

AVIS DE LA COMMISSION

26 juin 2002

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 3 ans par arrêté du 31 mai 1999 (JO du 6 juin 1999)

**ZYPREXA 5 mg**  
**Boîtes de 28 comprimés enrobés**

**ZYPREXA 7,5 mg**  
**Boîtes de 56 comprimés enrobés**

**ZYPREXA 10 mg**  
**Boîtes de 28 et 56 comprimés enrobés**

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint de la spécialité :

**ZYPREXA 7,5 mg**  
**28 comprimés enrobés**

**Laboratoires Lilly France**

Olanzapine

Liste I

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

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Olanzapine

### 1.2. Indication(s)

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.

### 1.3. Posologie

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 journalière peut, par la suite, être adaptée en fonction de l'état clinique du patient entre 5 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 réévaluation clinique appropriée.

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.

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

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.

## 2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

### Avis de la Commission du 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)

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 risperidone, 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 1997 et montrent que l'efficacité de l'olanzapine se distingue significativement de celle de la risperidone 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.

L'efficacité de l'olanzapine chez des patients présentant une symptomatologie dépressive associée à une pathologie schizophrénique ou schizoaffective n'a pas été mentionnée dans la mesure où l'étude n'a pas été réalisée avec une échelle de dépression validée chez les schizophrènes, où de plus les résultats ne peuvent être considérés comme significatifs au delà de la 6<sup>ème</sup> semaine et où par conséquent, la Commission ne souhaite pas de dérive promotionnelle concernant cette catégorie de patients.

### ASMR

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.

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.

### Avis de la Commission du 13 septembre 2000

ZYPREXA 7,5 mg, comprimés enrobés (B/28)

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.

## 3. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC

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

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

#### 3.2.1 Médicaments de comparaison

risperidone (RISPERDAL)  
clozapine (LEPONEX)  
loxapine (LOXAPAC)  
amisulpiride (SOLIAN)

#### 3.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement

risperidone (RISPERDAL)

Le plus économique en coût de traitement

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 inscrit

clozapine (LEPONEX) (JO du 30 juin 2001)

### 3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Neuroleptiques indiqués dans la schizophrénie.

## 4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

### 4.1. Efficacité

#### Etudes cliniques menées depuis le précédent avis

Après évaluation de toutes les études fournies dans le dossier, ont été retenues les études comparatives non analysées au cours de la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

1 ère étude :

Les malades inclus avaient une durée moyenne d'évolution de la schizophrénie de 15 ans, de gravité moyenne, avec un âge moyen de 40 ans et un sexe ratio de 2 hommes pour 1 femme.

	olanzapine	risperidone	
N	189	188	
posologie moyenne	12,4 mg	4,8 mg	
critère de jugement : diminution >20 % du score de la PANSS globale à 8 semaines	47,6 %	50,7 %	NS
diminution de 40% du score de la PANSS positive à 8 semaines	16 %	25,4 %	S
effets indésirables			
prise de poids > 7 %	27 %	12 %	S
syndromes extra-pyramidaux	20 %	24 %	NS

2 ème étude :

Les malades inclus avaient une durée moyenne d'évolution de la schizophrénie de 11 ans (groupe placebo : 15 ans), avec une symptomatologie négative prédominante, de gravité moyenne, un âge moyen de 37 ans et un sexe ratio de 2 hommes pour 1 femme.

	placebo	olanzapine		amisulpiride
N	34	70	70	70
posologie moyenne		5 mg	20 mg	150 mg
score initial du score de symptomatologie négative (SANSS) à 6 mois	15,8	16,1	16,1	16,6
critère de jugement : diminution du score de l'échelle SANSS après 6 mois	3,4	- 5,6	- 4	- 4,5
effets indésirables				
prise de poids (% sujets) (Kg)	5,7 ( - 2 )	24,3 ( + 2,5 )	20 ( +2,3 )	8,6 ( +0,21 )
Insomnie ( % )	25,7	18,6	5,7	20
manie	-	-	1,4	10
agitation	5,7	7,1	2,9	14,3

Une diminution du score par rapport au placebo n'est établie que dans le groupe olanzapine 5 mg.

#### **4.2. Sécurité**

La prise de poids est mentionnée dans la section « effets indésirables » (très fréquents).

