dépression majeure, a montré une différence statistiquement significative quant à la survenue d'EI entre le groupe exposé à la duloxétine et celui qui avait pris le placebo, uniquement dans la strate des participants qui n'avaient pas de comorbidités (76,6 % vs 50,0 %, respectivement, $p < 0,001$). La nausée et la bouche sèche étaient les EI plus fréquemment observés. La différence des résultats entre ces deux publications pourrait être liée au fait qu'il n'y a pas eu de stratification des analyses selon les types de comorbidités pour comparer la survenue des effets indésirables entre les groupes dans l'étude de Wise [2007].

En ce qui concerne l'étude de Wasan [2009], une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont eu au moins un EI dans le groupe duloxétine comparativement au groupe placebo a également été observée chez les personnes de moins de 65 ans (80,8 % vs 69,1 %, valeur de $p \leq 0,05$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée chez les personnes de 65 ans et plus (valeur de $p > 0,05$). Une autre étude portant sur les personnes âgées a aussi stratifié ses analyses selon l'âge des participants (< 75 ans et ≥ 75 ans) [Raskin *et al.*, 2008]. Les résultats étaient similaires entre les groupes dans chacune des strates lorsque tous les EI étaient considérés dans leur ensemble ($p = 0,433$ et $p = 0,656$).

Même si toutes les études n'ont pas rapporté de différence statistiquement significative entre les deux groupes comparés quand tous les EI étaient regroupés, la majorité ont noté des différences entre les participants exposés à la duloxétine et ceux qui avaient pris le placebo lorsque les analyses étaient faites selon les EI pris individuellement. Ainsi, les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe qui avait reçu la duloxétine dans les études sélectionnées étaient principalement les nausées, les étourdissements, la bouche sèche, la fatigue, la somnolence, la constipation, l'hyperhidrose, les céphalées, les dysfonctions sexuelles et une diminution de l'appétit. Certaines publications ont aussi observé davantage de vomissements, de bâillements, d'asthénie, d'insomnie, de diarrhée, de rhinite, de rêves anormaux, de sédation et de diminution du poids parmi les participants du groupe duloxétine comparativement à ceux du groupe placebo. Il est toutefois à noter que, même si elle était statistiquement significative, la réduction du poids constatée était souvent faible (de - 0,20 kg à - 0,92 kg) et survenait à court terme (en moyenne après 8 semaines de traitement) [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Robinson *et al.*, 2014; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006c; Brannan *et al.*, 2005; Goldstein *et al.*, 2004; Detke *et al.*, 2002a; Goldstein *et al.*, 2002].

L'étude de Russell [2007], qui a stratifié ses analyses selon le niveau d'anxiété (faible vs élevé), a constaté que les participants exposés à la duloxétine avaient plus souvent la bouche sèche que ceux exposés au placebo dans le groupe de patients qui manifestaient une anxiété élevée ($p < 0,001$), mais il n'y avait pas de différence concernant les autres EI.

Dans la publication de Raskin [2008], les participants de moins de 75 ans avaient significativement plus de nausées lorsqu'ils étaient exposés à la duloxétine (dose de 60 mg par jour) comparativement à ceux qui prenaient le placebo (15,4 % vs 0 %, $p < 0,001$, respectivement), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'avait été observée concernant la présence de fatigue (4,2 % vs 4,3 %; $p = 1,00$). Par ailleurs, c'était l'inverse pour les plus de 75 ans, chez qui un taux de nausées (dose de 60 mg par jour) plus faible (mais non statistiquement significatif, $p = 0,448$) de 6,3 % avait été observé chez les participants qui prenaient la duloxétine comparativement à un taux de 11,4 % chez ceux exposés au placebo alors qu'ils présentaient une augmentation statistiquement significative du taux de fatigue (10,9 % vs 0 %, $p = 0,049$, respectivement).

Parmi les études sélectionnées, 29 ont rapporté une proportion plus grande (et statistiquement significative) de personnes qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe qui avait reçu un placebo (valeurs de $p \leq 0,05$ à $< 0,001$). Toutefois, dans 35 publications qui ont rapporté des données selon ce paramètre, les arrêts du traitement à cause d'EI étaient similaires entre les deux groupes.

En ce qui concerne les EI graves, 19 des 67 études retenues en ont rapporté chez les participants qui avaient reçu la duloxétine, sans qu'un lien direct entre les EI observés et l'usage de la duloxétine ait été évalué. Cependant, dans six autres publications, les auteurs ont affirmé que les EI graves constatés dans le groupe traité avec la duloxétine n'étaient pas dus au traitement (p. ex. accident de voiture, coupure avec un couteau, aggravation de la dépression, suicide et tentative de suicide, œdème pulmonaire, infection respiratoire, hernie inguinale) [Robinson *et al.*, 2014; Oakes *et al.*, 2012; Gaynor *et al.*, 2011b; Brecht *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006c; Detke *et al.*, 2004]. Enfin, cinq autres études ont rapporté des EI graves, leurs auteurs ayant toutefois précisé 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].

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - Le taux d'EI associés à la duloxétine est plus élevé que celui associé au placebo.
 - Les nausées, les étourdissements, la bouche sèche, la fatigue, la somnolence, la constipation, l'hyperhidrose, les céphalées, les dysfonctions sexuelles et une diminution de l'appétit ont été les EI les plus souvent associés à la prise de duloxétine.
 - La proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI est apparue plus élevée chez les personnes qui ont reçu la duloxétine comparativement à celles qui ont reçu un placebo.
 - Même si les publications sélectionnées ont rapporté des EI graves parmi les participants qui avaient été exposés à la duloxétine, ceux-ci ont rarement été considérés par les auteurs comme étant attribuables au traitement.

2.8.1.2 Duloxétine comparativement à la prégabaline

Les huit études retenues qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la prégabaline ont présenté des données sur l'innocuité, dont six études effectuées dans un contexte de NDP [Joharchi *et al.*, 2019; Shahid *et al.*, 2019; Enomoto *et al.*, 2018; Tesfaye *et al.*, 2013; Boyle *et al.*, 2012; Tanenberg *et al.*, 2011] et deux études effectuées dans un contexte de fibromyalgie [Bidari *et al.*, 2019; Gilron *et al.*, 2016].

Deux des études sélectionnées n'ont pas montré de différence statistiquement significative concernant la proportion de participants qui ont eu au moins un EI dans le groupe duloxétine comparativement au groupe prégabaline [Enomoto *et al.*, 2018; Tesfaye *et al.*, 2013], alors qu'une étude a montré une proportion plus grande (et statistiquement significative) de participants qui ont eu au moins un EI dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la prégabaline (duloxétine : 74 %; prégabaline : 37 %; valeur de $p < 0,05$) [Joharchi *et al.*, 2019]. Lorsque les effets indésirables spécifiques ont été analysés séparément, trois études ont rapporté une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui avaient souffert de nausées dans le groupe duloxétine comparativement au groupe 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 ont rapporté une incidence plus élevée (et statistiquement significative) de cas d'œdème chez les participants qui avaient reçu la prégabaline (valeurs de $p < 0,001$) [Joharchi *et al.*, 2019; Tanenberg *et al.*, 2011]; une étude a rapporté les mêmes effets concernant les étourdissements (valeur de $p = 0,028$) [Enomoto *et al.*, 2018]. Il est toutefois important de souligner que les participants de

l'étude de Joharchi semblaient particulièrement mal tolérer la duloxétine comparativement aux participants des autres études retenues, avec une augmentation statistiquement significative de l'incidence de 14 EI chez les personnes qui avaient reçu la duloxétine comparativement aux patients traités avec la prégabaline. Pour expliquer cela, les auteurs de cette étude réalisée en Iran ont avancé une théorie de polymorphisme génétique, observé chez 24 % de la population iranienne, qui interférerait avec le métabolisme de la duloxétine [Joharchi *et al.*, 2019].

Par ailleurs, deux des études retenues ont rapporté une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la prégabaline (valeurs de $p = 0,04$ à $\leq 0,05$) [Joharchi *et al.*, 2019; Tanenberg *et al.*, 2011]. Une étude a rapporté, chez les participants qui avaient reçu la duloxétine ou la prégabaline, des EI graves (douleur thoracique, hyperglycémie et idées suicidaires) sans qu'un lien direct entre les EI observés et l'usage des médicaments ait été évalué [Tsfaye *et al.*, 2013]. Une autre étude a rapporté des EI graves en précisant ne pas exclure un lien direct avec l'usage de la prégabaline, à savoir un infarctus du myocarde accompagné d'un électrocardiogramme anormal et une insuffisance cardiaque [Enomoto *et al.*, 2018].

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - Le taux d'EI et la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI associés à la duloxétine sont similaires à ceux associés à la prégabaline.

