

**AVIS DE LA COMMISSION**

16 juin 2004

**ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé, B/28**  
**ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé, B/28 et B/56**  
**ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé, B/28**

**ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible, B/28**  
**ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible, B/28**  
**ZYPREXA VELOTAB 15 mg, comprimé orodispersible, B/28**  
**ZYPREXA VELOTAB 20 mg, comprimé orodispersible, B/28**

**Laboratoires LILLY France**

Olanzapine

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 27 septembre 1996, 4 juin 2002, 24 octobre 2003

Motif de la demande :

Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque" de :

ZYPREXA 5 mg et 10 mg, comprimé enrobé, B/28  
ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé, B/28, B/56  
ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé, B/28

Inscription Collectivités dans l'extension d'indication "prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque" de :

ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé, B/56  
ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible, B/28  
ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible, B/28  
ZYPREXA VELOTAB 15 mg, comprimé orodispersible, B/28  
ZYPREXA VELOTAB 20 mg, comprimé orodispersible, B/28

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

# 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Olanzapine

## 1.2. Originalité

Premier antipsychotique indiqué dans la prévention des récurrences de troubles thymiques des patients présentant un trouble bipolaire.

## 1.3. Indications

L'olanzapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie.

Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours.

L'olanzapine est indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

L'olanzapine est indiquée dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque.

## 1.4. Posologie

Schizophrénie : la dose initiale recommandée de l'olanzapine est de 10 mg.

Episode maniaque : la dose initiale est de 15 mg par jour en une seule prise en monothérapie ou 10 mg par jour en association.

Prévention des récurrences dans le cadre d'un trouble bipolaire : la dose initiale recommandée de l'olanzapine est de 10 mg par jour.

Chez les patients traités par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque, le traitement sera maintenu à la même dose pour la prévention des récurrences. Si un nouvel épisode survient (épisode maniaque, mixte ou dépressif), le traitement par l'olanzapine doit être poursuivi, à la posologie optimale. Selon l'expression clinique de l'épisode, un traitement de la symptomatologie thymique sera associé.

Dans toutes les indications, la posologie journalière de l'olanzapine peut être adaptée entre 5 et 20 mg par jour en fonction de l'état clinique du patient. Une augmentation de posologie n'est conseillée qu'après réévaluation clinique et habituellement envisagée par intervalles de 24 heures minimum. La prise de nourriture n'a pas d'incidence sur l'absorption et l'olanzapine peut être administrée lors ou en dehors des repas. Lors de l'arrêt de l'olanzapine, il convient de diminuer progressivement les doses.

Enfants : l'olanzapine n'a pas été étudiée chez les sujets de moins de 18 ans.

Patients âgés : une dose initiale plus faible (5 mg par jour) n'est pas indiquée de façon usuelle mais doit être envisagée chez les patients âgés de 65 ans et plus lorsque des facteurs cliniques le justifient.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques : une dose initiale plus faible doit être envisagée pour ces patients (5 mg par jour). En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 5 mg et sera augmentée avec précaution.

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, sujet non fumeur) peut justifier une réduction de la dose initiale. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients.

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2003)

N     Système nerveux  
05    Psycholéptiques  
A     Antipsychotiques  
H     Diazépines, oxazépines et thiazépines  
03    Olanzapine

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sels de lithium     - TÉRALITHE, comprimé, suspension buvable  
                          - TÉRALITHE LP, comprimé  
                          - NEUROLITHIUM, solution buvable

Valpromide         - DÉPAMIDE, comprimé

Carbamazépine     - TÉGRÉTOL, comprimé et ses génériques  
                          - TÉGRÉTOL LP, comprimé et ses génériques

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Quatre études comparatives randomisées ont été présentées (HGHL, HGHT, HGFU, HGHQ).

#### 3.1.1 Etude HGHL - olanzapine versus placebo

L'étude HGHL de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine versus placebo dans la prévention des récives chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I<sup>1</sup> selon les critères DSM-IV.

---

<sup>1</sup> Le trouble bipolaire I est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Les sujets ont souvent également présenté un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode maniaque ou mixte et avaient présenté au moins deux épisodes maniaques ou mixtes au cours des 6 années précédentes.

Les 731 patients inclus ont été traités par olanzapine (5 à 20 mg/j) au cours d'une période en ouvert de 6 à 12 semaines.

