



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 septembre 2009

**ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée,
Flacon, CIP 34009 574 691 6 0**

**ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée,
Flacon, CIP 34009 574 692 2 1**

**ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée,
Flacon, CIP 34009 574 693 9 9**

Laboratoires LILLY France

Pamoate monohydraté d'olanzapine

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 19 novembre 2008

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Pamoate monohydraté d'olanzapine

1.2. Indication

Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement.

1.3. Posologie

"VOIE INTRAMUSCULAIRE SEULEMENT. NE PAS ADMINISTRER PAR VOIE INTRAVEINEUSE OU SOUS-CUTANEE.

ZYPADHERA doit être administré uniquement par injection intramusculaire profonde dans le muscle fessier (glutéal) par un professionnel de santé entraîné aux techniques d'injection appropriées et dans un lieu où une surveillance post-injection et un accès à des soins médicaux appropriés en cas de surdosage peuvent être assurés.

Après chaque injection, les patients doivent être surveillés dans un établissement de soin par du personnel qualifié approprié pendant au moins 3 heures afin de détecter les signes et symptômes d'un surdosage par olanzapine. Il faut s'assurer que le patient est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signe ou symptôme de surdosage. Si un surdosage est suspecté, une prise en charge et une surveillance médicale étroites doivent être poursuivies jusqu'à ce que l'examen clinique indique que les signes et symptômes du surdosage ont disparu.

Les patients doivent initialement être traités par olanzapine orale avant d'administrer ZYPADHERA pour établir la tolérance et la réponse au traitement."

"Se référer au schéma posologique du Tableau 1 pour connaître la première dose de ZYPADHERA pour tous les patients.

Tableau 1. Schéma recommandé de correspondance des doses entre l'olanzapine orale et ZYPADHERA

Dose orale cible	Dose initiale recommandée	Dose de maintien après 2 mois de traitement
10 mg/jour	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines	150 mg/2 semaines ou 300 mg/4 semaines
15 mg/jour	300 mg/2 semaines	210 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines
20 mg/jour	300 mg/2 semaines	300 mg/2 semaines

Adaptation posologique

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes de rechute au cours du premier et du deuxième mois de traitement. Lors d'un traitement antipsychotique, l'amélioration de l'état clinique du patient peut prendre plusieurs jours à quelques semaines. Les patients doivent être étroitement surveillés durant cette période. Pendant le traitement, la dose peut être ajustée en fonction de l'état clinique du patient. Après ré-évaluation clinique, la dose peut être ajustée dans une fourchette de 150 mg à 300 mg toutes les 2 semaines ou de 300 à 405 mg toutes les 4 semaines (tableau 1).

Supplémentation

Une supplémentation par olanzapine orale n'était pas autorisée lors des essais cliniques en double aveugle. Si une supplémentation par olanzapine orale est cliniquement indiquée, alors la dose totale combinée d'olanzapine des 2 formulations ne doit pas excéder une dose correspondant à une dose maximum de 20 mg/jour d'olanzapine orale.

Substitution par un autre médicament antipsychotique

Il n'y a pas de données collectées de façon systématique pour évaluer spécifiquement la substitution de ZYPADHERA par un autre traitement antipsychotique. La dissolution lente du sel de pamoate d'olanzapine permet une libération lente continue d'olanzapine qui se termine environ 6 à 8 mois après la dernière injection. La surveillance par un clinicien, en particulier pendant les deux premiers mois après l'arrêt de ZYPADHERA est nécessaire lors de la substitution par un autre traitement antipsychotique et est considérée comme médicalement appropriée.

Patients âgés

ZYPADHERA n'a pas été étudié de façon systématique chez les patients âgés (> 65 ans). ZYPADHERA n'est pas recommandé pour le traitement des patients âgés à moins qu'un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n'ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) n'est pas indiquée en routine mais doit être envisagée pour les patients de 65 ans et plus lorsque l'état clinique le nécessite. Il n'est pas recommandé d'initier un traitement par ZYPADHERA chez les sujets de plus de 75 ans.

