

## SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**ZYPADHERA** (olanzapine), antipsychotique à libération prolongée par voie IM**Pas d'avantage clinique démontré dans la prise en charge des patients schizophrènes stabilisés par olanzapine orale**

## L'essentiel

- ▶ ZYPADHERA (pamoate d'olanzapine) par voie intra-musculaire est indiqué en traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement.
- ▶ Il est administré par voie intra-musculaire toutes les 2 semaines, voire toutes les 4 semaines.
- ▶ Les données cliniques ne permettent pas de considérer que ce produit apporte un avantage clinique dans la prise en charge des patients schizophrènes. Cette forme à libération prolongée représente une alternative à un traitement de maintien par olanzapine orale.

## Stratégie thérapeutique

- Les neuroleptiques ont fait la preuve de leur efficacité dans le traitement des schizophrénies, en particulier sur la symptomatologie positive. Deux-tiers à trois-quarts des patients présentent des effets indésirables (psychiques, neurologiques, végétatifs et endocriniens) de ces traitements.  
Les antipsychotiques de première génération sont indiqués chez des patients stabilisés n'ayant pas d'effets indésirables majeurs.  
Les antipsychotiques de seconde génération peuvent être préconisés en première intention dans le traitement des schizophrénies débutantes, principalement en raison du moindre risque d'effets indésirables extra-pyramidaux aigus.  
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.

## Données cliniques

- L'efficacité du pamoate d'olanzapine (150 mg/2 semaines, 300 mg/2 semaines ou 405 mg/4 semaines) *versus* olanzapine orale (10 à 20 mg/j) a été évaluée chez des patients stabilisés par olanzapine orale sur la prévention des épisodes psychotiques. Le pourcentage de patients sans exacerbation des symptômes psychotiques à 24 semaines de traitement dans le groupe pamoate d'olanzapine (150 mg/2 sem. ou 300 mg/2 sem.) a été non-inférieur à celui du groupe olanzapine orale 10 à 20 mg/j (90 % *versus* 93 %).  
Les arrêts de traitement pour exacerbation des symptômes ont été plus fréquents dans le groupe pamoate d'olanzapine 150 mg/2 semaines que dans le groupe olanzapine orale (16 % *vs* 7 %).  
L'efficacité de ZYPADHERA à la posologie de 210 mg/2 semaines n'a pas été évaluée.
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études ont été : insomnie (10,8 %), anxiété (7,8 %), céphalées (7,3 %), somnolence (6,7 %) et douleur au site d'injection (5,5 %). Une augmentation du poids  $\geq 7$  % a été observée chez 15 à 21 % des patients.
- Au 30 mai 2008, plus de 40 000 injections de pamoate d'olanzapine avaient 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. Ces manifestations décrites comme un syndrome post-injection associent de façon variable : sédation (pouvant aller jusqu'au coma), confusion, agitation, symptômes extrapyramidaux, hypertension artérielle et convulsions. Ce syndrome débute entre 5 minutes et 5 heures après l'injection (< 1/10 000 cas après 3 heures). Il a conduit à l'hospitalisation (dans les trois-quarts des cas) et/ou à une admission aux urgences (dans 41% des cas) pour s'amender dans les 72 heures suivant l'injection.

## Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie.
- 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. Son administration 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.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ZYPADHERA est modéré.
- ZYPADHERA n'apporte pas d'amélioration du service rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients schizo-phrènes. Cette forme à libération prolongée représente une alternative à un traitement de maintien par olanzapine orale.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

---

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

