

AVIS DE LA COMMISSION

18 décembre 2002

ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé
Boîte de 28

ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé
Boîte de 28 et 56

ZYPREXA 10 mg, comprimé enrobé
Boîte de 28 et 56

ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible
Boîte de 28

ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible
Boîte de 28

ZYPREXA VELOTAB 15 mg, comprimé orodispersible
Boîte de 28

ZYPREXA VELOTAB 20 mg, comprimé orodispersible
Boîte de 28

Laboratoires Lilly France

Olanzapine

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : AMM : 27 septembre 1996. Rectificatif : 21 octobre 1997

Extension d'indication : AMM du 4 juin 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication thérapeutique

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

olanzapine

1.2. Originalité

L'olanzapine (ZYPREXA) est un antipsychotique de la classe des thiénobenzodiazépines. Sa structure est proche de la clozapine.

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 indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

L'efficacité de l'olanzapine n'a pas été démontrée dans la prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs (cf. rubrique 5.1).

Rubrique 5.1 : Propriétés pharmacodynamiques

Chez les patients présentant un épisode maniaque ou mixte dans le cadre de troubles bipolaires, l'olanzapine a montré une efficacité supérieure à celle du placebo et du valproate monosodique sur la réduction des symptômes maniaques sur 3 semaines.

L'olanzapine a également montré des résultats d'efficacité comparables à l'halopéridol en terme de proportion de patients en rémission des symptômes maniaques et dépressifs à 6 et 12 semaines.

Il n'y a pas de données issues d'études long terme démontrant l'efficacité de l'olanzapine dans la prévention des épisodes maniaques et dépressifs ultérieurs.

Dans une étude chez des patients traités par le lithium ou le valproate depuis au moins deux semaines, l'introduction de 10 mg d'olanzapine (en association avec le lithium ou le valproate), a entraîné après 6 semaines, une réduction des symptômes maniaques supérieure à celle observée chez les patients traités par le lithium ou le valproate.

1.4. Posologie

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

Episode maniaque : la dose initiale est de 15 mg par jour en une seule prise en monothérapie ou 10 mg par jour en association (cf rubrique 5.1).

Aussi bien dans le traitement de la schizophrénie que des épisodes maniaques, la posologie journalière peut, par la suite, être adaptée en fonction de l'état clinique du patient entre 5 et 20 mg par jour. Une augmentation à des doses plus importantes que la dose

initiale recommandée n'est conseillée qu'après une réévaluation clinique appropriée et ne doit généralement être envisagée qu'à intervalles de 24 heures minimum.

Il convient de diminuer progressivement les doses lors de l'arrêt de l'olanzapine.

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 prise en considération chez les patients âgés de 65 ans et plus lorsque des facteurs cliniques le justifient.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

N : Système nerveux

05 : Psycholeptiques

A : Antipsychotiques

H : Diazépines, oxazépines et thiazépines

03 : olanzapine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

loxapine (LOXAPAC) 25 mg, comprimé (B/30)

loxapine (LOXAPAC) 50 mg, comprimé (B/30)

loxapine (LOXAPAC) 100 mg, comprimé (B/30)

loxapine (LOXAPAC) 25 mg/ml, solution buvable (flacon de 30 ml)

loxapine (LOXAPAC) 50 mg/2 ml, solution injectable IM (B/10)

zuclopenthixol (CLOPIXOL) comprimés enrobés (B/10,B/25), solution buvable (flacon de 20 ml), solution injectable IM d'action semi-prolongée 50 mg/1ml (B/5) et 100 mg/2 ml (B/5)

2.2.2 Evaluation concurrentielle des médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Le premier en nombre de journées de traitement

olanzapine (ZYPREXA) 10 mg, comprimé (B/28)

Le plus économique en coût de traitement

loxapine (LOXAPAC) 50 mg, comprimé (B/30)

Le dernier inscrit

olanzapine (ZYPREXA) 5 mg, comprimé (B/56) (JO du 6 juin 2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments ayant une indication dans le traitement des épisodes maniaques, et/ou des psychoses aiguës : les neuroleptiques, les thymorégulateurs, certains anti-épileptiques.