Insuffisants rénaux et/ou hépatiques

ZYPADHERA ne doit pas être utilisé chez ces patients à moins qu'un traitement bien toléré et efficace par olanzapine orale n'ait été établi. Une dose initiale plus faible (150 mg toutes les 4 semaines) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 150 mg toutes les 4 semaines et ne sera augmentée qu'avec précaution."

1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

"Des précautions d'emploi doivent être prises pour appliquer une technique d'injection appropriée pour éviter une injection accidentelle intravasculaire ou sous-cutanée.

Utilisation chez les patients agités en phase aiguë ou dans un état psychotique sévère

ZYPADHERA ne doit pas être utilisé pour traiter les patients schizophréniques agités en phase aiguë ou dans un état psychotique sévère nécessitant un contrôle immédiat des symptômes.

Syndrome post-injection

Lors des études cliniques conduites avant la commercialisation, des événements présentant des signes et symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine ont été rapportés chez des patients à la suite d'une injection de ZYPADHERA. Ces événements se sont produits dans moins de 0,1% des injections et chez environ 1,4 % des patients. La plupart de ces patients ont développé des symptômes de sédation (allant d'une sédation légère à un coma) et/ou de delirium (incluant confusion, désorientation, agitation, anxiété et autres troubles cognitifs). Les autres symptômes observés incluaient symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, ataxie, agressivité, vertiges, faiblesse, hypertension et convulsion. Dans la plupart des cas, les signes et symptômes liés à cet événement sont apparus dans l'heure qui a suivi l'injection, et dans tous les cas un rétablissement complet a été rapporté dans les 24-72 heures après l'injection. Ces événements se sont produits rarement (< 1/1000 injections) entre 1 à 3 heures après injection et très rarement (< 1 /10 000 injections) plus de 3 heures après injection. Les patients doivent être informés de ce risque potentiel et de la nécessité de rester pendant 3 heures dans un établissement de soin après chaque administration de ZYPADHERA.

Avant l'injection, le professionnel de santé doit s'assurer que le patient ne se rendra pas seul vers sa destination. Après chaque injection, les patients doivent rester sous surveillance pendant au moins 3 heures dans un établissement de soin avec du personnel qualifié approprié afin de détecter les signes et les symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine.

Il faut s'assurer que le patient est bien éveillé, orienté et ne présente pas de signe ou symptôme de surdosage. Si un surdosage est suspecté, une prise en charge et une surveillance médicale étroites doivent être poursuivies jusqu'à ce que l'examen clinique indique que les signes et symptômes du surdosage ont disparu.

Le reste de la journée après l'injection, il faut conseiller au patient d'être attentif à tout signe ou symptôme d'un surdosage secondaire à un effet indésirable post-injection, afin d'avoir la possibilité d'obtenir de l'aide si besoin. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines."

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

N	Système nerveux
N05	Psycholeptiques
N05A	Antipsychotiques
N05AH	Diazépines, oxazépines et thiazépines
N05AH03	Olanzapine

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

HALDOL DECANOAS, solution injectable

SEMAP, comprimé

RISPERDALCONSTA LP, suspension injectable

MODECATE, solution injectable

PIPORTIL L4, solution injectable

TRILIFAN Retard, solution injectable

FLUANXOL LP, solution injectable

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier déposé fait état de deux études comparatives, randomisées, double-aveugle :

- une étude de supériorité évaluant l'efficacité du pamoate d'olanzapine (PO) 210 mg/2s, 300 mg/2s et 405 mg/4s versus placebo dans le traitement de l'épisode psychotique aigu (étude **HGJZ**). Cette étude ne répond pas à l'indication du produit mais a évalué chez des patients schizophrènes la posologie de 210 mg/2s, posologie non étudiée en traitement de maintien
- une étude de non-infériorité évaluant l'efficacité du PO (150 mg/2s ou 300 mg/2s) versus olanzapine orale en traitement de maintien chez des patients stabilisés par olanzapine orale (étude **HGKA**).

Les résultats intermédiaires d'un suivi de tolérance sur 3 ans de patients traités par PO ont été présentés.

3.1.1 Episode psychotique aigu

L'étude **HGJZ** de supériorité, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité et la tolérance du pamoate d'olanzapine à celles du placebo dans le traitement de la psychose aiguë chez des patients présentant une schizophrénie selon les critères DSM-IV ou DSM-IV-TR¹.

