

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

9 juillet 1997

7 janvier 1998

ZYPREXA 5 mg, comprimés enrobés B/28
ZYPREXA 7,5 mg, comprimés enrobés B/56
ZYPREXA 10 mg, comprimés enrobés B/28-B/56
Lab. LILLY FRANCE

olanzapine

Liste 1

Date de l'AMM: 27 septembre 1996

Caractéristiques de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

I. - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif

Cette spécialité a pour principe actif l'olanzapine.

Originalité

Il s'agit d'un nouveau principe actif ayant une structure proche de celle de la clozapine.

Propriétés pharmacodynamiques

L'olanzapine est un antipsychotique (diazépines et oxazépines) qui a montré un profil pharmacologique large sur un certain nombre de récepteurs.

Il a été démontré dans des études *in vitro* que l'olanzapine avait une plus grande affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT₂ que pour les récepteurs dopaminergiques D₂, et une plus grande activité *in vivo* sur les modèles 5HT₂ par rapport aux modèles D₂.

Pharmacocinétique

L'olanzapine est bien absorbée après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans un délai de 5 à 8 heures.

Chez l'homme, la demi-vie d'élimination moyenne est de 32,3 heures.

La clairance plasmaticque de l'olanzapine est plus faible chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes, chez les femmes que chez les hommes, et chez les non-fumeurs que chez les fumeurs.

Toutefois, l'impact de l'âge, du sexe, du tabagisme sur la clairance et la demi-vie de l'olanzapine est faible par rapport à la variabilité globale interindividuelle.

Le taux de fixation de l'olanzapine sur les protéines plasmatiques est d'environ 93 %.

Indications thérapeutiques

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.

Posologie et mode d'administration

La dose initiale recommandée de l'olanzapine est de 10 mg par jour en une seule prise, avant, pendant ou après les repas. La posologie journalières peut, par la suite, être adaptée en fonction de l'état clinique du patient entre 5 mg et 20 mg par jour. L'augmentation à des doses plus importantes que la dose thérapeutique usuelle de 10 mg/jour, par exemple à des doses égales ou supérieures à 15 mg/jour, n'est recommandée qu'après une réévaluation clinique appropriée.

Enfants: l'olanzapine n'a pas été étudiée chez les sujets de moins de dix-huit 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 soixante-cinq ans et plus lorsque les acteurs cliniques le justifient.

Insuffisants hépatiques et/ou rénaux: une dose initiale plus faible (5 mg par jour) peut être prise en considération pour ces patients.

Sexe féminin/sex masculin : la dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez la femme par rapport à l'homme.

Fumeurs/non fumeurs: la dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les non-fumeurs par rapport aux fumeurs.

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

II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Classement dans la classification ATC

N : Système nerveux
05 : Psycholeptiques
A : Antipsychotiques
H : Dérivés de la dibenzodiazépine et dibenzoxazépine
03 : Olanzapine

Classement dans la nomenclature ACP

N : Système nerveux
C 17 : Troubles psychiques
P1 : Neuroleptiques

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Neuroleptiques indiqués dans le traitement des psychoses schizophréniques.

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Les médicaments de comparaison sont

- l'HALDOL (halopérido) ;
- le RISPERDAL (rispéridone) ;
- le SOLIAN (amisulpride).

Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison au titre de l'article R. 163-8 du code de la sécurité sociale, et notamment

- le premier en nombre de journées de traitement: HALDOL (halopéridol) ;
 - le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux
 - le coût de traitement journalier est variable compte tenu des grandes variations inter et intra-individuelles au cours de la maladie et selon la nature des psychoses ;
 - le dernier produit inscrit
 - RISPERDAL 1 mg et 2 mg (B/60 comprimés pelliculés sécables) des laboratoires JANSSEN-CILAG.
- Sources : déclaration relative aux ventes des spécialités pharmaceutiques (1996), *Journal officiel*.

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques et données comparatives

Efficacité

Quatre études multicentriques contrôlées comparatives par rapport au placebo et à l'halopéridol à différentes posologies et concernant essentiellement des schizophrènes ont été menées.

L'efficacité a été estimée au travers des échelles BPRS, PANSS, SANS, CGI et MADRS.

Les périodes de 6 semaines en double aveugle ont été suivies d'extensions sur un an d'études ouvertes ou en double aveugle.

L'olanzapine à la dose de 10 mg/jour est apparue efficace sur l'ensemble des symptômes positifs et négatifs par rapport au placebo.