361 patients, d'âge moyen 41 ans, en rémission de l'épisode thymique au cours de cette période (score YMRS<sup>1</sup> 12 et score HAMD-21<sup>2</sup> 8) ont été ensuite randomisés en deux groupes : placebo (n=136) ou olanzapine (5 à 20 mg/j, n=225), pour une période double-aveugle de 48 semaines.

La posologie initiale d'olanzapine était de 10 mg (2 x 5 mg) par jour ; un ajustement était autorisé par palier de 5 mg. Les posologies moyennes d'olanzapine ont été de 13,2 mg/j avant randomisation et de 12,5 mg/j pendant la période randomisée.

Les médianes du nombre d'épisodes thymiques antérieurs étaient de 10 dans le groupe placebo et de 7 dans le groupe olanzapine pour les épisodes maniaques, de 0 et 1 pour les épisodes mixtes, de 5 et 5 pour les épisodes dépressifs.

33,1% des patients du groupe placebo et 33,8% des patients du groupe olanzapine avaient présenté un épisode mixte, 20,6% et 16,9% des patients avaient présenté des symptômes psychotiques, 44% et 53% des patients étaient des patients dits à cycles rapides.

La médiane de la durée de rémission avait été de 14 jours sous placebo et de 10 jours sous olanzapine.

Lors de la randomisation, les scores YMRS moyens étaient de 4,0 dans le groupe placebo et de 4,3 dans le groupe olanzapine. Les scores HAMD-21 moyens étaient de 3,8 et 3,6.

Le critère principal d'efficacité était le délai de survenue de récurrences symptomatiques maniaques, dépressives ou thymiques (maniaque ou dépressive) définies par :

- une hospitalisation pour un nouvel épisode maniaque ou un score YMRS  $\geq 15$
- une hospitalisation pour un nouvel épisode dépressif ou un score HAMD-21  $\geq 15$

Parmi les critères secondaires, les pourcentages de récurrences maniaques et dépressives ont été évalués à 52 semaines.

66 patients ont terminé la période double aveugle (13 patients sous placebo, 53 patients sous olanzapine).

#### Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Taux de survie (nombre de patients n'ayant pas présenté de récurrence thymique) aux temps t

Traitement	Nombre de patients	Nombre de récurrences	t = 91 j	t = 182 j	t = 273 j	t = 365 j
Placebo	136	109	22,8 (24)	15,4 (14)	13,2 (12)	13,2 (1)
Olanzapine	225	105	55,1 (90)	49,8 (69)	45,8 (55)	44,9 (4)

p < 0,001 (Test de log-rank)

1 YMRS : Young Mania Rating Scale (Young et al. 1978) - Echelle de sévérité de la manie - 11 items, score global de 0 à 60

2 HAMD-21 : Hamilton Rating Scale for Depression (21-item) (Hamilton 1967) - Echelle de sévérité de la dépression - 21 items, score global de 0 à 63

Taux de survie (nombre de patients n'ayant pas présenté de récurrence maniaque, épisode mixte inclus) aux temps t

Traitement	Nombre de patients	Nombre de récurrences	t = 91 j	t = 182 j	t = 273 j	t = 365 j
Placebo	136	56	46,7 (24)	41,2 (14)	38,0 (12)	38,0 (1)
Olanzapine	225	37	85,1 (90)	80,8 (69)	76,9 (55)	76,9 (4)

p < 0,001 (Test de log-rank)

Taux de survie (nombre de patients n'ayant pas présenté de récurrence dépressive, épisode mixte inclus) aux temps t

Traitement	Nombre de patients	Nombre de récurrences	t = 91 j	t = 182 j	T = 273 j	t = 365 j
Placebo	136	65	42,1 (24)	30,3 (14)	28,1 (12)	28,1 (1)
Olanzapine	225	78	62,2 (90)	58,4 (69)	55,5 (55)	54,4 (4)

p < 0,001 (Test de log-rank)

La médiane du délai des récurrences thymiques a été de 22 jours dans le groupe placebo et de 174 jours dans le groupe olanzapine ; l'estimation du taux de récurrences thymiques à 12 mois est de 86,8% sous placebo et de 55,1% sous olanzapine.