A l'inclusion, les patients étaient hospitalisés pour un épisode psychotique aigu et avaient un score total BPRS² ≥ 48.

Le critère principal d'efficacité était la variation par rapport à l'état initial du score total PANSS³ après 8 semaines de traitement.

Parmi les critères secondaires, les pourcentages de répondeurs (diminution ≥ 40% du score total PANSS) ont été évalués.

1 DSM-IV ou DSM-IV-TR : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux.

2 BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale (score de 0 à 108). Echelle à 18 items : 2 à 9 et 15 à 24 de la PANSS. La sévérité de chaque symptôme est cotée de 1 à 7.

3 PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale (score de 30 à 210). Echelle à 30 items : Sous-échelle des symptômes positifs (7 items, score de 7 à 49), Sous-échelle des symptômes négatifs (7 items, score de 7 à 49), Sous-échelle de psychopathologie générale (16 items, score de 16 à 112). La sévérité de chaque symptôme est cotée de 1 (non présent) à 7 (extrêmement sévère).

Un total de 404 patients, d'âge moyen 41 ans, a été randomisé en quatre groupes : placebo/2s (n=98), PO 210 mg/2s (n=106), PO 300 mg/2s (n=100), PO 405 mg/4s (n=100).

Au moins deux épisodes psychotiques aigus dans les 2 ans ont été rapportés chez 71% des patients ; 94% des patients avaient antérieurement reçu au moins un antipsychotique : rispéridone (39%), olanzapine (38%), halopéridol (26%).

Les scores PANSS moyens initiaux ont été de : 101 pour le score total, 25,5 pour les symptômes positifs et 25 pour les symptômes négatifs. Le score moyen initial BPRS¹ a été de 41.

Variations moyennes des scores PANSS à 8 semaines par rapport à l'état initial :

Critère d'évaluation	Placebo n=98	PO 210 mg/2s n=106	PO 405 mg/4s n=100	PO 300 mg/2s n=100
Score total PANSS	-8,5	-22,5*	-22,6*	-26,3*
Symptômes positifs	-1,9	-6,3*	-7,2*	-7,4*
Symptômes négatifs	-2,1	-4,8*	-4,6*	-6,3*
Psychopathologie	-4,4	-11,4*	-10,8*	-12,6*
Répondeurs	11%	18%	20%	25,5%

Analyse en ITT - LOCF ; * p < 0,001 versus placebo

Le nombre de patients ayant arrêté le traitement avant la fin de la période double aveugle a été de 137 patients (34%).

Raisons des arrêts de traitement prématurés :

	Placebo n=98	PO 210 mg/2s n=106	PO 405 mg/4s n=100	PO 300 mg/2s n=100
Arrêt de traitement (%)	42 (43%)	34 (32%)	28 (28%)	33 (33%)
Réponse insuffisante	24	12	10	13
Retrait du consentement	9	15	12	9
Evénement indésirable	5	3	4	6
Autre	4	4	2	5

Les événements indésirables rapportés dans les groupes traités par le pamoate d'olanzapine les plus fréquents ont été : céphalées (14% vs 8% sous placebo) et sédation (8% vs 2%).

3.1.2 Traitement de maintien chez des patients stabilisés par olanzapine orale

L'étude de non-infériorité **HGKA**, randomisée, double-aveugle, a comparé l'efficacité du PO (150 mg ou 300 mg) administré toutes les 2 semaines versus olanzapine orale (10, 15 ou 20 mg/j) dans la prévention des épisodes psychotiques chez des patients ambulatoires présentant une schizophrénie selon les critères DSM-IV ou DSM-IV TR. La supériorité du PO 300 mg/2s, 405 mg/4s et 150 mg/2s versus PO 45 mg/4s sur le délai de survenue d'une exacerbation des symptômes à 24 semaines a aussi été évaluée.