Les patients répondeurs (diminution de 40 % du score BPRS) ont été respectivement de 9,5 % dans le groupe placebo, 11,9 % dans le groupe olanzapine, 1 mg et 27,9 % dans le groupe olanzapine 10 mg.

A 6 semaines, l'olanzapine est, dans une étude sur trois, significativement plus efficace que l'halopéridol sur la variation moyenne du score total de la BPRS et du score CGI sévérité. Dans cette étude, sur les taux de répondeurs à 20 % 30 % 40 %-50 %, les résultats apparaissent toujours supérieurs à l'halopéridol à 6 semaines. A 1 an de traitement, les résultats de l'olanzapine ne sont supérieurs que pour les groupes 20 % et 30 % d'amélioration et non pour les groupes 40 % et 50 %.

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

A ces données s'ajoutent celles d'une étude multicentrique, en double aveugle, *versus* rispéridone, comparateur le plus récemment commercialisé dans le traitement des schizophrénies.

Les résultats définitifs de cette étude ont été examinés par la Commission lors de sa séance du 9 juillet 1987 et montrent que l'efficacité de l'olanzapine se distingue significativement de celle de la rispéridone sur le pourcentage de répondeurs à 40 % et 50 % mais non sur le pourcentage de répondeurs à 20 % et à 30 % ni sur l'évolution des scores globaux des échelles BPRS, PANSS et CGI sévérité.

Tolérance

Celle-ci a été évaluée chez 2 500 patients sous olanzapine.

Les effets extra-pyramidaux relevés à l'aide d'échelles spécifiques sont significativement moins nombreux sous olanzapine que sous halopéridol. Les différences notées par rapport à la rispéridone doivent tenir compte des posologies utilisées dans l'étude.

Des élévations transitoires et asymptomatiques des transaminases (ALAT et ASAT) ont été observées occasionnellement, notamment en début de traitement. La prudence s'impose chez les patients présentant une élévation des ALAT et/ou des ASAT, chez les patients présentant des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique prétraitement et chez les patients traités par

des produits potentiellement hépatotoxiques. La survenue d'une élévation des ALAT et/ou des ASAT en cours de traitement doit faire envisager un suivi et éventuellement une réduction posologique.

Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de toxicité hématologique malgré la parenté de structure de l'olanzapine avec la clozapine. Cependant, des données à plus long terme seraient nécessaires pour affirmer une bonne tolérance hématologique.

Stratégie thérapeutique recommandée

La dose usuelle de 10 mg par jour s'administre en une seule prise avec une fourchette de doses possibles entre 5 mg et 20 mg. Lors de la mise en route du traitement neuroleptique, les posologies sont individuelles, fonction de la tolérance et aussi des symptômes à réduire. Dans le traitement d'entretien, la posologie doit être individualisée et définie : seuil au-dessous duquel l'effet antipsychotique n'est plus suffisant, seuil au-delà duquel les effets indésirables deviennent trop importants pour que le traitement obtienne l'adhésion du malade.

Références médicales opposables

Les RMO relatives à la prescription des neuroleptiques ont été fixées par les Conventions médicales de mars 1997 (arrêté du 28 mars 1997 - J.O. du 29 mars 1997).

Thème n° 31 : prescription des neuroleptiques.

Service médical rendu

La schizophrénie est une pathologie sévère, particulièrement invalidante, de fréquence élevée, qui touche principalement une population jeune. Dans cette pathologie, l'efficacité de l'olanzapine a été démontrée.

Les alternatives thérapeutiques médicamenteuses dans la classe des neuroleptiques sont nombreuses.

ZYPREXA partage la place notable des neuroleptiques dans le traitement des psychoses schizophréniques.

Amélioration du service médical rendu

En termes d'efficacité et de tolérance, l'amélioration du service médical rendu est importante (de niveau II) par rapport à l'halopéridol et mineure (de niveau IV) par rapport à la rispéridone car l'amélioration de l'efficacité n'a été observée que pour certains sous-groupes de répondeurs.

Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnement

Au dosage 5 mg, une présentation en B/28 est adaptée.

Pour le dosage 10 mg, les deux présentations (B/28-B/56) sont adaptées.

Pour le dosage 7,5 mg, la B/56 comprimés permet d'assurer le traitement des malades chez lesquels la prise de 2 comprimés (soit 15 mg au total) est nécessaire. Une boîte supplémentaire de 28 comprimés serait adaptée à certains patients pour lesquels une posologie de 7,5 mg est nécessaire.

Taux de remboursement : 65 %.