Ont été rajoutés également dans la section « effets indésirables » du RCP :

##### neurologie

convulsions, akathisie

##### métabolisme, endocrinologie

de très rares cas d'hyperglycémies ou d'exacerbation d'un diabète pré-existant, associés parfois à une acidose ou un coma, avec une issue fatale pour certains cas, ont été notifiés spontanément, hypertriglycéridémie,

##### cardiovasculaire

bradycardie avec ou sans hypotension ou syncope.

##### hépatologie et gastro-entérologie

hépatite, pancréatite

##### circulation sanguine et lymphatique

éosinophilie

##### dermatologie

rash

## **5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT**

### **5.1 Selon le Panel IMS DOREMA (automne 2001) :**

la répartition des prescriptions selon les indications est :

- schizophrénie et troubles délirants : 84,6 %
- troubles de l'humeur: 19,2 % dont épisodes dépressifs (9,3%) et troubles bipolaires (8,6%).

la répartition des co-prescriptions est :

- antidépresseurs : 49,1 %
- tranquillisants : 37,1%
- antipsychotiques conventionnels : 14,8 %
- antiparkinsoniens : 6,2 %
- antipsychotiques atypiques : 3,4 %

la répartition des prescripteurs est :

- neuropsychiatres : 73,5 %
- généralistes : 26,5 %

Renouvellement des prescriptions : 86,7 % (neuropsychiatres + généralistes).  
Selon le Panel IMS DOREMA avec intégration des ventes GERS (du printemps à l'automne 2001), la posologie quotidienne moyenne varie de 10,22 mg à 11,54 mg.

5.2 Selon le Panel Thales ( échantillon de 100 psychiatres avec activité libérale ou mixte)-septembre et octobre 2001 :

olanzapine	diagnostic principal : schizophrénie ou troubles psychotiques (%)	Posologie moyenne (mg)	Prescription en monothérapie (%)	Co-prescriptions (% ordonnances)			
				NL	AD	AX	HYP
septembre 2001 (n=260)	76,5	10,22	25,2	6,8	43,5	33,2	14,8
octobre 2001 (n= 264)	73,5	10,28	22,9	6,4	44,5	30,5	14,3

NL : neuroleptiques

AD : antidépresseurs

AX : anxiolytiques

HYP : hypnotiques

Comme avec les autres antipsychotiques atypiques, il est observé un pourcentage important de co-prescriptions avec d'autres psychotropes, en particulier un taux de prescriptions d'antidépresseurs dans plus de 40 % des ordonnances, en dépit d'une efficacité antidépressive mentionnée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit européen.

## 6- CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 6.1 Réévaluation du service médical rendu

La schizophrénie est une pathologie psychotique sévère, particulièrement invalidante, de fréquence élevée, qui touche principalement une population jeune.

Le taux de suicides dans cette population est 20 à 40 fois plus élevé que dans la population générale.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important.

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

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

### 6.2 Actualisation de l'amélioration du service médical rendu

Aucune donnée fournie ne modifie le niveau de l'amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) par rapport à l'halopéridol.

Olanzapine (ZYPREXA) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la rispéridone.

### **6.3 Place dans la stratégie thérapeutique**

Source : conférence de consensus de l'ANDEM (1994) : stratégies thérapeutiques à long terme dans les psychoses schizophréniques. Fédération française de psychiatrie .

La nécessité d'un traitement prolongé dans la schizophrénie (5 ans ou plus) est reconnu unanimement : traitement continu à faible dose ou traitement intermittent.

Il n'existe pas actuellement de consensus sur la supériorité de l'une des stratégies par rapport à l'autre. La conférence de consensus a donné sa préférence à des cures continues à faibles doses.

La prescription de neuroleptique prolongée dans les états psychotiques doit faire l'objet d'une réévaluation tous les trois à six mois.

Il n'y a pas lieu, dans le traitement d'entretien de la psychose, d'associer deux neuroleptiques, même s'ils sont à polarité distincte, sauf si leur prescription est argumentée et périodiquement réévaluée (références médicales 1997).

### **6.4 Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

#### **6.4.1 Conditionnement**

Pour le dosage à 7,5 mg et conformément aux recommandations de la Commission de la transparence du 7 janvier 1998, un conditionnement supplémentaire de boîtes de 28 comprimés a été inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux (arrêté du 18 janvier 2001-JO. du 26 janvier 2001).

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

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