Nombre de patients (%) ayant présenté une récurrence à 12 mois

Type de récurrence	Placebo (n=136)	Olanzapine (n=225)	p*
thymique	109 (80,1)	105 (46,7)	< 0,001
maniaque	56 (41,2)	37 (16,4)	< 0,001
maniaque pure <sup>†</sup>	44 (32,4)	27 (12,0)	< 0,001
dépressive	65 (47,8)	78 (34,7)	0,015
dépressive pure <sup>†</sup>	53 (39,0)	68 (30,2)	0,107

\* Test de Fischer

† Récurrences qualifiées de pures, excluant les épisodes mixtes

A 12 mois, les moyennes des variations de scores YMRS ont été de 8,4 dans le groupe placebo et de 2,2 dans le groupe olanzapine ; les moyennes des variations de scores HAMD-21 ont été de 9,7 et 6,0.

Les traitements randomisés ayant été débutés précocement au décours de l'épisode thymique initial, il paraît difficile de distinguer les récurrences des rechutes au cours de l'étude.

Après une analyse en sous groupes des patients ayant été traités au moins 8 semaines pendant la période randomisée par placebo (n=34) ou olanzapine (n=112), les taux de récurrences thymiques ont été de 52,9% dans le groupe placebo et de 25% dans le groupe olanzapine.

123/136 patients (90%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo, 172/225 patients (76%) dans le groupe olanzapine.

Les arrêts pour manque d'efficacité (perception du patient et/ou du médecin) ont été plus fréquents sous placebo (57,4%) que sous olanzapine (28,4%).

Douze patients (8,8%) ont arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe placebo (trouble bipolaire, dépression, manie) et 35 patients (15,6%) dans le groupe olanzapine (aggravation dépression, tests hépatiques anormaux, prise de poids, dysfonction érectile).

Dix patients dans le groupe placebo et 7 patients dans le groupe olanzapine ont rapporté un événement indésirable grave.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe olanzapine : prise de poids (8% versus 1,5%), fatigue (6,2% versus 1,5%), akathisie (3,1% versus 0%). Insomnie (14% versus 2,2%) et trouble bipolaire I (2,9% versus 0%) ont été plus fréquents dans le groupe placebo.

La prise de poids a été en moyenne de 0,89 kg dans le groupe olanzapine ; une perte de poids de 2,03 kg en moyenne a été observée sous placebo.

Des augmentations de l'intervalle QTc (Bazett) supérieure ou égale à 30 ms ont été plus fréquemment observées sous olanzapine (6,1% versus 0,8%).

### Conclusion

L'analyse des courbes de survie a montré que les délais de survenue de récurrences thymiques, maniaques et dépressives observés sous olanzapine ont été supérieurs à ceux observés sous placebo ; les taux de récurrences thymiques à 12 mois de traitement ont été supérieurs dans le groupe placebo.

#### **3.1.2 Etude HGHT - olanzapine versus lithium**

L'étude HGHT de non infériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine versus lithium dans la prévention des récurrences chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM-IV. Il faut noter que cette étude ne comportait pas de bras placebo. Une validation interne des résultats n'a donc pas été possible.

A l'inclusion les patients présentaient un épisode maniaque ou mixte et avaient présenté au moins deux épisodes maniaques ou mixtes au cours des 6 années précédentes.

Les 543 patients inclus ont été traités par l'association olanzapine (5 à 20 mg/j) et lithium (300 à 1800 mg/j) au cours d'une période en ouvert de 6 à 12 semaines.

La posologie initiale d'olanzapine était de 15 mg (3 x 5 mg) par jour ; un ajustement était autorisé par palier de 2,5 mg ou 5 mg. La posologie du lithium initialement de 600 mg était adaptée à la lithiémie (0,6-1,2 mEq/j) par palier de 300 mg.

431 patients, d'âge moyen 42 ans, en rémission au cours de la période en ouvert (score YMRS : 12 et score HAMD-21 8) ont été randomisés en deux groupes : olanzapine (5 à 20 mg/j, n=217) ou lithium (300 mg à 1800 mg/j, n=214) pour une période double-aveugle de 52 semaines.

Le sevrage du traitement non poursuivi était réalisé pendant les 4 premières semaines de traitement de la période randomisée.