2.8.1.3 Duloxétine comparativement à la venlafaxine

Les quatre études retenues qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la venlafaxine dans un contexte de TAG [Nicolini *et al.*, 2009; Hartford *et al.*, 2007] et de troubles dépressifs majeurs [Perahia *et al.*, 2008; Badyal *et al.*, 2006] ont également présenté des données sur l'innocuité. Dans trois de ces études, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la nature ou la fréquence des EI et la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause de ces effets.

Cependant, l'étude de Perahia [2008] a rapporté un cas d'EI grave dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement à cinq dans le groupe traité avec la venlafaxine.

De plus, un nombre statistiquement plus élevé de participants qui ont pris la duloxétine à une dose de 60 mg comparativement à ceux qui ont pris la venlafaxine (75 mg par jour durant 2 semaines puis 150 mg par jour durant 4 semaines) ont eu des nausées (43,6 % vs 35 %, $p = 0,024$) ou des vertiges (16,1 % vs 10,4 %, $p = 0,029$) après 6 semaines de traitement.

Enfin, le taux d'arrêt du traitement en raison de la survenue d'EI était statistiquement plus élevé dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la venlafaxine (période II, soit après 6 semaines de traitement : 12,1 % vs 6,2 %; $p = 0,008$; périodes II et III, soit après 12 semaines de traitement : 14,5 % vs 9,2 %; $p = 0,032$).

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - Le taux d'EI et la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI associés au traitement sont similaires entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la venlafaxine.

2.8.1.4 Duloxétine comparativement à la gabapentine

Les deux études retenues qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la gabapentine ont présenté des données sur l'innocuité, dont une étude effectuée dans un contexte de NDP [Majdinasab *et al.*, 2019] et une étude réalisée dans un contexte d'arthrose du genou [Enteshari-Moghaddam *et al.*, 2019]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée à propos de la nature des EI et de la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI. Une des études a rapporté une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont eu au moins un EI dans le groupe qui a reçu la gabapentine comparativement au groupe qui a reçu la duloxétine (duloxétine : 4 %; gabapentine : 17 %; valeur de $p < 0,001$) [Majdinasab *et al.*, 2019], alors que la seconde n'a pas rapporté de différence statistiquement significative à ce sujet (duloxétine : 16 %; gabapentine : 18 %; valeur de $p = 0,79$) [Enteshari-Moghaddam *et al.*, 2019].

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - La nature des EI et la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI associés au traitement étaient similaires entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la gabapentine.

2.8.1.5 Duloxétine comparativement à l'amitriptyline

Les deux études retenues qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'amitriptyline dans un contexte de NDP ont présenté des données sur l'innocuité [Boyle *et al.*, 2012; Kaur *et al.*, 2011]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la fréquence des EI et la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI. Toutefois, une des études a rapporté une augmentation statistiquement significative du taux d'EI d'intensité modérée à sévère (duloxétine = 24 %; amitriptyline = 50 %; valeur de $p < 0,01$) ainsi qu'une augmentation

statistiquement significative de la proportion de participants qui ont eu la bouche sèche (duloxétine : 24 %; amitriptyline : 55 %; valeur de $p < 0,001$) chez les personnes qui avaient reçu l'amitriptyline comparativement aux personnes qui avaient reçu la duloxétine [Kaur *et al.*, 2011].

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - La proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI qui y étaient associés est similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à l'amitriptyline.
 - Les EI d'intensité modérée à sévère étaient plus fréquents chez les personnes qui avaient reçu l'amitriptyline comparativement aux personnes qui avaient reçu la duloxétine.

2.8.1.6 Duloxétine comparativement à la vortioxétine

Sept études ont été retenues qui ont évalué l'innocuité de la duloxétine comparativement à celle de la vortioxétine (six dans un contexte de trouble dépressif majeur et une dans un contexte de TAG) [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Mahableshwarkar *et al.*, 2015b; Boulenger *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012]. La quasi-totalité de ces publications n'ont pas rapporté de différences statistiquement significatives quant au taux d'abandon de l'étude pour cause d'EI attribuables au traitement entre les participants qui avaient pris la duloxétine et ceux traités à la vortioxétine. Dans une seule étude, dans laquelle deux doses de vortioxétine étaient administrées (15 mg et 20 mg), la proportion de participants qui avaient arrêté leur traitement en raison d'EI était plus faible chez ceux qui avaient pris la duloxétine comparativement à ceux exposés à une dose de 20 mg de vortioxétine (4,8 % vs 11,3 %; $p = 0,04$)

Trois études ont rapporté un taux plus élevé d'EI chez les participants exposés à la duloxétine comparativement à ceux qui avaient reçu la vortioxétine (valeurs de p comprises entre $< 0,0001$ et $0,03$) [Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012]. Parmi les EI observés en plus grande proportion dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la vortioxétine figuraient les suivants : nausées, étourdissements, bouche sèche, somnolence, fatigue, diminution de l'appétit, constipation, hyperhidrose, insomnie (valeurs de p comprises entre $< 0,0001$ et $0,048$) [Mahableshwarkar *et al.*, 2015a; Mahableshwarkar *et al.*, 2015b; Boulenger *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012]. Une seule étude a rapporté une fréquence plus élevée de rhinopharyngite dans le groupe traité avec la vortioxétine (dose quotidienne de 2,5 mg, $p = 0,02$; dose quotidienne de 5 mg, $p = 0,03$) comparativement à celui traité avec la duloxétine (dose de 60 mg par jour).

De plus, l'étude de Mahableshwarkar [2013] a rapporté une augmentation statistiquement significative de la proportion de participants qui ont souffert de troubles sexuels dans le groupe qui a reçu la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu la vortioxétine (valeurs de $p = 0,001$ à $0,025$). Cinq études ont rapporté des EI graves dans le groupe exposé à la duloxétine [Boulenger *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2013; Baldwin *et al.*, 2012; Katona *et al.*, 2012]. La distribution des EI graves était similaire entre les deux groupes (de 1 à 6 selon les études). Cependant, seulement deux publications ont précisé que certains de ces EI étaient causés par le traitement (attaque de panique, somnolence, angine de poitrine) [Mahableshwarkar *et al.*, 2014; Mahableshwarkar *et al.*, 2013].

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - Le taux d'abandon en raison d'EI est similaire entre les personnes qui ont pris de la duloxétine et celles qui ont pris de la vortioxétine.
 - Certains EI semblent être plus fréquents dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement à celui traité avec la vortioxétine (nausées, étourdissements, bouche sèche, somnolence, fatigue, diminution de l'appétit, constipation, hyperhidrose, insomnie).
 - Même si certains EI graves ont été rapportés chez les participants qui ont été exposés à la duloxétine, ceux-ci ont rarement été considérés comme étant causés par le traitement.

2.8.1.7 Duloxétine comparativement à l'escitalopram

Six études retenues qui ont évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'escitalopram dans un contexte de lombalgie chronique ($n = 1$; [Mazza *et al.*, 2010]) et dans un contexte de trouble dépressif majeur ($n = 5$; [Clayton *et al.*, 2007; Khan *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007; Wade *et al.*, 2007]) ont présenté des données sur l'innocuité. Une étude supplémentaire qui n'a présenté que des données sur l'innocuité a aussi été retenue [Polychroniou *et al.*, 2018]. Il est important de noter que trois des études retenues ont porté sur une même population de participants [Clayton *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007].

La survenue d'EI (tous types confondus) en cours d'étude a généralement été similaire entre les deux groupes dans les études sélectionnées [Polychroniou *et al.*, 2018; Mazza *et al.*, 2010; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007; Wade *et al.*, 2007]. Toutefois, lorsque considérés individuellement, certains EI ont été significativement plus fréquents dans le groupe traité avec la duloxétine que dans le groupe traité avec l'escitalopram, notamment la nausée, la bouche sèche, les vomissements, les bâillements, l'irritabilité et les sueurs nocturnes.

L'article de Clayton et ses collaborateurs [2007] a porté sur les effets des deux antidépresseurs sur le fonctionnement sexuel de participants aux études de Nierenberg [2007] et de Pigott [2007]. Les auteurs ont eu recours au questionnaire sur les changements du fonctionnement sexuel. Au total, 65,2 % des répondants étaient des femmes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec l'escitalopram pour ce qui de l'abandon du traitement pour cause d'EI de nature sexuelle.

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, aucune différence statistiquement significative n'a été observée 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.

Globalement, bien qu'il y ait eu une amélioration significative du fonctionnement sexuel total par rapport au niveau de départ, celle-ci était similaire dans les deux groupes de traitement, aussi bien chez les femmes que chez les hommes.

Après un suivi de 8 mois, une perte de poids plus faible chez le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec l'escitalopram a également été observée (+ 0,61 kg vs + 1,83 kg; $p < 0,05$). Cependant, l'incidence de la prise de poids anormale (définie comme une prise de poids supérieure ou égale à 7 %) due au traitement a été similaire entre les deux groupes (incidence de 6,5 % dans le groupe duloxétine vs 7,5 % dans le groupe escitalopram) [Pigott *et al.*, 2007].