1 ère intention :

carbamazépine (TEGRETOL) 100 mg/5 ml, suspension buvable (flacon de 150 ml)
carbamazépine (TEGRETOL) 200 mg LP, comprimés sécables (B/30) et ses génériques
carbamazépine (TEGRETOL) 400 mg LP, comprimés sécables (B/30) et ses génériques

gluconate de lithium (NEUROLITHIUM) 2 g/10 ml, solution buvable (B/20)
gluconate de lithium (NEUROLITHIUM) 1 g/5 ml, solution buvable (B/24)

lithium (TERALITHE) 250 mg, comprimés sécables (B/100)
lithium (TERALITHE) LP 400 mg, comprimés sécables (B/60)

2 ème intention :

seulement en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium :

divalproate de sodium (DEPAKOTE) 250 mg, comprimé (B/30)
divalproate de sodium (DEPAKOTE) 500 mg, comprimé (B/60 et B/90)

seulement en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine) :
valpromide (DEPAMIDE) 300 mg, comprimé (B/30)

2.3.1 Evaluation concurrentielle des médicaments à même visée thérapeutique

Le premier en nombre de journées de traitement

valpromide (DEPAMIDE) 300 mg, comprimé (B/30)

Le plus économique en coût de traitement

carbamazépine MERCK LP 200 mg, comprimé (B/30)

Le dernier inscrit

divalproate de sodium (DEPAKOTE) 250 mg, comprimé (B/30) (JO du 29/06/01)
divalproate de sodium (DEPAKOTE) 500 mg, comprimé (B/60 et B/90) (JO du 29/06/01)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etudes comparatives versus médicaments ayant l'indication traitement des épisodes maniaques.

1 ère étude (essai HGHQ) :

- étude randomisée , en double aveugle, 3 semaines, 248 patients inclus, souffrant de troubles bipolaires et présentant un épisode maniaque pur ou mixte (phase aiguë), en cas de contre indication ou d'intolérance au lithium, comparant olanzapine (N=125) et divalproate de sodium (N=123).
- critère de jugement : variation du score de l'échelle d'évaluation de la manie « Young Mania Rating Scale (Y-MRS) ».

	olanzapine	divalproate de sodium	
N	125	123	
Fourchette posologique	5 à 20 mg/j	500 à 2500 mg/j	
Posologie moyenne	17,4 mg/j	1401,2 mg/j	
Hommes (%)	42,4	42,9	NS
Age	40 ans	41,1 ans	NS
Score initial de l'échelle Y-MRS	27,4	27,9	NS
Critère de jugement :			
Variation du score de l'échelle Y-MRS	-13,36 ± 8,78	-10,39 ± 10,45	S
Sorties d'essai :	39 (31,2%)	45 (35,7%)	NS
- pour inefficacité	11 (8,8%)	12 (9,5%)	NS
- effets indésirables	12 (9,6%)	9 (7,1%)	NS
- perdus de vue	16 (12,8%)	24 (18,30%)	NS
Critères secondaires			
Pourcentage de patients répondeurs (diminution du score Y-MRS ≥ 50 %)	54,4%	42,3%	NS
Pourcentage de patients en rémission (score Y-MRS ≤ 12)	47,2%	34,1%	S
Pourcentage de patients ayant fait un virage dépressif (HAMD-21 ≤ 8 à l'inclusion et HAMD-21 ≥ 15 à 3 semaines)	6,7	11,8	NS
Délai d'apparition de la rémission	2 j	5 j	S

Effets indésirables

Effets indésirables	olanzapine	divalproate de sodium	
Somnolence	38,4 %	21,4 %	S
Bouche sèche	33,6 %	6,3 %	S
Augmentation de l'appétit	12 %	2,4 %	S
Prise de poids	12 %	7,9 %	NS
Nausées	10,4 %	28,6 %	S

2 ème étude (essai HGFU) :

- étude randomisée, en double aveugle, 6 semaines (phase aiguë de l'épisode maniaque), 334 patients inclus, souffrant d'un épisode maniaque pur ou mixte et insuffisamment améliorés par un traitement thymorégulateur en monothérapie, comparant olanzapine + thymorégulateur (lithium ou divalproate) et placebo + thymorégulateur (lithium ou divalproate de sodium).

- critère de jugement : variation du score de l'échelle d'évaluation de la manie «Young Mania Rating Scale (Y-MRS) ».