Les posologies moyennes d'olanzapine ont été de 13,5 mg/j avant randomisation et de 11,9 mg/j pendant la période randomisée. Les posologies moyennes de lithium ont été de 1003 mg/j avant randomisation et de 1103 mg/j pendant la période randomisée.

Les médianes du nombre d'épisodes thymiques antérieurs étaient de 4 pour les épisodes maniaques, de 0 pour les épisodes mixtes et de 2 pour les épisodes dépressifs dans les deux groupes de traitement.

74% des patients avaient utilisé du lithium; 27% des patients avaient utilisé du divalproate.

6,9% des patients du groupe olanzapine et 5,6% des patients du groupe lithium avaient présenté un épisode mixte ; 27,2% et 24,8% des patients avaient présenté des symptômes psychotiques ; 2,8% et 3,3% étaient des patients dits à cycles rapides.

Les scores YMRS moyens étaient de 3,6 dans le groupe olanzapine et de 3,9 dans le groupe lithium. Les scores HAMD-21 moyens étaient de 1,6 dans les deux groupes.

Le critère principal d'efficacité a été le pourcentage de récurrences symptomatiques maniaques, dépressives ou thymiques à 52 semaines définies par :

- un score YMRS 15
- un score HAMD-21 15

Parmi les critères secondaires, les délais de survenue de récurrences symptomatiques thymiques, maniaques et dépressives ont été évalués.

171 patients ont terminé la période double aveugle (101 patients sous olanzapine, 70 patients sous lithium).

#### Résultats de l'analyse en intention de traiter

Nombre de patients (%) ayant présenté une récurrence à un an :

Type de récurrence	Olanzapine (n=217)	Lithium (n=214)	p*
thymique	65 (30,0)	83 (38,8)	0,055 (-0,178 - 0,001)**
maniaque	31 (14,3)	60 (28,0)	0,001
maniaque pure <sup>†</sup>	30 (13,8)	50 (23,4)	0,013
dépressive	35 (16,1)	33 (15,4)	0,895
dépressive pure <sup>†</sup>	34 (15,7)	23 (10,7)	0,155

<sup>†</sup> Récurrences qualifiées de pures, excluant les épisodes mixtes

\* Test de Fischer

\*\* (IC 95%) -  $\Delta$  équivalence = 0,073

Les résultats ont été similaires en analyse per protocole.

Taux de survie (nombre de patients n'ayant pas présenté de récurrence thymique) aux temps t

Traitement	Nombre de patients	Nombre de récurrences	t = 91 j	t = 182 j	t = 273 j	t = 365 j
Lithium	214	83	86,0 (157)	70,0 (111)	61,0 (84)	50,2 (36)
Olanzapine	217	65	78,8 (145)	72,7 (120)	68,9 (106)	66,0 (51)

L'estimation du taux de récurrences thymiques est de 34% sous olanzapine et de 49,8% sous lithium à t = 365.

L'examen des courbes de survie des récurrences dépressives a montré un risque plus élevé d'épisodes dépressifs dans le groupe olanzapine au cours des 6 premiers mois de traitement. Ce phénomène pourrait être, en partie, attribuable à la survenue de récurrences précoces liées à la période de sevrage du traitement par lithium chez ces patients.

L'examen des courbes de survie des récurrences maniaques a montré un risque moins élevé de survenue de récurrences maniaques sous olanzapine après 4 mois et demi de traitement.

Les traitements randomisés ayant été débutés précocément au décours de l'épisode thymique initial, il paraît difficile de distinguer les récurrences des rechutes au cours de l'étude. Après une analyse en sous groupes des patients ayant été traités au moins 8 semaines pendant la période randomisée par olanzapine (n=173) ou lithium (n=174), les taux de récurrences symptomatiques ont été de 21,4% dans le groupe olanzapine et de 38,5% dans le groupe lithium.

A 52 semaines, les variations moyennes des scores YMRS ont été de 0,9 dans le groupe olanzapine et de 5,6 dans le groupe lithium ; les variations moyennes des scores HAMD-21 ont été de 4,5 et 4,3.

116/217 patients (53%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe olanzapine, 144/214 patients (67%) dans le groupe lithium.

Quarante et un patients (18,9%) ont arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe olanzapine : dépression (6,9%), manie (5,1%), humeur dépressive (2,3%). Cinquante cinq patients (25,7%) ont arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe lithium : manie (12,1%), dépression (5,6%). Les pourcentages d'arrêts pour manque d'efficacité ont été de 14,3% sous olanzapine et de 15,9% sous lithium.

