

Duloxétine... un nouvel allié contre les lombalgies chroniques ?



LILIANE ISSA
RÉSIDENTE 1
UMF DU CSSS DU SUD DE LANAUDIÈRE

Les lombalgies et le médecin de famille



- × Prévalence à vie des lombalgies ad 60%
- × Selon l'OMS
 - palmarès des 10 maladies causant le plus de morbidité et d'impact fonctionnel
 - 1^{ère} cause d'absentéisme au travail
- × Défi dans nos bureaux :
 - soulager la douleur
 - diminuer l'impact fonctionnel
- × Plusieurs traitements... efficacité ? Effets secondaires ?
- × Depuis 2011, nouvelle option : duloxétine (ISRN)

PICO



- × P : adultes avec un diagnostic de lombalgie chronique
- × I : duloxétine
- × C : placebo
- × O : diminution de la douleur

Issue secondaire : déterminer la place de la duloxétine dans les algorithmes de traitement

- Pour quels patients ?
- À quel moment ?

Recherche bibliographique



Critères d'inclusion



- × Anglais ou français
- × Population adulte
- × Lombalgie chronique
- × Traitement étudié : duloxétine
- × Présence d'un groupe témoin

- × ∅ critère de temps

Essais cliniques randomisés

- 1) *A DOUBLE BLIND, RANDOMIZED TRIAL OF DULOXETINE VERSUS PLACEBO IN THE MANAGEMENT OF CHRONIC LOW BACK PAIN. EUR J NEUROL (2009)*
- 2) *EFFICACY AND SAFETY OF DULOXETINE IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN. SPINE (2010)*
- 3) *DULOXETINE VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN : A 12-WEEK, FIXED-DOSE, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND TRIAL. J PAIN (2010)*

IMMPACT – Lignes directrices



- × « Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials »
- × Regroupement international d'experts en douleur chronique
- × Émettent des lignes directrices annuellement
- × Critères utilisés pour analyser les essais cliniques randomisés

	Skjarevski Eur J Neurol (2009)	Skjarevski Spine (2010)	Skjarveski J Pain (2010)
Intervention	Duloxétine 60 mg vs placebo	Duloxétine 60 ou 120 mg vs placebo	Duloxétine 60 mg vs placebo
Durée	13 sem	13 sem	12 sem
Issue primaire	↓ douleur moyenne hebdomadaire	↓ douleur moyenne quotidienne	↓ douleur moyenne quotidienne
Échelle de mesure	Likert (0-10)	BPI (0-10)	BPI (0-10)

Participants



Critères inclusion principaux

- Durée douleur ≥ 6 mois
- Douleur moyenne $\geq 4/10$
- Douleur lombaire simple (\emptyset radiculopathie)
- Aucun dx de dépression
- \emptyset autre analgésie permise

Caractéristiques (niveau de base)

\emptyset différence significative entre les groupes

À noter :

\emptyset de mesure de base d'échelle de dépression et d'anxiété

	Eur J Neurol 60 mg vs placebo	Spine 60 ou 120 mg vs placebo	J Pain 60 mg vs placebo
Nb de patients	P 117 D 116	P 121 D 115	P 203 D 198
Pertes au suivi	P 35 (30 %) D 36 (31 %)	P 23 (19 %) D 31 (27 %)	P 47 (23 %) D 51 (26 %)
Gestion des pertes au suivi	ITT modifié LOCF	ITT modifié LOCF	ITT modifié LOCF et BOCF
Calcul de la taille de l'échantillon	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 80 % • Pertes au suivi 30 % • Détection différence 1 pt • $\alpha = 0,05$ 	<ul style="list-style-type: none"> • calcul non rapporté 	<ul style="list-style-type: none"> • 90 % • Pertes au suivi 6 % • Détection différence 0,76 pt • $\alpha = 0,05$
Résultats	Ø statist.signif	- 0,82 point	- 0,75 pt

P = placebo D = duloxétine

Essais cliniques randomisés – en bref



- × Bonne validité interne et externe selon les critères IMMPACT
- × 2 ECR sur 3 statistiquement significatifs
Mais... pertinence clinique ?
- × -0,82 et -0,75 point sur une douleur moyenne de 6 au niveau de base = **↓ de 12 %**
- × Selon IMMPACT
 - **↓** 10 – 20 % douleur = effet minimalement important
 - **↓** 30 % = modérément important
 - **↓** \geq 50 % = substantiel

Méta-analyse



*EFFICACY OF DULOXETINE VERSUS
ALTERNATIVE ORAL THERAPIES : AN
INDIRECT COMPARISON OF RANDOMISED
CLINICAL TRIALS IN CHRONIC LOW BACK
PAIN. EUR SPINE J (2013)*

Méta-analyse



- × But : démontrer la non infériorité de la duloxétine face aux traitements conventionnels de la lombalgie
- × Aucun ECR comparant la duloxétine aux traitements usuels
- × Choix d'ECR avec un comparateur commun : placebo