Deux des études retenues ont rapporté un taux d'abandon à cause des EI significativement plus élevé dans le groupe exposé à la duloxétine (entre 17 et 20 %) comparativement à celui exposé à l'escitalopram (9 %) [Khan *et al.*, 2007; Wade *et al.*, 2007]. Pour les autres publications, lorsque les EI étaient considérés individuellement, la nausée était une cause plus fréquente d'abandon parmi les participants traités avec la duloxétine comparativement à ceux traités avec l'escitalopram [Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007]. L'étude de Mazza n'a toutefois pas rapporté de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour ce qui est du taux d'abandon à cause des EI [Mazza *et al.*, 2010].

Enfin, quatre études ont rapporté des EI graves [Khan *et al.*, 2007; Nierenberg *et al.*, 2007; Pigott *et al.*, 2007; Wade *et al.*, 2007] dans les deux groupes comparés (duloxétine vs escitalopram); généralement, il n'y était pas précisé s'ils étaient dus au traitement, même si, dans une étude, les auteurs ont évoqué la possibilité qu'un suicide ait été lié à la prise de duloxétine [Wade *et al.*, 2007].

En résumé

- Selon les études retenues :
 - Le taux d'abandon en raison d'EI dus au traitement dans son ensemble apparaît similaire entre les groupes exposés à la duloxétine et ceux qui ont pris l'escitalopram. Cependant, l'abandon de traitement attribuable à la nausée semble être plus fréquent chez les personnes qui ont pris de la duloxétine que chez celle traitées avec l'escitalopram;
 - La nausée, la bouche sèche, les vomissements, les bâillements, l'irritabilité et les sueurs nocturnes figuraient parmi les EI les plus souvent rapportés dans le groupe exposé à la duloxétine comparativement au groupe exposé à l'escitalopram;
 - Même si certains EI graves ont été observés parmi les participants exposés à la duloxétine, ceux-ci ont rarement été considérés comme étant attribuables au traitement.

2.8.1.8 Duloxétine comparativement à la nortriptyline

L'étude retenue qui a évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la nortriptyline dans un contexte de NDP a présenté des données sur l'innocuité [Zakerkish *et al.*, 2017]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les personnes traitées avec la duloxétine et les personnes traitées avec la nortriptyline en ce qui concerne le taux d'EI (28 EI dans le groupe duloxétine contre 24 EI dans le groupe nortriptyline), leur nature ou la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI (9 % dans le groupe duloxétine contre 15 % dans le groupe nortriptyline).

En résumé

- Selon le document retenu :
 - La fréquence et la nature des EI ainsi que la proportion de participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI qui y étaient associés sont similaires entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la nortriptyline.

2.8.1.9 Duloxétine comparativement à la desvenlafaxine

Une étude a été retenue pour évaluer l'innocuité de la duloxétine comparativement à celle de la desvenlafaxine dans un contexte de trouble dépressif majeur [Tourian *et al.*, 2009]. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe traité avec la duloxétine et le groupe traité avec la desvenlafaxine en ce qui concerne la proportion d'EI liés au traitement (duloxétine : 90 %; desvenlafaxine : 85 %; $p = 0,19$). Une augmentation statistiquement significative du taux de la perte d'appétit, de rêves anormaux, de somnolence, de vomissements et de bâillements a toutefois été observée dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la desvenlafaxine (valeurs de p comprises entre 0,004 et 0,04). Cependant, la présence de vision floue était statistiquement plus fréquente dans le groupe traité avec la desvenlafaxine ($p = 0,04$). Le taux d'abandon causé par des EI liés au traitement était similaire entre le groupe exposé à la duloxétine et celui exposé à un dosage de 100 mg par jour de desvenlafaxine ($p = 0,11$). Enfin, comparativement au groupe qui avait pris 50 mg par jour de desvenlafaxine, plus de participants traités avec la duloxétine (60 mg) ont abandonné leur traitement à cause des EI ($p = 0,027$).

En résumé

- Selon le document retenu :
 - La proportion des EI liés au traitement est similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la desvenlafaxine.
 - La survenue d'une perte d'appétit, de rêves anormaux, de somnolence, de vomissements et de bâillements a été plus fréquemment observée dans le groupe traité avec la duloxétine que dans celui traité avec la desvenlafaxine.
 - La proportion des participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI qui y étaient associés est similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à un dosage quotidien de 100 mg de desvenlafaxine, mais elle est plus grande dans le groupe traité à la duloxétine comparativement au groupe qui a reçu la desvenlafaxine à un dosage de 50 mg par jour.

2.8.1.10 Duloxétine comparativement à la sertraline

L'étude retenue qui a évalué l'efficacité de la duloxétine par rapport à celle de la sertraline dans un contexte de trouble dépressif majeur a présenté des données sur l'innocuité [Mowla *et al.*, 2016]. Elle comprenait un total de 63 participants, dont 31 étaient traités avec la duloxétine et 32 avec la sertraline. Elle a rapporté 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 ont

été les principaux EI rapportés dans les deux groupes. Cependant, les participants traités avec la duloxétine ont rapporté davantage de vertiges que ceux traités avec la sertraline, alors que l'inverse a été observé en ce qui concerne les troubles sexuels. Aucune donnée précise n'a toutefois été présentée dans l'article.

En résumé

- Selon le document retenu :
 - La survenue de vertiges a été plus fréquente dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement à celui qui a reçu la sertraline.
 - La proportion des participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI qui y étaient associés semble similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la sertraline.

2.8.1.11 Duloxétine comparativement à l'imipramine

L'étude retenue qui a évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de l'imipramine dans un contexte de trouble dépressif majeur a présenté des données sur l'innocuité [Dubey *et al.*, 2012]. Les données rapportées ne sont que descriptives (aucune analyse statistique n'y a été présentée). Ainsi, le taux d'abandon causé par des EI a été de 2,8 % pour le groupe traité avec la duloxétine contre 9,1 % pour le groupe traité avec l'imipramine.

En résumé

- Selon le document retenu :
 - Les données sont insuffisantes pour évaluer la comparaison entre la duloxétine et l'imipramine pour ce qui est des effets indésirables de ces deux médicaments.

2.8.1.12 Duloxétine comparativement à la mirtazapine

L'étude retenue qui a évalué l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle de la mirtazapine dans un contexte de trouble dépressif majeur a présenté des données sur l'innocuité [Nagao *et al.*, 2013]. Dans cette étude, aucune différence statistiquement significative à propos du taux d'abandon du traitement causé par des EI n'a été observée entre les deux groupes de traitement (duloxétine : 11,8 %; mirtazapine : 18,2 %, $p = 0,662$). Toutefois, la proportion de participants qui ont rapporté des nausées était statistiquement plus forte dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la mirtazapine ($p = 0,0089$), mais il y avait moins de somnolence parmi les participants traités avec la duloxétine en comparaison avec ceux traités avec la mirtazapine ($p = 0,00399$). Les autres EI étaient similaires entre les deux groupes, et aucun effet indésirable grave n'a été observé dans l'étude.

En résumé

- Selon le document retenu :
 - Le taux d'EI liés au traitement a été similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la mirtazapine. Toutefois, les nausées ont été plus fréquentes dans le groupe exposé à la duloxétine comparativement à celui exposé à la mirtazapine alors que la somnolence était moins fréquente dans le groupe exposé à la duloxétine.
 - La proportion des participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI qui y étaient associés a été similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la mirtazapine.

2.8.1.13 Duloxétine comparativement à la quétiapine à longue action

Une étude retenue a évalué l'innocuité de la duloxétine comparativement à celle de la quétiapine dans un contexte de trouble dépressif majeur [Cutler *et al.*, 2009]. Dans celle-ci, les résultats présentés concernant l'innocuité ont porté sur les EI liés ou non au traitement. Les participants exposés à la duloxétine ont rapporté davantage de nausées, maux de tête, diarrhée, insomnie, diminution de l'appétit et d'hyperhidrose comparativement à ceux traités avec la quétiapine. Toutefois, le taux de bouche sèche, de sédation, de somnolence et d'irritabilité était plus faible dans le groupe exposé à la duloxétine par rapport à celui exposé à la quétiapine (valeurs de p comprises entre $< 0,0001$ et $0,046$). La proportion des EI potentiellement liés aux troubles sexuels a été significativement plus élevée chez les participants exposés à la duloxétine (8,7 %) comparativement à ceux exposés à la quétiapine (1,3 %) ($p = 0,0032$), alors que l'amélioration du fonctionnement sexuel a été similaire entre les groupes. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant au taux d'abandon attribuable au traitement lié aux EI entre les groupes (duloxétine : 13,1 %; quétiapine 150 mg : 19,7 %; quétiapine 300 mg : 15,1 %; $p = 0,61$ et $p = 0,12$, respectivement).