Les événements indésirables suivants ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe olanzapine : dépression (20,7% versus 11,7%), hypersomnie (2,8% versus 0%). Insomnie (22,4% versus 7,8%), manie (20,6% versus 7,8%) et nausée (3,7% versus 0,5%) ont été plus fréquents dans le groupe lithium.

La prise de poids moyenne a été de 1,79 kg dans le groupe olanzapine, tandis que la perte de poids moyenne a été 1,38 kg sous lithium.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été manie (6,9% sous olanzapine versus 15,9% sous lithium) et dépression (5,1% versus 3,7%). Un décès par suicide a été observé sous lithium.

Des valeurs de glycémie non à jeûn supérieure ou égale à 11,1 mmol/l ont été plus fréquemment observées dans le groupe olanzapine : 8 patients sous olanzapine (2 patients avaient un diabète préexistant) versus 2 patients sous lithium.

### Conclusion

L'analyse a montré que le taux de récurrences thymiques chez les patients en rémission d'un épisode maniaque traité par olanzapine n'a pas été inférieur dans le groupe olanzapine à celui observé dans le groupe lithium à 52 semaines de traitement. La survenue de récurrences maniaques a été moins fréquente sous olanzapine que sous lithium.

#### **3.1.3 Étude HGFU - olanzapine/thymorégulateur versus placebo/thymorégulateur**

Une étude de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine associée à un thymorégulateur (Olz-T) versus un thymorégulateur seul (PI-T) dans le traitement de l'épisode maniaque chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM-IV. L'efficacité de ces deux traitements dans la prévention des récurrences a été évaluée au cours d'une phase d'extension.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode maniaque ou mixte et avaient antérieurement présenté au moins deux épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs.



Le traitement thymorégulateur (lithium, divalproate de sodium ou acide valproïque) en cours depuis au moins 2 semaines avant inclusion était maintenu dans les marges thérapeutiques : 0,6-1,2 mEq/ml pour le lithium, 50-125 µg/ml pour le divalproate.

344 patients ont été randomisés en deux groupes de traitement : Olz-T (n=229) et PI-T (n=115) pour une période de 6 semaines.

Cent dix sept patients (34%) étaient traités par lithium, 226 patients (66%) par divalproate.

Le critère principal de cette étude était la variation du score YMRS au cours de l'épisode thymique à 6 semaines : la variation sous Olz-T (-13,11) a été supérieure à celle observée sous PI-T (-9,10). Le pourcentage de répondeurs (diminution d'au moins 50% du score YMRS) a été supérieur dans le groupe Olz-T (67,7%) versus PI-T (44,7%).

Les variations moyennes du score HAMD-21 ont été -4,98 sous Olz-T et de -0,89 sous PI-T.

136 patients, d'âge moyen 41 ans, en rémission syndromique<sup>1</sup> à l'issue de la période aiguë ont été de nouveau randomisés en deux groupes : Olz-T (n=99), PI-T (n=37) pour une période d'extension de 52 semaines.

Les patients recevaient olanzapine 5 à 20 mg en une prise par jour ou placebo, associé au traitement thymorégulateur. La dose initiale était de 10 mg (2 x 5 mg) par jour ; un ajustement était autorisé par paliers de 2,5 mg ou 5 mg.

La posologie moyenne d'olanzapine a été de 10,4 mg/j au cours de l'épisode thymique et de 9,1 mg/j pendant la période d'extension.

38,9% patients du groupe Olz-T et 35,9% des patients du groupe PI-T étaient traités par lithium, avec des posologies moyennes respectives de 1087 mg/j et de 1052 mg/j. Les posologies moyennes respectives de divalproate ont été de 1255 mg/j et de 1247 mg/j.

Les médianes du nombre d'épisodes thymiques antérieurs étaient de 6 dans le groupe Olz-T et de 5,5 dans le groupe PI-T pour les épisodes maniaques, de 2 et 1 pour les épisodes mixtes, de 6 et 3,5 pour les épisodes dépressifs.

16,7% des patients sous Olz-T et 14,1% des patients sous PI-T avaient utilisé du lithium ; 9,7% des patients sous Olz-T et 7,8% des patients sous PI-T avaient utilisé du divalproate.