Le critère principal d'évaluation était la survenue d'un épisode psychotique au cours des 24 semaines de traitement (estimation Kaplan Meier). L'exacerbation des symptômes était définie par un des critères suivants :

- une aggravation d'un des items positifs de la BPRS avec un score > 4 et une augmentation ≥ 2 de cet item ;
- une aggravation d'un des items positifs de la BPRS avec un score > 4 et une augmentation ≥ 4 du score de la sous-échelle positive de la BPRS ;
- une hospitalisation pour aggravation des symptômes positifs.

¹ Les items de l'échelle BPRS ont été cotés de 0 à 6 pour l'analyse des scores totaux

Parmi les critères secondaires, les scores de la PANSS et de la BPRS ont été évalués.

A l'inclusion, les patients étaient stabilisés par olanzapine orale (10, 15 ou 20 mg/j) en monothérapie depuis au moins 4 semaines :

- dose fixe d'olanzapine par voie orale ;
- un score ≤ 4 à 4 des items positifs de la BPRS¹ (désorganisation conceptuelle, méfiance, comportement hallucinatoire, pensée inhabituelle);
- un score CGI-I de 1, 2, 3 ou 4.

Un total de 1065 patients, d'âge moyen 39 ans, a été randomisé en cinq groupes pour une période double-aveugle de 24 semaines : PO 300 mg/2s (n=141), PO 405mg/4s (n=318), PO 150 mg/2s (n=140) versus PO 45 mg/4s (n=144) ou olanzapine orale 10, 15 ou 20 mg/j (n=322). Plus de 60% des patients avaient été précédemment traités par un antipsychotique ; 31% des patients n'avaient eu aucune exacerbation dans les 24 mois précédents leur inclusion dans l'étude, 53% des patients 1 à 2 exacerbations, 16% des patients au moins 3 exacerbations.

Le nombre de patients ayant terminé la période double-aveugle a été de 753 (71%). La posologie moyenne d'olanzapine orale a été de 14 mg/j (743 patients).

Résultats de l'analyse en intention de traiter :

Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'exacerbations des symptômes à 24 semaines a été de 90% dans le groupe PO (150 mg ou 300 mg/2s) et de 93% dans le groupe olanzapine orale ($0,03 \pm 0,024$, IC 95% : -0,02 - 0,08, Δ non inf. 0,20). Dans le groupe PO 405 mg/4s, ce pourcentage a été de 90%.

Les délais de survenue d'une exacerbation des symptômes à 24 semaines chez les patients traités par PO 300mg/2s, 405mg/4s et 150 mg/2s ont été supérieurs au délai observé chez les patients traités par PO 45 mg/4s.

Chez les patients stabilisés par olanzapine 15 à 20 mg/jour, le risque relatif d'exacerbation des symptômes a été 2,5 fois plus élevé dans le groupe PO 150 mg/2s que dans le groupe olanzapine orale.

Les scores initiaux moyens de la PANSS ont été compris entre 54 et 57, entre 11 et 12 pour les symptômes positifs, entre 16 et 17 pour les symptômes négatifs. Le score moyen initial de la BPRS a varié entre 11,5 et 13.

Variations moyennes des scores PANSS et BPRS à 24 semaines (LOCF) :

Traitement Critère d'évaluation	Olanzapine orale n=322	PO 150 mg/2s n=140	PO 300 mg/2s n=140	PO 405 mg/4s n=316	PO 45 mg/4s n=144
Score total PANSS	- 2,52	2,66	-2,19	-0,09	7,25
Symptômes positifs	- 0,16	1,29	0,16	0,56	3,03
Symptômes négatifs	- 1,09	-0,06	-0,95	-0,69	0,51
BPRS	-1,10	2,29	-0,97	0,34	4,65

Les variations de scores des échelles de qualité de vie n'ont pas différencié les groupes de traitement.

Une prise concomitante de benzodiazépine au cours de l'étude a été rapportée chez 33% des patients. Un anticholinergique a été utilisé chez 4,3%, 9,2%, 10,4% et 8,3% des patients respectivement dans les groupes PO 150 mg/2s, PO 300 mg/2s, PO 405 mg/4s et PO 45 mg/4s et chez 8,7% des patients dans le groupe olanzapine orale.