	lithium ou divalproate de sodium + olanzapine	lithium ou divalproate de sodium + placebo	
N	220	114	
% patients sous lithium	33,6	36,5	NS
% patients sous divalproate de sodium	66,8	64,3	NS
Posologie moyenne de l'olanzapine	10,4 mg/j		
Posologie moyenne du lithium (écart-type)	1039 mg (\pm 339,8)	1057 (\pm 272,9)	NS
Posologie moyenne du divalproate de sodium (écart-type)	1291 mg (\pm 533,9)	1289 (\pm 465,1)	NS
Hommes (%)	44,1	55,7	NS
Age	40,7	40,4	NS
Score initial de l'échelle Y-MRS	22,31	22,67	NS
Critère de jugement : Variation de l'échelle Y-MRS	-13,11 \pm 8,53	- 9,10 \pm 9,36	S
Sorties d'essai :			
-pour inefficacité	69 (30,1%)	33 (28,7%)	NS
-effets indésirables	7 (3,1%)	14 (12,2%)	S
- perdus de vue	25 (10,9)	2 (1,7%)	S
	37 (16,1%)	17 (10,7%)	NS
Critères secondaires			
Pourcentage de patients répondeurs (diminution du score Y-MRS \geq 50 %)	67,7	44,7	S
Pourcentage de patients en rémission (score Y-MRS \leq 12)	78,6	65,8	S
Pourcentage de patients ayant fait un virage dépressif (HAMD-21 \leq 8 à l'inclusion et HAMD-21 \geq 15 à 6 semaines)	9,8	27	S
Délai de rémission	14 J	22 J	S

Effets indésirables

Effets indésirables	olanzapine + lithium ou divalproate de sodium	placebo + lithium ou divalproate de sodium	
Somnolence	51,5 %	27 %	S
Bouche sèche	31,9 %	7,8 %	S
Augmentation de l'appétit	23,6 %	7,8 %	S
Prise de poids	26,2 %	7 %	S
Tremblement	23,1 %	13 %	S
Insomnie	7 %	20 %	S
Trouble du langage	6,6 %	0,9 %	S
Hyperkinésie	0,9 %	7 %	S
Réaction paranoïde	2,6 %	7,8 %	S

3.2. Conclusion

1^{ère} étude : après une durée de 3 semaines, olanzapine (ZYPREXA) est plus efficace que le divalproate de sodium dans le traitement de l'épisode maniaque aigu .

2^{ème} étude : après une durée de 6 semaines, chez les patients insuffisamment améliorés par un traitement thymorégulateur en monothérapie, olanzapine associé au thymorégulateur est plus efficace que le placebo dans le traitement de l'épisode maniaque aigu.

Les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents avec l'association olanzapine + thymorégulateur qu'avec le thymorégulateur + placebo, malgré une posologie de 10 mg/jour.

Il aurait été intéressant de pouvoir avoir des données séparées pour chacun des deux thymorégulateurs étudiés.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les épisodes maniaques sévères relèvent, dans la majorité des cas, d'une hospitalisation de 4 à 6 semaines.

olanzapine (ZYPREXA) est indiqué dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

olanzapine (ZYPREXA) n'a pas l'indication pour la prévention des récurrences.

Cette spécialité peut être prescrite en 1^{ère} intention en monothérapie ou 2^{ème} intention en association avec un thymorégulateur.

Le niveau de service médical rendu pour cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Aucune étude clinique comparant olanzapine à une spécialité ayant l'indication du traitement des épisodes maniaques en 1^{ère} intention en France n'est disponible.

En conséquence, compte-tenu des comparateurs utilisés dans les études, la Commission ne peut proposer un niveau d'amélioration du service médical rendu.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les épisodes maniaques sont des troubles le plus souvent récidivants.

Il faut distinguer :

- le traitement de l'épisode aigu, la durée de traitement est variable et peut atteindre plusieurs mois.
- la prévention des récurrences, il s'agit alors d'un traitement prophylactique

Le traitement des épisodes maniaques repose sur deux classes de psychotropes : les thymorégulateurs et les neuroleptiques.

La place des thymorégulateurs est double :

- traitement de l'accès maniaque
- prévention des récurrences : il s'agit d'un traitement prolongé

Les sels de lithium et la carbamazépine ont la double indication.

olanzapine (ZYPREXA) n'a pas l'indication pour la prévention des récurrences.

Certains médicaments sont indiqués dans le traitement de l'accès maniaque (divalproate de sodium en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium ; valpromide en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine) et n'ont pas la prévention des récurrences.

Episodes d'intensité moyenne (ne nécessitant pas d'hospitalisation le plus souvent) :

Les thymorégulateurs sont préférentiellement recommandés en 1^{ère} intention.
Certains anti-épileptiques sont également utilisés.

Les neuroleptiques sont recommandés en 2^{ème} intention du fait de leur moins bonne tolérance.

Episodes d'intensité sévère

Les neuroleptiques sont parfois prescrits en monothérapie, mais le plus souvent associés aux thymorégulateurs.
Certains médicaments anti-épileptiques sont également utilisés.

4.4. Population cible

La prévalence des épisodes maniaques 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'extension d'indication thérapeutique.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescriptions.

4.5.2 Taux de remboursement : 65 %