43,1% des patients du groupe Olz-T et 50% des patients du groupe PI-T avaient présenté un épisode index mixte, 30,6% et 26,6% avaient présenté des symptômes psychotiques, 38,9% et 39,1% des patients étaient des patients dits à cycles rapides.

Les scores YMRS moyens étaient de 4,97 dans le groupe Olz-T et de 4,66 dans le groupe PI-T. Les scores HAMD-21 moyens étaient de 5,77 et 6,75.

21 patients ont terminé la période d'extension (16 patients sous Olz-T, 5 patients sous PI-T).

### Résultats de l'analyse en intention de traiter

---

1 La rémission syndromique était définie par :

- critères DSM-IV épisode maniaque "A" 3, critères "B" 3, pas plus de 2 critères "B" = 3 et
- critères DSM-IV épisode dépressif majeur "A" 3, pas plus de 3 critères "A" = 3

Nombre de patients (%) ayant présenté une récurrence syndromique à un an :

Type de récurrence	Olz-T (n=71)	PI-T (n=64)	p*
thymique	22 (31,0)	23 (35,9)	ns
maniaque	9 (12,7)	12 (18,8)	ns
dépressive	19 (26,8)	17 (26,6)	ns

\* test de Fischer

L'analyse des courbes de survie de récurrences syndromiques et de récurrences symptomatiques (score YMRS 15 et score HAMD-21 15) n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitement.

L'estimation de la médiane du délai de récurrence syndromique a été de 107 jours dans le groupe Olz-T et de 28 jours dans le groupe PI-T.

A 52 semaines, les variations moyennes des scores YMRS ont été de 1,61 dans le groupe Olz-T et 5,31 dans le groupe PI-T. Les variations moyennes des scores HAMD-21 ont été de 4,27 et 5,72.

50/72 patients ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe Olz-T, 55/64 patients dans le groupe PI-T.

Les pourcentages d'arrêt pour manque d'efficacité (perception du patient et/ou du médecin) ont été de 23,6% sous Olz-T et de 34,4% sous PI-T.

Six patients (8,3%) ont arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe Olz-T et 9 patients (14,1%) dans le groupe PI-T.

Dans le groupe Olz-T, ont été plus fréquemment rapportés : somnolence (31,9% versus 9,4%), prise de poids (22,2% versus 6,3%), diminution de la libido (9,7% versus 0%). L'insomnie a été plus fréquente dans le groupe PI-T (21,9% versus 4,2%).

La prise de poids moyenne a été de 2,11 kg dans le groupe Olz-T, tandis que la perte de poids moyenne a été de 1,25 kg sous PI-T.

### Conclusion

L'analyse a montré que les pourcentages de récurrences thymiques à un an n'ont pas différé entre les deux groupes de traitements.

#### **3.1.4 Étude HGHQ - olanzapine versus divalproate**

L'étude HGHQ de non infériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'olanzapine à celle du divalproate dans le traitement de l'épisode maniaque ou mixte chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I selon les critères DSM-IV. Cette étude prévoyait une phase de prolongation de 47 semaines.

Après une analyse intermédiaire, non prévue par le protocole, l'inclusion des patients a été prématurément arrêtée. Le protocole prévoyait initialement la randomisation de 650 patients.

A l'inclusion, les patients présentaient un épisode maniaque ou mixte.

251 patients, d'âge moyen de 41 ans, ont été randomisés en deux groupes : olanzapine (5 à 20 mg/j, n=125) et divalproate (500 à 2500 mg/j, n=126). Les scores YMRS moyens étaient de 27,42 dans le groupe olanzapine et 27,92 dans le groupe divalproate. Les scores HAMD-21 moyens étaient de 14,84 et 13,42.

La posologie initiale d'olanzapine était de 15 mg (3 x 5 mg) par jour ; un ajustement était autorisé par paliers de 5 mg. La posologie de divalproate, initialement de 750 mg par jour était adaptée aux concentrations sériques thérapeutiques (50-125 µg/ml) par paliers de 500 mg. La posologie moyenne d'olanzapine a été de 16,2 mg/j. La posologie moyenne de divalproate a été de 1585 mg/j.