1 BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale (score de 0 à 108). Echelle à 18 items : 2 à 9 et 15 à 24 de la PANSS. La sévérité de chaque symptôme est cotée de 1 à 7 (0 à 6 pour l'analyse des scores)

Un total de 312 patients (29%) a arrêté le traitement avant la fin de la période double aveugle :

	PO 45 mg/4s n=144	PO 150 mg/2s n=140	PO 300 mg/2s n=141	PO 405 mg/4s n=318	Olanzapine vo n=322
Réponse insuffisante	68 (47%)	50 (36%)	34 (24%)	96 (30%)	64 (20%)
Retrait du consentement	2	4	2	2	4
Evénement indésirable	10	9	12	27	20
Autre	6	7	4	10	8
Phase de re-stabilisation*	8	8	9	18	9
	42 (30%)	22 (16%)	7 (5%)	39 (12%)	23 (7%)

* 133 patients ayant arrêté le traitement pour exacerbation des symptômes ont été inclus dans une phase ouverte de "re-stabilisation" et traités par olanzapine orale

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 51% des patients ; un événement grave a été rapporté chez 5,4% des patients.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5%) ont été : insomnie 15,3%, 7,9%, 6,4%, 7,2% et 4% respectivement dans les groupes PO 45mg/4s, PO 150 mg/2s, PO 300 mg/2s, PO 405 mg/4s et olanzapine orale, augmentation du poids (4,2%, 8,6%, 10,6%, 5%, 7,5%), anxiété (4,9%, 3,6%, 5%, 5,3, 2,8%), nasopharyngite (2,1%, 5,7%, 5%, 3,5%, 4,3%), somnolence (4,9%, 5,7%, 3,5%, 3,1%, 2,8%), céphalées (0,7%, 5%, 2,1%, 2,8%, 4,3%).

Une augmentation du poids, relevé à titre systématique, cliniquement pertinente ($\geq 7\%$) a été observée chez 15 à 21% des patients.

3.1.3 Etude de suivi long terme (22 mois)

Au 30 juin 2006, l'étude **HGKB** avait inclus 880 patients ayant complété l'une des 3 études du développement du pamoate d'olanzapine (HGJZ, HGKA ou l'étude de cinétique LOBS). Une dose initiale de 210 mg de PO a été administrée au patient lors des deux premières semaines puis des doses flexibles comprises entre 45 et 405 mg toutes les 2, 3 ou 4 semaines. Un traitement supplémentaire par olanzapine voie orale a été prescrit chez 179 patients (20,3%).

Parmi les traitements concomitants, les benzodiazépines ont été utilisées chez 31.6% des patients, les anticholinergiques chez 8,6% des patients.

L'exposition a été de 586 patient-années. Le suivi a été arrêté prématurément chez 23,4% des patients (décision du patient 10,3%, perdu de vue 4%, événement indésirable 3,9%). Un événement indésirable grave a été rapporté chez 74 des patients (8,4%). Un surdosage a été rapporté chez 3 de ces patients. L'événement grave le plus fréquent a été le trouble psychotique ou la schizophrénie (3,2%).

Le pourcentage d'arrêt du traitement pour événement indésirable a été de 4%. Les événements les plus fréquents ont été : augmentation du poids (0.7%) et trouble psychotique (0.5%).

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 446 patients (50,7%). Les plus fréquents ont été : augmentation de poids (7.8%), insomnie (6.5%), anxiété (5.9%), somnolence (5.7%) et céphalée (3.9%).

Une douleur au site d'injection est survenue chez 1,3% des patients. Dix événements (chez 9 patients) ont été décrits comme possiblement liés à l'injection intravasculaire accidentelle du produit.

Un taux de prolactine élevé a été observé chez 25,7% des patients analysés (n=136). L'augmentation du taux sérique moyen a été de 4.63 $\mu\text{g/L}$ (n=178). Des augmentations moyennes de la glycémie à jeun (0,20 mmol/l), du cholestérol total (0,09 mmol/l), du LDL cholestérol (0,06 mmol/l) et des triglycérides (0,03 mmol/l) ont été rapportées.

Une augmentation du poids, relevé à titre systématique, cliniquement pertinente ($\geq 7\%$) a été observée chez 16.4% des patients (une diminution chez 8,6% des patients).