En résumé

- Selon le document retenu :
 - La survenue de nausées, maux de tête, diarrhée, insomnie, diminution de l'appétit, d'hyperhidrose et d'EI potentiellement liés aux troubles sexuels a été plus fréquente chez les participants exposés à la duloxétine comparativement à ceux exposés à la quétiapine à longue action.
 - La bouche sèche, la sédation, la somnolence et l'irritabilité ont été moins fréquents chez les participants exposés à la duloxétine comparativement à ceux exposés à la quétiapine à longue action.
 - La proportion des participants qui ont arrêté leur traitement à cause d'EI qui y étaient associés était similaire entre les personnes exposées à la duloxétine et celles exposées à la quétiapine à longue action.

2.8.1.14 Duloxétine comparativement à la fluoxétine

Une étude retenue a évalué l'innocuité de la duloxétine comparativement à celle de la fluoxétine dans un contexte de trouble dépressif majeur chez les enfants [Emslie *et al.*, 2015]. Le taux d'abandon du traitement causé par des EI était plus grand dans le groupe exposé à la duloxétine comparativement à celui exposé à la fluoxétine. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement quant au taux de participants qui ont rapporté au moins un EI lié au traitement ($p = 0,75$). L'incidence des nausées et des vertiges a été plus grande parmi les participants exposés à la duloxétine comparativement à ceux exposés à la fluoxétine ($p \leq 0,05$). Bien que des cas d'EI graves aient été rapportés, on n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement au cours de la phase aiguë (10 semaines) ou de prolongation du traitement (26 semaines) (2,3 % et 2,5 % dans le groupe duloxétine; 4,7 % et 2,3 % dans le groupe fluoxétine, respectivement).

Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les groupes concernant les résultats liés au suicide ou au comportement d'automutilation non suicidaire.

Une autre étude, portant sur des adultes atteints de troubles dépressifs majeurs [Goldstein *et al.*, 2002] et qui a présenté des données sur l'innocuité de la duloxétine comparativement à celle de la fluoxétine n'a pas montré de différence statistiquement significative quant au taux d'abandon causé par des EI ou de survenue de ces effets entre les participants exposés à la duloxétine et ceux exposés à la fluoxétine. L'étude n'a pas non plus rapporté d'EI graves.

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - Chez les enfants et les adolescents, la proportion d'abandon du traitement en raison des EI serait plus grande parmi ceux exposés à la duloxétine comparativement à ceux exposés à la fluoxétine. Lorsque analysés individuellement, les nausées et les vertiges figurent parmi les EI les plus fréquemment rapportés par les participants traités avec la duloxétine comparativement à ceux traités avec la fluoxétine.
 - Chez les adultes, il ne semble pas y avoir de différence statistiquement significative quant au taux d'abandon du traitement en raison des EI ou de la survenue d'EI entre les participants exposés à la duloxétine et ceux exposés à la fluoxétine.

2.8.1.15 Duloxétine comparativement à la paroxétine

Cinq études ont été retenues, qui ont évalué l'innocuité de la duloxétine comparativement à celle de la paroxétine [Wang *et al.*, 2015; Lee *et al.*, 2007; Perahia *et al.*, 2006c; Detke *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2004]. Dans la majorité des cas, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour ce qui est du taux d'abandon du traitement causé par des EI et la survenue d'EI au cours de l'étude. Cependant, un taux plus élevé d'insomnie a été observé dans l'étude de Goldstein dans le groupe exposé à la duloxétine à une dose de 80 mg par jour comparativement au groupe qui avait pris la paroxétine ($p = 0,031$) [Goldstein *et al.*, 2004]. Une augmentation statistiquement significative du taux de nausées (duloxétine : 31,7 %; paroxétine : 24,7 %; $p = 0,004$) et de palpitations (duloxétine : 9,3 %; paroxétine : 4,2 %; $p = 0,029$), respectivement) a également été observée dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement au groupe traité avec la paroxétine dans l'étude de Lee [2007].

En résumé

- Selon les documents retenus :
 - Le taux d'abandon du traitement causé par des EI semble similaire entre les personnes qui ont pris de la duloxétine et celles qui ont pris de la paroxétine.
 - Certains EI semblent toutefois plus fréquents dans le groupe traité avec la duloxétine comparativement à celui traité avec la paroxétine, notamment l'insomnie, les nausées et les palpitations.

2.8.2. Effets indésirables décrits dans la monographie

Après la commercialisation, d'autres types d'EI ont également été signalés : rectorragies, hallucinations, rétention urinaire, éruptions cutanées et autres qui sont apparus encore plus rarement [Eli Lilly Canada, 2019]. Toutefois, comme il est souligné dans la monographie, ces effets ont été signalés de façon volontaire et ils proviennent d'une population dont la taille est inconnue. Ainsi, il n'est pas possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

2.9. Modalités d'usage de la duloxétine

2.9.1. Recommandation sur l'usage de la duloxétine

2.9.1.1 Trouble dépressif majeur

L'information relative aux modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement du TDM est principalement issue de 7 guides de pratique clinique (GPC) nationaux [NICE, 2019b; NICE, 2019c; Cheung *et al.*, 2018; HAS, 2017; Kennedy *et al.*, 2016; MacQueen *et al.*, 2016; VA/DoD, 2016; Cleare *et al.*, 2015]. Parmi les GPC retenus, la majorité ont recommandé l'usage de la duloxétine pour le traitement pharmacologique du TDM chez l'adulte, et ils l'ont placée parmi les traitements de première intention en compagnie de plusieurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et autres antidépresseurs de seconde génération. Seul le GPC du NICE a recommandé l'usage d'un ISRS en première intention du fait qu'il présenterait un meilleur rapport risques-avantages, malgré une efficacité comparable à celle d'autres antidépresseurs [NICE, 2019c]. Les GPC précisent que le choix de la pharmacothérapie initiale doit reposer sur des facteurs propres à la personne comme la susceptibilité aux effets indésirables, mais aussi sur la présence d'éventuelles comorbidités telle que la douleur. Si aucune réponse n'a été observée après quatre à six semaines de traitement avec une dose thérapeutique d'un des médicaments de première intention, les GPC recommandent de changer pour un autre médicament de première intention, alors qu'en présence d'une réponse partielle une augmentation de la dose peut être considérée. Bien que peu de preuves scientifiques sur le long terme soient disponibles, les GPC retenus recommandent de continuer le traitement pharmacologique, chez les personnes qui ont répondu à la pharmacothérapie, durant 6 à 24 mois selon leur profil respectif, avec une diminution progressive de la dose pour réduire les risques de rechute ou de syndrome d'arrêt des antidépresseurs.

Aucun des GPC retenus n'a abordé l'usage de la duloxétine chez les enfants. Trois de ces GPC ont toutefois recommandé l'usage d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine en première intention, particulièrement la fluoxétine qui semble présenter le meilleur équilibre entre les risques et les avantages cliniques potentiels [NICE, 2019b; Cheung *et al.*, 2018; MacQueen *et al.*, 2016]. De plus, ces trois guides ont recommandé de ne considérer le traitement pharmacologique que chez des enfants qui n'avaient pas

répondu à un traitement psychologique et d'anticiper les risques potentiels tels que les idées suicidaires auxquelles les enfants sont particulièrement sensibles.

Cinq des GPC retenus ont abordé le traitement pharmacologique des personnes de 65 ans et plus [NICE, 2019c; HAS, 2017; MacQueen *et al.*, 2016; VA/DoD, 2016; Cleare *et al.*, 2015]. Les recommandations et précautions d'usage présentées dans ces guides sont identiques à celles concernant les adultes de moins de 65 ans. Un des guides souligne par ailleurs que la réponse au traitement peut être plus longue chez cette catégorie de personnes [Cleare *et al.*, 2015].

2.9.1.2 Trouble d'anxiété généralisée

L'information relative aux modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée (TAG) est principalement issue de cinq GPC nationaux [NICE, 2019a; Andrews *et al.*, 2018; Bandelow *et al.*, 2015; Baldwin *et al.*, 2014; Katzman *et al.*, 2014]. Parmi les GPC retenus, tous ont recommandé l'usage de la duloxétine pour le traitement pharmacologique du TAG, et l'ont placée parmi les traitements de première intention en compagnie de la sertraline, l'escitalopram, la paroxétine et la venlafaxine. Ces guides ont précisé que le choix de la pharmacothérapie initiale doit reposer sur des facteurs propres à la personne tels que la susceptibilité aux effets indésirables, mais aussi la présence d'éventuelles comorbidités comme la douleur ou la dépression. Si aucune réponse n'est observée après quatre à six semaines de traitement avec un des médicaments de première intention, les GPC recommandent de changer pour un autre médicament de première intention, alors qu'en présence d'une réponse partielle une augmentation de la dose peut être considérée. Bien que peu de preuves sur le long terme soient disponibles, les GPC retenus recommandent de continuer le traitement pharmacologique durant 6 à 18 mois chez les personnes qui ont répondu à la pharmacothérapie, avec une diminution progressive de la dose pour réduire les risques de rechute ou de syndrome d'arrêt des antidépresseurs.