44,8% des patients du groupe olanzapine et 41,3% des patients du groupe divalproate avaient présenté un épisode index mixte, 49,6% et 41,3% des patients avaient présenté des symptômes psychotiques, 60,8% et 54% des patients étaient des sujets dits à cycles rapides.

Les médianes du nombre d'épisodes thymiques antérieurs étaient de 11 et 10 pour les épisodes maniaques ou hypomaniaques, de 1 pour les épisodes mixtes dans les deux groupes et de 8 et 5 pour les épisodes dépressifs. 61,6% des patients sous olanzapine et 64,3% des patients sous divalproate avaient utilisé du lithium ; 60% des patients sous olanzapine et 50,8% sous divalproate avaient utilisé du divalproate.

Le critère principal était la variation du score YMRS au cours de l'épisode thymique à 3 semaines. La variation moyenne YMRS observée sous olanzapine (-13,36) n'a pas été inférieure à celle observée sous divalproate (-10,39). Les pourcentages de répondeurs (diminution d'au moins 50% du score YMRS) n'ont pas été différents entre les deux groupes (54,4% sous olanzapine versus 42,3% sous divalproate).

Les variations moyennes HAMD-21 ont été de -4,92 dans le groupe olanzapine et de -3,46 dans le groupe divalproate.

Les pourcentages de patients répondant aux critères de rémission symptomatique (score YMRS 12 et score HAMD-21 8) à 3 semaines ont été de 31,7% dans le groupe olanzapine et de 24,4% dans le groupe divalproate. A 47 semaines, ces pourcentages ont été de 30,9% dans les deux groupes.

Parmi les critères secondaires, les pourcentages de récurrences symptomatiques maniaques, dépressives ou thymiques (score YMRS 15 et score HAMD-21 15) et les délais de récurrences ont été évalués à 47 semaines chez les patients en rémission à 3 semaines.

167 patients ont été évalués pendant la période d'extension de 44 semaines : 86 patients sous olanzapine, 81 patients sous divalproate.

#### Résultats de l'analyse en intention de traiter

Nombre de patients (%) ayant présenté une récurrence à 47 semaines, chez les patients en rémission à 3 semaines :

Type de récurrence	Olanzapine (n=39)	Divalproate (n=30)	p*
thymique	17 (43,6)	18 (60)	ns
maniaque	13 (33,3)	14 (46,7)	ns
dépressive	12 (30,8)	11 (36,7)	ns

\* test de Fischer

Les courbes de survie de récurrences symptomatiques n'ont pas été différentes entre les deux groupes de traitement.

Les pourcentages de récurrences syndromiques ont été de 29,8% sous olanzapine versus 27,6% sous divalproate.

A 47 semaines, les variations moyennes des scores YMRS ont été de -15,38 dans le groupe olanzapine et de -12,50 dans le groupe divalproate. Les variations moyennes des scores HAMD-21 ont été de -3,78 et -1,59.

106/125 patients (85%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe olanzapine, 106/126 patients (84%) dans le groupe divalproate.

Trente et un patients (24,8%) ont arrêté le traitement pour événement indésirable dans le groupe olanzapine ; 25 patients (19,8%) dans le groupe divaproate. Les pourcentages d'arrêts pour manque d'efficacité ont été de 19,2% sous olanzapine et de 22,2% sous divalproate.

Dans le groupe olanzapine, on été plus fréquemment observés : somnolence (46,4% versus 24,6%), bouche sèche (34,4% versus 7,1%), prise de poids (24,8% versus 11,9%), augmentation de l'appétit (13,6% versus 5,6%), akathisie (9,6% versus 1,6%), tests hépatiques anormaux (4% versus 0%). L'insomnie a été plus fréquente sous divalproate (21,9% versus 4,2%).

La prise de poids a été en moyenne de 3,44 kg dans le groupe olanzapine et de 1,72 kg en moyenne dans le groupe divalproate.

Les événements indésirables graves les plus fréquemment rapportés ont été : dépression (17%), somnolence (6%), agitation (6%) sous olanzapine et dépression (13%), agitation/nervosité (7%), insomnie (5,5%) sous divalproate.

Des augmentations de l'intervalle QTc (Bazett) supérieure ou égale à 30 ms ont été plus fréquemment observées sous olanzapine (30,8% versus 17,8%).

