



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} mars 2006

ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible
plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 28 comprimés : 354 542-1
ZYPREXA VELOTAB 10 mg, comprimé orodispersible
plaquette(s) thermoformée(s) aluminium de 28 comprimés : 354 543-8

Laboratoires LILLY France

Olanzapine

Liste I

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 3 février 2000, 8 octobre 2003, 13 juillet 2004, 4 novembre 2004, 9 février 2005, 31 août 2005.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale dans les indications "traitement de la schizophrénie" et "prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque".

Un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication "traitement des épisodes maniaques modérés à sévères" a été adopté le 18 décembre 2002.

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. 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.

1.2. Posologie

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

Épisode 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

Les spécialités ZYPREXA VELOTAB 5 mg et 10 mg, comprimés orodispersibles sont des compléments de gamme des spécialités ZYPREXA 5 mg et 10 mg, comprimés enrobés.

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Trois études ont été déposées par la firme :

L'étude prospective VELOBS est une étude observationnelle des prescriptions hospitalières de ZYPREXA VELOTAB de 6 semaines chez des patients présentant un épisode psychotique aigu. Cent cinquante psychiatres ont participé à cette étude. 515 patients, d'âge moyen 35 ans, ont été inclus. 70% avaient un diagnostic de schizophrénie. 343 patients ont été suivis jusqu'à la 6^{ème} semaine. 27,5% des patients avaient reçu un antipsychotique (cyamémazine 37%, rispéridone 20%, loxapine 20%, halopéridol 16%) pour l'épisode actuel avant l'instauration du traitement par olanzapine. Le score total moyen PANSS¹ était de 107 à l'inclusion.

47% des patients ont reçu ZYPREXA VELOTAB en monothérapie ; 21% ont reçu un antipsychotique associé (cyamémazine dans 46% des cas) ; 32% des patients ont reçu un autre psychotrope associé (une benzodiazépine dans 45% des cas).

ZYPREXA VELOTAB a été arrêté avant la 6^{ème} semaine de traitement chez 306 patients : relais par un autre traitement du fait de la sortie de l'hôpital 76,8%, refus du traitement 6,9%, décision du psychiatre 6,5%, inefficacité 5,6%, effets indésirables 2,9%.

Parmi les 277 patients ayant changé d'antipsychotique, 223 patients (80,5%) ont reçu ZYPREXA (comprimé enrobé) en relais de la forme orodispersible.

Les prescriptions de ZYPREXA sur un an ont fait l'objet d'une étude rétrospective, réalisée chez 923 patients inclus entre janvier et mai 2005.

Les données des 798 patients ayant eu au moins deux ordonnances durant la période de suivi rétrospectif ont été analysées :

- la posologie a été augmentée chez 152 patients,
- la posologie a été diminuée chez 127 patients,
- la posologie est restée inchangée chez 519 patients.

Les posologies de la dernière ordonnance les plus fréquentes se répartissent de la manière suivante : 5 mg/j (36%), 7,5 mg/j (17%), 10 mg/j (26%), 15 mg/j (11%), 20 mg/j (8%).

Un suivi des prescriptions sur deux ans a été réalisé auprès de 14 694 patients ambulatoires nouvellement traités par ZYPREXA entre janvier et septembre 2003. Les données des 6 967 patients ayant consulté dans les 6 derniers mois ont été analysées.

A deux ans de l'instauration du traitement :

- 60% des patients étaient toujours traités par ZYPREXA,
- 14% des patients avaient changé de traitement,
- 26% n'avaient plus de traitement en cours.

1 PANSS : Positive And Negative Syndrome Scale (score de 30 à 210). Trois sous-échelles : sous-échelle des symptômes positifs (7 items), sous-échelle des symptômes négatifs (7 items), sous-échelle de psychopathologie générale (16 items). La sévérité de chaque symptôme est cotée de 1 à 7.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le Service Médical Rendu par ces spécialités orodispersibles est important. L'absence d'un dosage unitaire à 7,5 mg rend impossible l'adaptation posologique journalière par paliers de 2,5 mg réalisable avec les comprimés enrobés 5 mg, 7,5 mg et 10 mg. La mise à disposition des seuls dosages orodispersibles 5 mg et 10 mg n'est donc pas adaptée à toutes les conditions de prescription de l'olanzapine.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités ZYPREXA VELOTAB, comprimés orodispersibles sont des compléments de gamme et n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités ZYPREXA, comprimés enrobés dans la prise en charge ambulatoire des patients traités par olanzapine.

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications "traitement de la schizophrénie" et "prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque".

La Commission déplore l'absence du dosage à 7,5 mg qui permettrait l'adaptation posologique et/ou la continuité d'un traitement par ZYPREXA VELOTAB chez les patients nécessitant des posologies journalières de 7,5 mg, 12,5 mg ou 17,5 mg, notamment lors d'une prise en charge ambulatoire à long terme.

4.3.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.3.2 Taux de remboursement : 65%