- × 15 études regroupées en 5 catégories
 - 1) Inhibiteurs Cox-2 (2)
 - 2) Antidépresseurs (4)
 - 3) Opioïdes doses régulières (5)
 - 4) Opioïdes doses PRN (3)
 - 5) Glucosamine (1)

Méta-analyse – recherche des études



- × Recherche bibliographique bien expliquée et exhaustive
- × Critères d'inclusion bien détaillés

Mais... très semblable aux ECR sur duloxétine

- Essai clinique randomisé
- Double aveugle, devis en parallèle
- Groupe témoin = placebo
- Traitement po
- Population adulte
- Lombalgie ≥ 3 mois
- Durée 8 à 13 semaines
- Échelle de douleur de 0-10

	Résultat (Diff. moyenne standardisée)	IC (95 %)
Paroxétine	0,03	-0,53 à 0,60
Glucosamine	-0,02	-0,48 à 0,44
Opiïdes réguliers	- 0,49	- 0,68 à - 0,31
Opiïdes PRN	- 0,37	- 0,61 à - 0,14
Inhib. de Cox-2	- 0,29	- 0,55 à - 0,04
Duloxétine	- 0,24	- 0,55 à 0

Différence moyenne standardisée et effet du traitement :

0,2 à 0,5 petit

0,5 à 0,8 moyen

≥ 0,8 : grand

Méta-analyse – En bref



- × Effet de la duloxétine jugé minimal
- × Efficacité inférieure aux opioïdes, comparable aux inhibiteurs de Cox-2
- × Plusieurs traitements non étudiés (relaxants musculaires, anticonvulsivants, AINS...)
- × Comparaison indirecte...
Ne peut remplacer la tenue d'essais cliniques randomisés comparant les différents traitements

Étude pharmaco-économique



*COST-EFFECTIVENESS OF DULOXETINE IN
CHRONIC LOW BACK PAIN : A QUEBEC
SOCIETAL PERSPECTIVE. SPINE (2013)*

Devis de recherche



- × But : évaluer le rapport coût-efficacité de la duloxétine comparativement aux traitements usuels des lombalgies chroniques
- × Adapté d'un modèle de Markov développé pour comparer les traitements pour les douleurs liées à l'arthrose

Prend en compte :

- Efficacité
- Effets secondaires transitoires et permanents
- Coût du traitement et des effets secondaires

Traitements étudiés



- × 2^{ème} ligne de traitement (post-acétaminophène)
- × Éventail des traitements exhaustif, aux doses usuelles
 - Duloxétine
 - Celecoxib
 - Naprosyn
 - Pregabaline
 - Hydromorphone
 - Oxycodone
 - Amitriptyline

Analyse des résultats



× Présenté en terme de ratio de coût par QALY

- QALY = survie ajustée pour la qualité de vie
- Estime la quantité ET la qualité de vie générée par une intervention
- Coût par QALY
Pour une intervention donnée, quel est le coût pour générer une année de vie en parfaite santé ?
- Coût incrémentiel par QALY
Coûts additionnels par rapport à un autre traitement pour générer une année de vie en parfaite santé

Résultats



- × Ratio coût-efficacité modéré : 20 000 à 100 000\$ / QALY
- × Jugé acceptable a/n sociétal : < 50 000 \$ / QALY

3 traitements seulement se démarquent

- × Naprosyn : le moins cher
- × Celecoxib : + 19 881 \$
- × Duloxétine : + 47 437 \$
 - ≥ 65 ans : + 21 567 \$
 - Risque élevé effets secondaires CV ou GI : + 18 726 \$