### Conclusion

L'analyse a montré que les taux de récives à 47 semaines ne différaient pas entre les deux groupes de traitement.

### **3.2. Tolérance**

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des études réalisées dans la prévention des récives du trouble bipolaire, somnolence et prise de poids ont été plus fréquemment rapportés sous olanzapine.

### **3.3. Conclusion**

Le traitement par olanzapine a été comparé au traitement par lithium sur une période de douze mois chez des patients présentant un trouble bipolaire de type I, en rémission d'un épisode maniaque ou mixte traité par l'association olanzapine/lithium. Le risque de récive thymique à 12 mois observé sous olanzapine n'a pas été inférieur à celui observé sous lithium.

Il faut noter que la population étudiée dans cette étude présentait peu d'antécédents d'épisodes dépressifs.

Le nombre de récives thymiques étant en moyenne de quatre sur une période de dix ans, des données comparatives sur l'efficacité et la tolérance à plus long terme s'avèrent nécessaires.

L'analyse des données comparatives de l'association olanzapine/thymorégulateur versus thymorégulateur dans la prévention des épisodes thymiques n'a pas montré de différence entre les deux groupes de traitements.

La prise de poids observée après un an de traitement pourrait avoir des conséquences métaboliques à long terme (dyslipidémies, diabète de type II). Les données suggèrent que la survenue de troubles du métabolisme glucidique pourrait être plus fréquente sous olanzapine que sous thymorégulateur.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Les caractéristiques des épisodes thymiques et leur évolution dans le temps permettent de distinguer différentes formes cliniques, rendant cette pathologie très hétérogène. Des troubles co-morbides peuvent aggraver le pronostic de cette maladie.

Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

Ces spécialités sont des traitements à visée préventive des récurrences thymiques survenant au cours des troubles bipolaires de type I, au décours d'un épisode maniaque traité par l'olanzapine.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités après un an de traitement est important. Le rapport efficacité/effets indésirables à long terme reste à déterminer.

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité dans cette indication est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans l'indication "prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque", les spécialités ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport au lithium (niveau V).

Ces spécialités apportent une amélioration du service médical rendu de niveau IV dans le cadre de la prise en charge des patients présentant un trouble bipolaire de type I, au décours d'un épisode maniaque traité par l'olanzapine, en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

Le trouble bipolaire étant caractérisé par la récurrence des troubles, le risque de récurrence justifie la mise en œuvre d'un traitement prophylactique. A l'heure actuelle, il est admis que ce traitement peut être débuté dès le premier épisode maniaque ou mixte.

Le lithium est prescrit en première intention. La carbamazépine et le valpromide constituent des alternatives, notamment chez le sujet à cycles rapides, lithio-résistant ou intolérant au lithium.

L'olanzapine est une alternative chez des patients ayant déjà répondu à ce traitement lors d'un épisode maniaque. Sa prescription tiendra compte de son efficacité prédominante dans la prévention des épisodes maniaques et de ses effets indésirables notamment métaboliques.

En plus du traitement médicamenteux, il est indispensable d'apporter au patient et à son entourage un soutien pédagogique et psychologique.

Le respect de certaines règles hygiéno-diététiques participe à une évolution favorable : il s'agit d'avoir un temps de sommeil régulier, d'éviter des périodes de surmenage, de contrôler la prise d'alcool et de psychostimulants.

La gestion des événements de vie stressants s'appuiera sur le renforcement momentané du soutien psychologique. Certains patients pourront bénéficier de la mise en œuvre de psychothérapies plus structurées.

#### **4.4. Population cible**

La prévalence du trouble bipolaire de type I variant entre 0,4 et 1,6 p. cent dans la population générale, la population cible des spécialités ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB peut être estimée à environ 200 000 à 700 000 patients.

La population cible correspondant aux contre-indications ou intolérances au lithium n'est pas connue.

#### **4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque"

ZYPREXA 5 mg et 10 mg, comprimé enrobé, B/28

ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé, B/28, B/56

ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé, B/28

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication "prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque"

ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé, B/56

ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible, B/28

ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible, B/28

ZYPREXA VELOTAB 15 mg, comprimé orodispersible, B/28

ZYPREXA VELOTAB 20 mg, comprimé orodispersible, B/28

##### **4.5.1 Conditionnement**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 65%**