Aucun des GPC retenus n'a abordé l'usage de la duloxétine chez les enfants. Deux de ces GPC ont toutefois recommandé l'usage d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine en première intention, particulièrement la fluoxétine qui semble présenter le meilleur équilibre entre les risques et les avantages cliniques potentiels [Andrews *et al.*, 2018; Baldwin *et al.*, 2014]. De plus, ces deux guides ont recommandé de ne considérer le traitement pharmacologique que chez des enfants qui n'ont pas répondu à un traitement psychologique et d'anticiper les risques potentiels comme les idées suicidaires auxquelles les enfants sont particulièrement sensibles.

2.9.1.3 Neuropathie diabétique périphérique

L'information relative aux modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement de la neuropathie diabétique périphérique est principalement issue de trois GPC nationaux [NICE, 2019d; SIGN, 2019; Moulin *et al.*, 2014]. Tous les GPC retenus ont recommandé l'usage de la duloxétine pour le traitement pharmacologique de la NDP, et ils l'ont placée parmi les traitements de première intention en compagnie de la prégabaline, la gabapentine et l'amitriptyline. Le choix de la pharmacothérapie initiale doit reposer sur

des facteurs propres à la personne tels que la susceptibilité aux effets indésirables, mais aussi la présence d'éventuelles comorbidités comme la dépression ou l'anxiété. Si aucune réponse n'est observée avec un des médicaments de première intention, les GPC recommandent de changer pour un autre médicament de première intention ou d'essayer un traitement de combinaison associant deux médicaments de première intention. [Moulin *et al.*, 2014].

2.9.1.4 Fibromyalgie

L'information relative aux modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement de la fibromyalgie est principalement issue de trois GPC nationaux [Evcik *et al.*, 2019; SIGN, 2019; Macfarlane *et al.*, 2017]. Parmi les GPC retenus, tous ont recommandé l'usage de la duloxétine en première intention pour le traitement pharmacologique de la fibromyalgie, en compagnie de la prégabaline et de l'amitriptyline. Le choix de la pharmacothérapie initiale doit reposer sur des facteurs propres à la personne tels que la susceptibilité aux effets indésirables, mais aussi la présence d'éventuelles comorbidités comme la dépression ou l'anxiété.

2.9.1.5 Arthrose du genou

L'information relative aux modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement de l'arthrose du genou est principalement issue de quatre GPC nationaux [Bannuru *et al.*, 2019; SIGN, 2019; RACGP, 2018; VA/DoD, 2014]. Tous les GPC retenus ont recommandé l'usage de la duloxétine en deuxième intention pour le traitement pharmacologique de l'arthrose du genou. Chez les personnes sans contre-indication, les GPC retenus ont recommandé l'acétaminophène ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en traitement pharmacologique de première intention avant de considérer la duloxétine (en remplacement ou de manière concomitante avec un AINS) pour les personnes chez qui la douleur persiste.

2.9.1.6 Lombalgie chronique

L'information relative aux modalités d'usage de la duloxétine pour le traitement de la lombalgie chronique est principalement issue de six GPC nationaux [HAS, 2019; SIGN, 2019; KCE, 2017; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD, 2017; NICE, 2016]. La majorité des GPC retenus ont recommandé l'usage de la duloxétine en deuxième intention, notamment en présence de douleurs neuropathiques ou de troubles anxiodépressifs [HAS, 2019; SIGN, 2019; KCE, 2017; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD, 2017]. Seul le GPC du NICE ne recommande pas l'usage des IRSN (p. ex. duloxétine) et des autres classes d'antidépresseurs pour le traitement pharmacologique de la lombalgie chronique [NICE, 2016]. 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.

2.9.2. Posologie

Indépendamment de l'indication, la posologie recommandée dans la monographie canadienne de la duloxétine est de 60 mg DIE chez les adultes, alors que ce médicament n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans [Eli Lilly Canada, 2019]. Une dose de départ à 30 mg DIE est recommandée, avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg DIE en une à deux semaines. Si une dose de 120 mg par jour peut s'avérer bénéfique chez certaines personnes, cette dose est associée à une incidence plus élevée d'effets indésirables, et il n'y a pas lieu de croire que des doses supérieures à 60 mg/jour seraient plus bénéfiques. L'innocuité et l'efficacité de doses supérieures à 120 mg par jour n'ont pas été évaluées dans des essais cliniques, et de telles doses sont donc déconseillées dans la monographie canadienne.

L'information issue de la monographie canadienne concorde avec celle trouvée dans les GPC retenus.

2.9.3. Précautions et contre-indications

Dans la monographie canadienne de la duloxétine, il est souligné que ce médicament est contre-indiqué chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min), en présence d'une hypersensibilité connue à un des composants de la duloxétine, en administration concomitante avec la thioridazine, avec un inhibiteur puissant du CYP1A2, certains antibiotiques de la famille des quinolones ou en administration concomitante ou moins de 14 jours après l'arrêt d'un traitement avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) [Eli Lilly Canada, 2019]. Parmi les autres mises en garde et précautions indiquées dans la monographie canadienne, on trouve une mise en garde concernant les personnes dont le métabolisme ou les réponses hémodynamiques sont altérés ou les personnes qui prennent d'autres médicaments qui peuvent entraver la miction. Certains risques sont également rapportés, qui sont liés à l'usage de la duloxétine, notamment l'apparition d'EI graves de type agitation, de symptômes liés à l'arrêt du traitement ou d'hémorragies liées à l'usage concomitant de la duloxétine et des AINS ou d'autres médicaments qui influent sur la coagulation [Eli Lilly Canada, 2019].

Le GPC américain retenu concernant le trouble dépressif majeur n'a pas recommandé l'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique [VA/DoD, 2016]. Le GPC américain retenu concernant la lombalgie chronique n'a pas recommandé l'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes d'une maladie hépatique du fait des risques d'hépatotoxicité associés à la duloxétine [VA/DoD, 2017]. Le GPC canadien retenu concernant la NDP n'a pas recommandé l'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes de glaucome [Moulin *et al.*, 2014]. Le GPC de la Société internationale de recherche sur l'arthrose n'a pas recommandé l'usage de la duloxétine chez des personnes atteintes de comorbidités cardiovasculaires ou gastrointestinales [Bannuru *et al.*, 2019]. Les GPC retenus concernant le TAG ont recommandé d'arrêter la duloxétine de manière graduelle, durant plusieurs semaines ou mois, pour limiter les risques d'apparition de symptômes liés à l'arrêt du traitement

[NICE, 2019a; Andrews *et al.*, 2018; Bandelow *et al.*, 2015; Baldwin *et al.*, 2014; Katzman *et al.*, 2014]. Les autres GPC n'ont présenté aucune information sur les précautions et contre-indications associées à la duloxétine.

2.9.4. Durée du traitement

D'après la monographie canadienne, une durée de traitement de quatre semaines permet d'apprécier adéquatement la réponse thérapeutique de la duloxétine chez les personnes atteintes de TDM ou de TAG, alors qu'aucune durée n'est mentionnée pour les quatre autres indications associées à la douleur. Pour les traitements à long terme, aucune durée n'est indiquée et une réévaluation périodique de l'état de la personne est recommandée [Eli Lilly Canada, 2019].

Parmi les GPC retenus, seuls ceux sur le TDM et le TAG ont présenté des recommandations sur la durée de traitement à observer avec la duloxétine. D'après les GPC retenus, un traitement initial de 2 à 6 semaines permet de définir la présence ou l'absence de réponse au traitement, et il est recommandé de continuer la duloxétine durant une période de 6 à 24 mois pour diminuer les risques de rechute à la suite d'une réponse initiale [NICE, 2019a; NICE, 2019b; NICE, 2019c; Andrews *et al.*, 2018; Cheung *et al.*, 2018; HAS, 2017; Kennedy *et al.*, 2016; MacQueen *et al.*, 2016; VA/DoD, 2016; Bandelow *et al.*, 2015; Cleare *et al.*, 2015; Baldwin *et al.*, 2014; Katzman *et al.*, 2014]. Le guide canadien sur le TDM recommande même de continuer d'administrer la duloxétine durant une période de deux ans ou plus aux personnes à haut risque de rechute [Kennedy *et al.*, 2016].

DISCUSSION

Dans les revues systématiques de la littérature réalisées dans le cadre du présent projet, l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine ont été évaluées relativement aux six indications approuvées par Santé Canada, soit le trouble dépressif majeur, le trouble d'anxiété généralisée, la neuropathie diabétique périphérique, la fibromyalgie, l'arthrose du genou et la lombalgie chronique. De plus, une revue systématique de guides de pratique clinique a été réalisée afin de repérer les modalités d'usage de la duloxétine.

Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données scientifiques sont présentés ci-dessous.

Bilan des principaux constats

Efficacité de la duloxétine

Des études primaires et des revues systématiques d'études primaires portant sur l'efficacité de la duloxétine dans six indications ont été repérées.

- 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 de faible à élevé, selon les paramètres cliniques évalués. En ce qui concerne les comparateurs actifs, les résultats montrent, avec un niveau de preuve jugé de faible à modéré, que la duloxétine est aussi efficace que la sertraline et non inférieure ou similaire à la paroxétine selon les paramètres cliniques évalués. La duloxétine est par contre moins efficace que l'imipramine et l'escitalopram à court terme (8 semaines de traitement) selon les paramètres cliniques évalués, avec un niveau de preuve jugé de faible à modéré. Il faut toutefois noter que l'efficacité de la duloxétine devient similaire à celle de l'escitalopram dans le cas d'un suivi à plus long terme (jusqu'à 8 mois), avec un niveau de preuve jugé modéré. La duloxétine n'est pas non inférieure à la venlafaxine, un autre IRSN, quant à la réduction de l'état dépressif, mais elle a une efficacité similaire pour ce qui est de l'état global des personnes, avec un niveau de preuve jugé faible. Par ailleurs, la duloxétine n'est pas plus efficace que le placebo et elle est moins efficace que la fluoxétine pour réduire l'état dépressif chez des enfants et des adolescents, selon un niveau de preuve jugé faible. Enfin, il n'y a pas assez de preuves scientifiques qui permettraient de comparer l'efficacité de la duloxétine à celle de la mirtazapine, de la vortioxétine, de la desvenlafaxine et de la fluoxétine (niveau de preuve insuffisant).
- Concernant le trouble d'anxiété généralisée, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé élevé, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo selon les paramètres cliniques évalués. En ce qui concerne les comparateurs actifs, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé modéré, que la duloxétine est non inférieure à la venlafaxine, mais il n'y a pas

assez de preuves scientifiques pour comparer l'efficacité de la duloxétine avec celle de la vortioxétine.

- Concernant la neuropathie diabétique périphérique, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé élevé, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo selon les paramètres cliniques évalués. En ce qui concerne les comparateurs actifs, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé modéré, que la duloxétine est non inférieure à la prégabaline et, avec un niveau de preuve global jugé faible, qu'il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre la duloxétine et l'amitriptyline, la gabapentine ou la nortriptyline.
- Concernant la fibromyalgie, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé modéré, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo selon les paramètres cliniques évalués. En ce qui concerne les comparateurs actifs, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, que la duloxétine est plus efficace que la prégabaline pour le soulagement de la douleur, mais qu'il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre les deux médicaments pour l'amélioration du fonctionnement global des personnes.
- Concernant l'arthrose du genou, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé élevé, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo selon les paramètres cliniques évalués. En ce qui concerne les comparateurs actifs, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, qu'il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre la duloxétine et la gabapentine.
- Concernant la lombalgie chronique, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé élevé, que la duloxétine est plus efficace qu'un placebo selon les paramètres cliniques évalués. En ce qui concerne les comparateurs actifs, les résultats montrent, avec un niveau de preuve global jugé faible, qu'il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre la duloxétine et l'escitalopram.

Il est important de noter que la dose généralement administrée pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la duloxétine était de 60 mg par jour. Même si des doses allant jusqu'à 120 mg ont été utilisées dans quelques études, très peu de ces études ont permis 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.

Innocuité de la duloxétine

Parmi les 67 études primaires dans lesquelles un placebo a servi de comparateur et qui ont rapporté des effets indésirables (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, cette différence étant aussi rapportée dans les autres études sans toutefois être statistiquement significative. Par ailleurs, bien qu'ils soient hétérogènes, les résultats concernant la survenue d'EI semblent comparables entre la duloxétine et les autres comparateurs actifs évalués (soit prégabaline, venlafaxine, gabapentine, nortriptyline, amitriptyline ou escitalopram). 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. Ils incluent nausées, étourdissements, bouche sèche, fatigue, somnolence, constipation, hyperhidrose, céphalées, dysfonctions sexuelles ou diminution de l'appétit. Des EI graves, habituellement rares, ont toutefois été décrits, tels que lésion au foie, asthénie, hypoglycémie ou comportement d'automutilation.

Des EI graves associés à l'usage de la duloxétine ont été rapportés dans 40 des 76 études retenues mais aucun lien direct avec l'usage de la duloxétine n'a généralement été établi. Toutefois, les auteurs de huit études n'ont pas exclu que la duloxétine serait associée aux EI graves observés, soit une lésion au foie, de l'asthénie, une hypoglycémie, un comportement d'automutilation, deux attaques de panique, une fracture de la hanche suivant une chute, un cas d'angine de poitrine, de la somnolence et un suicide.

Modalités d'usage

Dans les GPC retenus, les recommandations relatives à l'usage de la duloxétine sont similaires relativement à la plupart des indications retenues. La duloxétine est ainsi recommandée parmi les traitements de première intention chez les personnes atteintes de trouble dépressif majeur, de trouble d'anxiété généralisée, de neuropathie diabétique périphérique ou de fibromyalgie. Elle est également recommandée en deuxième intention chez les personnes atteintes d'arthrose du genou ou de lombalgie chronique, à l'exception du GPC du NICE qui n'en recommande pas l'usage pour la lombalgie chronique. Les recommandations posologiques sont également très similaires entre les GPC. Une dose de départ à 30 mg DIE est recommandée, avec comme objectif d'atteindre la dose de 60 mg DIE en une à deux semaines. La dose de 120 mg est peu souvent recommandée, les auteurs de ces guides mentionnant qu'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'EI.

Forces et limites

Une des forces principales de l'ensemble des revues systématiques réalisées aux fins du présent projet est qu'elles reposent sur une méthodologie rigoureuse et explicite comprenant une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Ce travail comporte néanmoins des limites qui doivent être soulignées.

La faible qualité des données scientifiques qui ont servi à comparer l'efficacité de la duloxétine à celle d'un comparateur actif dans les indications étudiées constitue la limite principale. Les données probantes analysées pour les six indications à l'étude sont en effet et en grande partie associées à un niveau de preuve jugé faible ou insuffisant à partir des études primaires publiées. Elles proviennent majoritairement d'un faible nombre d'études réalisées sur de petits effectifs, si bien qu'il est difficile de généraliser avec confiance leurs résultats pour les appliquer à toutes les personnes concernées par l'indication étudiée. Ce constat est d'ailleurs applicable autant aux études qui ont

comparé la duloxétine à un comparateur actif qu'à celles qui l'ont comparée à un placebo du fait que les personnes atteintes de nombreuses comorbidités, cas souvent observé avec les indications à l'étude, n'ont pas été admises à participer à la plupart des études sélectionnées. Par ailleurs, peu d'études ont permis de bien comparer les résultats obtenus avec les différentes doses de duloxétine. Il semble que les doses maximales administrées avec 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. Ensuite, alors que les indications à l'étude sont considérées comme des maladies chroniques ou de longue durée, la plupart des études retenues n'ont abordé que le traitement de la phase aiguë de ces pathologies, avec des durées de suivi relativement courtes qui limitent l'appréciation de l'efficacité de la duloxétine à long terme. De plus, les populations à l'étude dans les publications étaient en grande majorité caucasiennes, ce qui limite aussi la généralisation des résultats aux autres types de populations. Par ailleurs, les résultats cliniques d'intérêt présentés dans les différentes études retenues étaient souvent hétérogènes, notamment dans les études sur les indications associées à la douleur ou en ce qui concerne les paramètres d'évaluation du fonctionnement global des personnes pour lesquelles de nombreuses échelles et sous-échelles d'évaluation ont été employées. Et rares sont les études qui ont ajusté leur analyse selon la multiplicité des tests, ce qui aurait augmenté la probabilité de trouver des résultats statistiquement significatifs.

Enfin, bien que la qualité méthodologique de 28 GPC ait été jugée suffisante pour qu'ils soient retenus à la suite de leur évaluation, certaines des indications à l'étude n'étaient abordées que dans 3 GPC. De plus, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les recommandations contenues dans ces documents n'a pas été évaluée par l'INESSS.