3.2. Données de pharmacovigilance

Un total de 1 778 exposés au pamoate d'olanzapine au cours du développement du produit a été analysé. Parmi ces patients, 445 ont reçu au moins un an de traitement par ZYPADHERA.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : insomnie (10,8%), augmentation du poids (8,4%), anxiété (7,8%), céphalées (7,3%), somnolence (6,7%) et douleur au site d'injection (5,5%).

Au 30 mai 2008, plus de 40 000 injections de pamoate d'olanzapine ont été administrées à 2 054 patients au cours des études cliniques. Des symptômes compatibles avec un surdosage en olanzapine ont été rapportés chez 28 patients au décours de 29 injections, soit environ 0,07% des injections et 1,4% des patients. Le début des signes et symptômes a été observé entre 5 minutes et 5 heures après l'injection (< 1/10 000 cas après 3 heures). Ces syndromes ont conduit dans 79% des cas à l'hospitalisation ou à l'admission aux urgences, pour une durée de 24 à 72 heures dans 41% des cas. Ils ont été résolus dans les 72 heures post-injection.

Le Plan de Gestion des Risques européen inclut :

- une étude observationnelle prospective, l'étude B034, dont l'objectif sera de déterminer en conditions réelles d'utilisation l'incidence et la présentation clinique de tous les événements indésirables survenant dans les 24 heures suivant l'injection et leur évolution, de les classifier et d'en déterminer les facteurs de risques potentiels,
- une étude sur le risque métabolique (étude F1D-MC-S014 - étude de sensibilité à l'insuline de patients schizophrènes traités par olanzapine ou rispéridone).

3.3. Conclusion

L'étude HGKA a évalué ZYPADHERA dans la prévention des épisodes psychotiques chez des patients stabilisés par olanzapine orale. Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'exacerbation des symptômes à 24 semaines de traitement observé dans le groupe PO 150 mg/2s ou 300 mg/2s a été non-inférieur à celui observé dans le groupe olanzapine orale 10 à 20 mg/j. Les délais de survenue d'une exacerbation des symptômes observés sous PO 150 mg/2s, 300 mg/2s et 405 mg/4s ont été supérieurs à ceux observés sous PO 45 mg/4s. Le pourcentage d'arrêts de traitement pour exacerbation des symptômes a été plus important dans le groupe PO 150 mg/2s que dans le groupe olanzapine orale (16% vs 7%).

L'efficacité de ZYPADHERA à la posologie de 210 mg/2s n'a pas été évaluée.

L'étude HGJZ a comparé le pamoate d'olanzapine (210 mg/2s, 300 mg/2s, 405 mg/4s) au placebo chez des patients présentant un épisode psychotique aigu. Les variations moyennes des scores PANSS observées à 8 semaines sous pamoate d'olanzapine ont varié de -22,5 à -26,3 versus -8,5 sous placebo. Le pourcentage d'arrêts prématurés de traitement a été de 31% chez les patients traités par PO versus 43% dans le groupe placebo.

Compte tenu du risque de syndrome post-injection et de la surveillance que ce risque impose, l'usage de ZYPADHERA a été restreint au cadre hospitalier. Un plan de minimisation des risques est en cours d'élaboration et prévoit notamment un programme de formation des professionnels de santé sur les conditions à assurer lors de la prescription du produit.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités.

L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients présentant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

ZYPADHERA est un traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes stabilisés par olanzapine orale

Compte tenu du risque de syndrome post-injection, le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est modeste.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de la fréquence et de la gravité de la schizophrénie, son fardeau en termes de santé publique est important.

L'amélioration de la prise en charge de la schizophrénie constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (priorité du GTNDO¹).

Au vu des données disponibles (étude de non infériorité versus olanzapine par voie orale) il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbidité pour la spécialité ZYPADHERA. Son administration (voie intra-musculaire) nécessite une surveillance médicale supplémentaire par rapport aux autres antipsychotiques injectables à libération prolongée, ce qui pourrait représenter un impact négatif sur l'organisation du système de soin.