Analyse de la réponse individuelle



*DULOXETINE USE IN CHRONIC PAINFUL
CONDITIONS – INDIVIDUAL PATIENT DATA
RESPONDER ANALYSIS. EUR J PAIN (2013)*

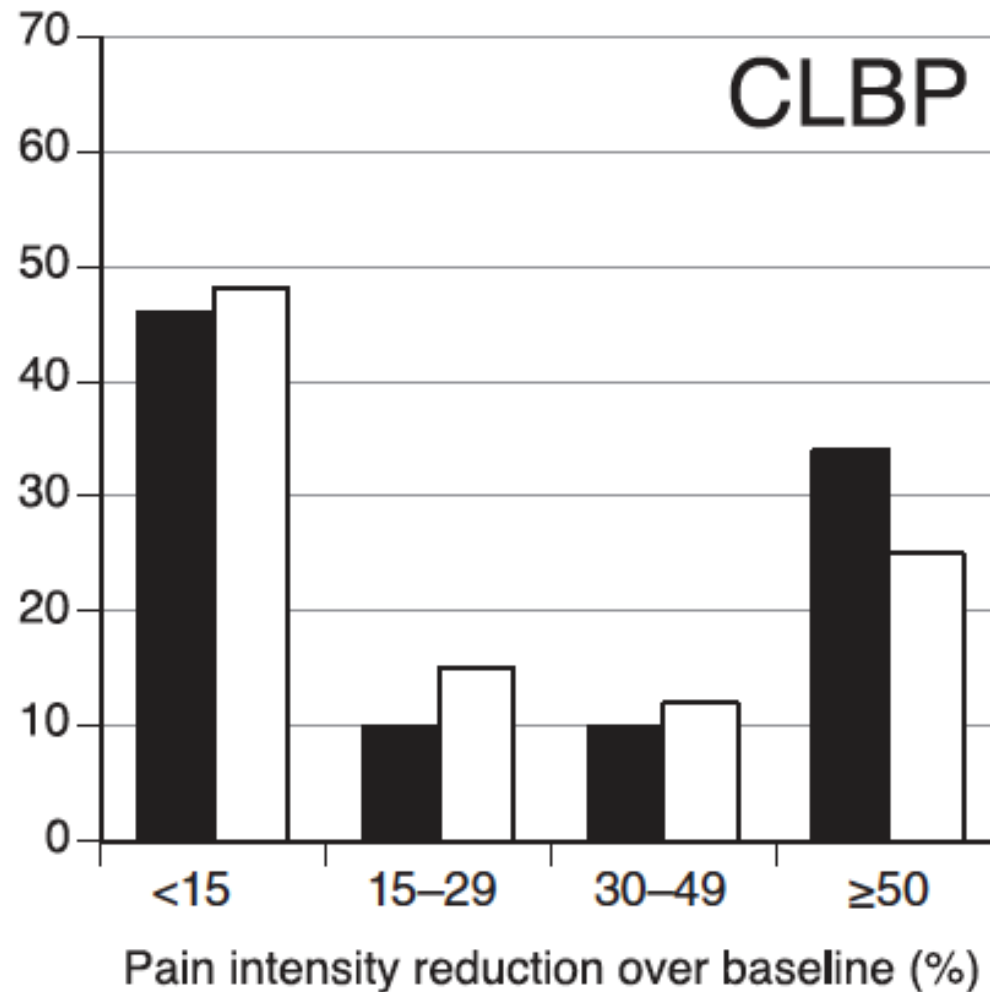
Devis



- × À partir des 3 ECR comparant la duloxétine au placebo (982 patients) → analyse de la réponse au traitement sur une base individuelle
- × Calculs refaits en fonction de seuils de douleur établis dans la littérature
 - $\leq 15\%$
 - 15-29 % (bénéfice minime)
 - 30-49 % (bénéfice modéré)
 - $\geq 50\%$ (bénéfice substantiel)
- × Calculs refaits en mode BOCF



- Répartition bimodale pour le placebo et la duloxétine
- Peu de participants présentent la diminution moyenne



Diminution de la douleur par rapport au niveau de base

D = noir

P = blanc

Résultats - NNT



Nombre de patients à traiter pour une diminution de la douleur en fonction de seuils de douleur

	≥ 15 %	≥ 30 %	≥ 50 %	≥ 70 %
BOCF (IC 95 %)	45 (12-25)	15 (7,7-136)	11 (6,8-30)	27 (12-125)

Conclusion



Alors, la duloxétine... un allié ?



- × Oui... mais pas chez tous les patients !
- × Diminution statistiquement significative de la douleur, mais cliniquement minimale
- × Se compare en terme d'efficacité aux inhibiteurs de Cox-2, mais moins efficace que les opioïdes
- × Option intéressante pour certaines populations bien choisies
 - ≥ 65 ans
 - Risque CV et GI
 - Études à venir pour radiculopathie
 - Sx anxio-dépressifs ?
- × Garder en tête la réponse bimodale

Merci !



DES QUESTIONS ?

Bibliographie



- × Cawston H, Davie A, Paget M-A, Skljarevski V, Happich M. (2013) Efficacy of duloxetine versus alternative oral therapies : an indirect comparison of randomised clinical trials in chronic low back pain. *Eur Spine J* 22 : 1996-2009.
- × Dworkin RH, Turk DC, Farrarc JT, Haythornthwaitd JA, Jensenb MP et al. (2005) Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 113 : 9–19.
- × Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, Baron R, Bellamy N et al. (2010) Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 149 : 177–193.
- × Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS et al. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 9 : 105-121.
- × Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tölle TR. (2014) Duloxetine use in chronic painful conditions – individual patient data responder analysis. *Eur J Pain* : 67-75.
- × Skljarevski V, Desaiiah D, Liu-Siefert H, Zhang Q, Chappell A et al. (2010) Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine* 35 : 578-585.
- × Skljarevski V, Ossanna H, Liu-Siefert H, Zhang Q, Chappell A et al. (2009) A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *Eur J Neurol* 16 : 1041-1048.
- × Skljarevski V, Zhang S, Desaiiah D, Alaka KJ, Palacios S et al. (2010) Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain : a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *J Pain* 11 : 1282-1290.
- × Wielage R, Bansal M, Wilson K, Klein R, Happich, M. (2013) Cost-effectiveness of duloxetine in chronic low back pain : a Quebec societal perspective. *Spine* 38 : 936-946.