CONCLUSION

Un total de six revues systématiques ont été effectuées dans le cadre du présent projet pour évaluer l'efficacité d'un traitement avec la duloxétine dans chacune des indications à l'étude. Le niveau de preuve global attribué aux données scientifiques repérées a été évalué et il permet à l'INESSS de conclure ce qui suit :

- Pour le traitement du trouble de dépression majeur : l'efficacité de la duloxétine comparativement à celle d'un placebo est établie chez les adultes avec un niveau de preuve élevé; l'efficacité de la duloxétine est similaire à celle de la sertraline et non inférieure à celle de la paroxétine, mais elle n'est pas non inférieure à celle de la venlafaxine et elle est moindre que celle de l'imipramine, avec un niveau de preuve de faible à modéré; la duloxétine est moins efficace que l'escitalopram à court terme, mais à long terme l'efficacité de ces deux antidépresseurs est similaire, avec un niveau de preuve modéré; la duloxétine n'est toutefois pas efficace chez les mineurs comparativement au placebo et à la fluoxétine, avec un niveau de preuve faible; il n'y a pas assez de preuves pour comparer l'efficacité de la duloxétine à celle de la mirtazapine, de la vortioxétine, de la desvenlafaxine et de la fluoxétine, avec un niveau de preuve insuffisant; les GPC sur le sujet recommandent la duloxétine en traitement de première intention.
- Pour le traitement du TAG : l'efficacité de la duloxétine est établie, avec un niveau de preuve élevé; l'efficacité de la duloxétine n'est pas statistiquement inférieure à celle de la venlafaxine, avec un niveau de preuve modéré, et les GPC sur le sujet recommandent la duloxétine en traitement de première intention.
- Pour le traitement de la NDP : l'efficacité de la duloxétine est établie, avec un niveau de preuve élevé; l'efficacité de la duloxétine n'est pas statistiquement inférieure à celle de la prégabaline, avec un niveau de preuve modéré, et il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre la duloxétine et l'amitriptyline, la gabapentine ou la nortriptyline, avec un niveau de preuve faible; les GPC sur le sujet recommandent la duloxétine en traitement de première intention.
- Pour le traitement de la fibromyalgie : l'efficacité de la duloxétine est établie, avec un niveau de preuve modéré; la duloxétine est plus efficace que la prégabaline pour le soulagement de la douleur et il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre la duloxétine et la prégabaline concernant l'amélioration du fonctionnement global des personnes, avec un niveau de preuve faible; les GPC sur le sujet recommandent la duloxétine en traitement de première intention.
- Pour le traitement de l'arthrose du genou : l'efficacité de la duloxétine est établie, avec un niveau de preuve élevé; et il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre la duloxétine et la gabapentine, avec un niveau de preuve faible; les GPC sur le sujet recommandent la duloxétine en traitement de deuxième intention.

- Pour le traitement de la lombalgie chronique : l'efficacité de la duloxétine est établie, avec un niveau de preuve élevé; et il n'y a pas de différence du point de vue de l'efficacité entre la duloxétine et l'escitalopram, avec un niveau de preuve faible; les GPC sur le sujet recommandent la duloxétine en traitement de deuxième intention.

Par ailleurs, l'usage de la duloxétine est fréquemment associé à la survenue d'EI le plus souvent non graves. Des EI graves, lesquels surviennent rarement, ont toutefois été rapportés.

Même si des doses allant jusqu'à 120 mg ont été administrées selon quelques-unes des études primaires retenues dans la présente revue systématique, très peu de ces études ont permis de bien comparer l'efficacité relative des différentes doses de duloxétine. Toutefois, lorsque cette observation était possible, les résultats obtenus avec les doses de 60 ou de 120 mg étaient similaires. À cet égard, les posologies recommandées dans les GPC retenus concordent : ceux-ci recommandent généralement une dose quotidienne de 60 mg.

RÉFÉRENCES

- 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 Ageing* 2012;41(5):646-52.
- Alaka KJ, Noble W, Montejo 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. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29(9):978-86.
- 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. *J Psychopharmacol* 2008;22(4):417-25.
- 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. *Aust N Z J Psychiatry* 2018;52(12):1109-72.
- 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. *Clin J Pain* 2012;28(9):775-81.
- 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. *J Rheumatol* 2010;37(12):2578-86.
- 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.
- 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 Rheum* 2004;50(9):2974-84.
- Atkinson SD, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, Emslie GJ, March JS. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine flexible dosing in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24(4):180-9.
- Badyal DK, Khosla PP, Deswal RS, Matreja PS. Safety and efficacy of duloxetine versus venlafaxine in major depression in Indian patients. *JK Science* 2006;8(4):195-9.
- 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. *J Psychopharmacol* 2014;28(5):403-39.

- Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. 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). *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(7):482-91.
- Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015;265(5):363-73.
- 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 Cartilage* 2019;27(11):1578-89.
- Belgian Health Care Knowledge Center (KCE). Low back pain and radicular pain: Evaluation and management. KCE Reports 287. Bruxelles, Belgique : KCE; 2017. Disponible à : <https://kce.fgov.be/en/low-back-pain-and-radicular-pain-evaluation-and-management>.
- 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* 2019;27(1):149-58.
- Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. 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. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(3):138-49.
- 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.
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, Wohlreich MM, Watkin JG, Schatzberg AF. Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2005;39(1):43-53.
- Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desai D, Raskin J, et al. 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. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1707-16.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. *J Clin Epidemiol* 2012;65(5):526-34.
- Bussi res AE, Stewart G, Al-Zoubi F, Decina P, Descarreaux M, Haskett D, et al. Spinal manipulative therapy and other conservative treatments for low back pain: A guideline from the Canadian Chiropractic Guideline Initiative. *J Manipulative Physiol Ther* 2018;41(4):265-93.

- 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 Pract* 2011;11(1):33-41.
- 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.
- 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. *Int J Gen Med* 2008;1:91-102.
- 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 randomised controlled trials. *Intern Med J* 2019;49(12):1514-23.
- Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, Laraque D, Stein REK. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and ongoing management. *Pediatrics* 2018;141(3):e20174082.
- 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.
- Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, et al. Noninvasive treatments for low back pain. Comparative Effectiveness Review No. 169. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2016. Disponible à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350276/pdf/Bookshelf_NBK350276.pdf.
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. 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. *Lancet* 2018;391(10128):1357-66.
- Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: A network meta-analysis. *Lancet* 2016;388(10047):881-90.
- Clayton A, Kornstein S, Prakash A, Mallinckrodt C, Wohlreich M. Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med* 2007;4(4 Pt 1):917-29.
- Cleare A, Pariente CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015;29(5):459-525.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Checklist: 11 questions to help you make sense of a Randomised Controlled Trial. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : <https://casp-uk.net/wp-content/uploads/2018/01/CASP-Randomised-Controlled-Trial-Checklist-2018.pdf>.

- Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Astrom M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: A placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(4):526-39.
- 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. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(9):673-81.
- Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of low back pain. Washington, DC : VA/DoD; 2017. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/Pain/lbp/VADoDLBPCPG092917.pdf>.
- Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). Management of major depressive disorder. VA/DoD; 2016. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/>.
- Department of Veterans Affairs/Department of Defense (VA/DoD). Clinical practice guideline for the non-surgical management of hip & knee osteoarthritis. Washington, DC : VA/DoD; 2014. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/OA/VADoDOACPGFINAL090214.pdf>.
- Derogatis L et Lazarus L. SCL-90–R, Brief Symptom Inventory, and matching clinical rating scales. Dans : Maruish ME, réd. *The use of psychological testing for treatment planning and outcome assessment*. Hillsdale, NJ : Lawrence Erlbaum Associates; 1994 : 217-48.
- Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: A placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14(6):457-70.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002a;63(4):308-15.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002b;36(6):383-90.
- Dubey AK, Raichandani OM, Pandey SP. Efficacy of duloxetine compared with imipramine in the treatment of major depressive disorder in Indian patients. *Int J Pharma Bio Sci* 2012;3(4):133-41.
- Dunlop BW, Kelley ME, Aponte-Rivera V, Mletzko-Crowe T, Kinkead B, Ritchie JC, et al. Effects of patient preferences on outcomes in the Predictors of Remission in Depression to Individual and Combined Treatments (PReDICT) study. *Am J Psychiatry* 2017;174(6):546-56.
- Eli Lilly Canada. Monographie : Cymbalta®. Capsules de duloxétine à libération retardée, Norme du fabr. – Analgésique/antidépresseur/anxiolytique. Toronto, ON : Eli Lilly Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00051856.PDF.

- Emslie GJ, Wells TG, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. Acute and longer-term safety results from a pooled analysis of duloxetine studies for the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015;25(4):293-305.
- Emslie GJ, Prakash A, Zhang Q, Pangallo BA, Bangs ME, March JS. A double-blind efficacy and safety study of duloxetine fixed doses in children and adolescents with major depressive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014;24(4):170-9.
- 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, doubleblind, noninferiority comparative study with pregabalin. *J Pain Res* 2018;11:1857-68.
- 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. *Clin Rheumatol* 2019;38(10):2873-80.
- Evcik D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Turk J Phys Med Rehabil* 2019;65(2):111-23.
- Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: Executive summary. *Pain Res Manag* 2013;18(3):119-26.
- 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. *Curr Med Res Opin* 2011;27(12):2361-72.
- 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. *Int J Clin Pract* 2015;69(9):957-66.
- 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. *Chin Med J (Engl)* 2010;123(22):3184-92.
- 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. *Curr Med Res Opin* 2013;29(5):549-60.
- Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Hann D, Marangell LB. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: A replication study. *Curr Med Res Opin* 2011a;27(10):1859-67.
- Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Curr Med Res Opin* 2011b;27(10):1849-58.