Les données disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité ZYPADHERA pourra répondre à un besoin d'amélioration de prise en charge des patients schizophrènes adultes non observants, stabilisés par olanzapine orale.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ZYPADHERA.

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par ZYPADHERA dans cette indication est donc modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Zypadhera[®] n'apporte pas d'amélioration du service rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients schizophrènes. Cette forme à libération prolongée représente une alternative thérapeutique à un traitement de maintien par olanzapine orale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{2,3,4,5,6}

Les neuroleptiques ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des schizophrénies, en particulier sur la symptomatologie positive.

1 Groupe Technique National de Définition des Objectifs (DGS-2003)

2 National Institute for Clinical Excellence. 2002. Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia. Technological Appraisal Guidance N° 43, London, www.nice.org.uk.

3 Schizophrénies débutantes : diagnostic et modalités thérapeutiques - Conférence de consensus ANAES, 23-24 janvier 2003.

4 American Psychiatric Association. 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd ed. Am J Psychiatry 161(Suppl 2):1-114.

5 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Long-term treatment of schizophrenia. The World Journal of Biological Psychiatry, 2006;7(1):5-40.

6 Dollfus S. Les antipsychotiques lors d'un premier épisode psychotique. Annales Médico-Psychologiques 167 (2009) 86-92.

Deux tiers à trois quarts des patients souffriront des effets secondaires de ces traitements au cours de leur vie (effets psychiques, effets neurologiques, effets végétatifs, effets endocriniens).

Les antipsychotiques de seconde génération ne sont certes pas dénués d'effets indésirables mais ils peuvent être préconisés en première intention dans le traitement des schizophrénies débutantes principalement en raison du risque moindre d'effets indésirables extra-pyramidaux aigus aux posologies retenues par l'AMM. Les antipsychotiques de première génération restent indiqués chez des patients stabilisés n'ayant pas d'effets indésirables majeurs.

Quel que soit l'antipsychotique utilisé, la posologie doit être adaptée pour limiter la survenue d'effets indésirables (neurologiques, cardio-vasculaires, métaboliques, endocriniens).

La monothérapie antipsychotique doit être privilégiée. La prescription d'une forme d'action prolongée peut être envisagée dans un contexte d'alliance thérapeutique chez un patient stabilisé.

Un abord multidimensionnel des patients souffrant de schizophrénie est nécessaire. Les traitements médicamenteux seront associés à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

4.4. Population cible

Selon le Groupe Technique National de Définition des Objectifs de la DGS (rapport du 10/03/03), entre 300 000 et 500 000 personnes adultes souffrent de psychose délirante chronique en France, 200 000 à 250 000 souffrent de schizophrénie.

La population des patients stabilisés par olanzapine orale et qui pourraient bénéficier de cette forme à libération prolongée ne peut être précisée.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

Compte tenu du risque de syndrome post-injection décrit dans le RCP, l'administration de ZYPADHERA doit être réservée aux services d'hospitalisation spécialisés en psychiatrie, ce qui exclut les centres médico-psychologiques et les centres d'accueil thérapeutique à temps partiel.

La Commission de la Transparence souhaite disposer des résultats d'une étude de suivi des patients schizophrènes traités en France par ZYPADHERA. Les objectifs de cette étude sont de documenter, en situation réelle de traitement :

- les caractéristiques des patients traités : sexe, âge, catégorie socio-professionnelle, histoire de la maladie,
- les caractéristiques des prescripteurs, l'utilisation des soins et services de santé (lieu d'administration et mode de suivi et de surveillance médicale),
- les modalités de prescription et d'utilisation de ZYPADHERA : posologie, durée du traitement, les arrêts prématurés avec les motifs et les traitements associés,
- la description des syndromes post-injection, de leur fréquence et de leur prise en charge.

Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de Transparence, une étude spécifique devra être réalisée.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant.

Conditionnement :

Le conditionnement des dosages présentés (un flacon de poudre et un flacon de solvant par boîte) est adapté aux posologies de 210 mg/2s, 300 mg/2s, 300 mg/4s et 405 mg/4s.

Cependant, les situations où les posologies 150 mg/2s ou 150 mg/4s sont préconisées par l'AMM justifieraient la mise à disposition d'un dosage 150 mg.