- 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.
- 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.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(4):389-99.
- Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):225-31.
- Hartford J, Endicott J, Kornstein SG, Allgulander C, Wohlreich MM, Russell JM, et al. Implications of pain in generalized anxiety disorder: Efficacy of duloxetine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10(3):197-204.
- 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. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(3):167-74.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Prise en charge du patient présentant une lombalgie commune. Fiche mémo. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2019. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-04/fm_lombalgie_v2_2.pdf.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en premier recours. Saint-Denis La Plaine, France : HAS; 2017. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours.
- 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. *J Psychiatr Res* 2019;118:21-30.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Extrait d'Avis au ministre – Cymbalta [site Web]. Québec, Qc : INESSS; 2008. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/cymbalta-715.html>.
- 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. *J Diabetes Metab Disord* 2019;18(2):575-82.
- 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. *Clin Ther* 2007;29(Suppl):2536-46.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. 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. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(4):215-23.

- 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.
- 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.
- Kelin K, Berk M, Spann M, Sagman D, Raskin J, Walker D, Perahia D. Duloxetine 60 mg/day for the prevention of depressive recurrences: Post hoc analyses from a recurrence prevention study. *Int J Clin Pract* 2010;64(6):719-26.
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological treatments. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):540-60.
- Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Gandhi C. Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder. *Clin Drug Investig* 2007;27(7):481-92.
- Khan A, Detke M, Khan SR, Mallinckrodt C. Placebo response and antidepressant clinical trial outcome. *J Nerv Ment Dis* 2003;191(4):211-8.
- 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 (Phila Pa 1976)* 2016;41(22):1709-17.
- 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. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9(2):100-7.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Lam RW, Andersen HF, Wade AG. Escitalopram and duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A pooled analysis of two trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(4):181-7.
- Lee P, Shu L, Xu X, Wang CY, Lee MS, Liu CY, et al. 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. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61(3):295-307.
- 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.
- Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD007115.

- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017;76(2):318-28.
- MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 6. Special populations: Youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry* 2016;61(9):588-603.
- Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. 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. *Psychopharmacology* 2015a;232(12):2061-70.
- Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015b;40(8):2025-37.
- Mahableshwarkar 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. *Int J Clin Pract* 2014;68(1):49-59.
- Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. 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. *Curr Med Res Opin* 2013;29(3):217-26.
- 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 Des Devel Ther* 2019;13:1985-92.
- 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 Opin Pharmacother* 2010;11(7):1049-52.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Montejo AL, Perahia DG, Spann ME, Wang F, Walker DJ, Yang CR, Detke MJ. Sexual function during long-term duloxetine treatment in patients with recurrent major depressive disorder. *J Sex Med* 2011;8(3):773-82.
- 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.
- Mowla A, Dastgheib SA, Razeghian Jahromi L. Comparing the effects of sertraline with duloxetine for depression severity and symptoms: A double-blind, randomized controlled trial. *Clin Drug Investig* 2016;36(7):539-43.
- 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 Res Ther* 2015;17(1):224.

- Nagao K, Kishi T, Moriwaki M, Fujita K, Hirano S, Yamanouchi Y, et al. 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. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:781-6.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: Management. Londres, Angleterre : NICE; 2019a. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in children and young people: Identification and management. Londres, Angleterre : NICE; 2019b. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: Recognition and management. Londres, Angleterre : NICE; 2019c. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings. Londres, Angleterre : NICE; 2019d. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Low back pain and sciatica in over 16s: Assessment and management. Londres, Angleterre : NICE; 2016. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>.
- 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. *Psychol Med* 2009;39(2):267-76.
- Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: Onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 2007;23(2):401-16.
- Oakes TM, Myers AL, Marangell LB, Ahl J, Prakash A, Thase ME, Kornstein SG. 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. *Hum Psychopharmacol* 2012;27(1):47-56.
- 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. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2101-7.
- Perahia DG, Maina G, Thase ME, Spann ME, Wang F, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009;70(5):706-16.
- Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM, et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2008;42(1):22-34.

- Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW, et al. Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: Double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2006a;188:346-53.
- Perahia DG, Kajdasz DK, Walker DJ, Raskin J, Tylee A. Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 2006b;60(5):613-20.
- Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH, Walker DJ, Detke MJ. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psychiatry* 2006c;21(6):367-78.
- Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12(5):389-99.
- Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23(6):1303-18.
- Polychroniou PE, Mayberg HS, Craighead WE, Rakofsky JJ, Aponte Rivera V, Haroon E, Dunlop BW. Temporal profiles and dose-responsiveness of side effects with escitalopram and duloxetine in treatment-naïve depressed adults. *Behav Sci (Basel)* 2018;8(7):64.
- 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.
- Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, Walker DJ, Desai D, Katona C. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):32-8.
- Raskin J, Wiltse CG, Siegel A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, et al. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: An 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164(6):900-9.
- 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 Med* 2005;6(5):346-56.
- Robinson M, Oakes TM, Raskin J, Liu P, Shoemaker S, Nelson JC. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: Duloxetine versus placebo. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22(1):34-45.
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. Second edition. East Melbourne, Australia : RAGCP; 2018. Disponible à : <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-oa-2nd-edition.pdf>.

- Russell JI, 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* 2008a;136(3):432-44.
- 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. *Depress Anxiety* 2008b;25(7):E1-11.
- Russell JM, Raskin J, Wiltse C, Walker D, Brawman-Mintzer O. Efficacy and tolerability of duloxetine treatment in elderly patients with major depressive disorder and concurrent anxiety symptoms. *Psychiatry (Edgmont)* 2007;4(6):33-45.
- 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 flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2008;25(3):182-9.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Revised edition published August 2019. Édimbourg, Écosse : SIGN; 2019. Disponible à : https://www.sign.ac.uk/media/1108/sign136_2019.pdf.
- 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.
- 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 (Phila Pa 1976)* 2010a;35(13):E578-85.
- 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. *J Pain* 2010b;11(12):1282-90.
- 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. *Eur J Neurol* 2009;16(9):1041-8.
- 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* 2019;393(10173):768-77.
- 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. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54(4):283-93.
- Tanenb erg 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 Proc* 2011;86(7):615-26.

- 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.
- Tourian KA, Padmanabhan SK, Groark J, Brisard C, Farrington D. 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. *Clin Ther* 2009;31(Pt 1):1405-23.
- Toward Optimized Practice (TOP). Evidence-informed primary care management of low back pain. Clinical Practice Guideline. 3^e éd. Edmonton, AB : TOP; 2017.
Disponible à : <https://actt.albertadoctors.org/CPGs/Lists/CPGDocumentList/LBP-guideline.pdf>.
- 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. *J Pain Res* 2018;11:809-21.
- 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. *Pediatr Rheumatol Online J* 2019;17(1):27.
- Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2007;23(7):1605-14.
- 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 Cartilage* 2017;25(6):832-8.
- Wang Z, Xu X, Tan Q, Li K, Ma C, Xie S, et al. Treatment of major depressive disorders with generic duloxetine and paroxetine: A multi-centered, double-blind, double-dummy, randomized controlled clinical trial. *Shanghai Arch Psychiatry* 2015;27(4):228-36.
- 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. *Curr Drug Saf* 2009;4(1):22-9.
- 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.
- 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. *J Diabetes Complications* 2009;23(5):349-59.
- 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.
- Wise TN, Wiltse CG, Iosifescu DV, Sheridan M, Xu JY, Raskin J. The safety and tolerability of duloxetine in depressed elderly patients with and without medical comorbidity. *Int J Clin Pract* 2007;61(8):1283-93.

- Wohlreich MM, Sullivan MD, Mallinckrodt CH, Chappell AS, Oakes TM, Watkin JG, Raskin J. Duloxetine for the treatment of recurrent major depressive disorder in elderly patients: Treatment outcomes in patients with comorbid arthritis. *Psychosomatics* 2009;50(4):402-12.
- Wu WY, Wang G, Ball SG, Desai D, Ang QQ. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chin Med J (Engl)* 2011;124(20):3260-8.
- 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. *J Diabetes Investig* 2011;2(2):132-9.
- Zakerkish M, Amiri F, Nasab NM, Ghorbani A. Comparative efficacy of duloxetine versus nortriptyline in patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A double blind randomized controlled trial. *Iran Red Crescent Med J* 2017;19(8):e59995.
- 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 Pac Psychiatry* 2016;8(3):215-25.

**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

