

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

Pamoate monohydraté d'olanzapine

**ZYPADHERA 210 mg, poudre et solvant pour suspension injectable
à libération prolongée**

B/1 flacon (CIP : 3400957469160)

**ZYPADHERA 300 mg, poudre et solvant pour suspension injectable
à libération prolongée**

B/1 flacon (CIP : 3400957469221)

**ZYPADHERA 405 mg, poudre et solvant pour suspension injectable
à libération prolongée**

B/1 flacon (CIP : 3400957469399)

Laboratoire Lilly France

Code ATC	N05AH03 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Nouvel examen suite au dépôt de résultats d'une étude post-inscription
Liste concernée	Collectivités
Indication concernée	« Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/11/2008
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes et services en Psychiatrie Médicament réservé à l'usage hospitalier
Classification ATC	2016 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AH Diazépines, oxazépines, thiazépines N05AH03 olanzapine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités ZYPADHERA suite au dépôt des résultats de l'étude de suivi en conditions réelles de traitement, des patients traités par ZYPADHERA en France.

Cette étude post-inscription a été réalisée en réponse à la demande de la Commission de la Transparence, formulée dans son avis du 23 septembre 2009 concernant l'inscription de ZYPADHERA :

« 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. »

Dans ce même avis, la Commission a formulé la recommandation suivante : « 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. »

Il est de plus à noter que, conformément au plan de minimisation des risques qui accompagne l'AMM (version 2010 du plan de gestion de risques), ZYPADHERA est mis à disposition des médecins prescripteurs lorsque ceux-ci ont été informés des modalités d'utilisation du produit selon un programme d'informations défini.

03 INDICATION THÉRAPEUTIQUE

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

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 RAPPEL DES PRÉCÉDENTES ÉVALUATIONS

Date de l'avis	23 septembre 2009 Inscription (Collectivités)
Indication	« Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement. »
SMR	Modéré
ASMR	ZYPADHERA n'apporte pas d'amélioration du service médical 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.
Etude demandée	« 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.»

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

Suite à la demande d'étude post-inscription formulée par la Commission dans son avis sur l'inscription de ZYPADHERA (avis du 23 septembre 2009), le laboratoire a fourni :

- les résultats de l'étude observationnelle internationale F1D-MC-B034, destinée à évaluer l'incidence de survenue du syndrome post-injection,
- les résultats de l'étude de suivi des patients inclus dans cette étude internationale qui étaient spécifiquement traités en France.

Les données d'efficacité et de tolérance déjà évaluées par la Commission à l'occasion de la demande d'inscription sont rappelées.

06.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la Commission (avis d'inscription du 23 septembre 2009)

Lors de la demande d'inscription, le laboratoire avait fourni les données de trois études :

- l'étude HGKA avait pour objectif de démontrer la non-infériorité du pamitate monohydraté d'olanzapine (PMO) aux doses de 150 ou 300 mg injectées toutes les deux semaines par rapport à l'olanzapine orale (de 10 à 20 mg/jour) en traitement de maintien ;
- l'étude HGJZ a comparé l'efficacité du PMO par rapport au placebo dans le traitement d'un épisode psychotique aigu. Cette étude ne répondant pas à l'indication du produit n'est pas rappelée dans le présent avis¹ ;
- l'étude HGKB est une étude de suivi de 880 patients ayant terminé une étude de développement du produit parmi les études d'efficacité HGKA et HGJZ, ou l'étude de pharmacocinétique LOBS.

■ Etude HGKA

L'étude HGKA a inclus 1 065 patients stabilisés par olanzapine orale depuis au moins 4 semaines. La non-infériorité du PMO aux doses de 150 ou 300 mg injectées toutes les deux semaines a été démontrée par rapport à l'olanzapine administrée quotidiennement par voie orale, en termes d'absence d'exacerbations des symptômes à 24 semaines (90 % dans les groupes PMO versus 93 % dans le groupe olanzapine orale soit une différence de 0,03 ($\pm 0,02$) ; IC 95% [-0,02 - 0,08] ; borne de non infériorité de 0,20). Le pourcentage de patients n'ayant pas eu d'exacerbations pendant les 24 semaines à la posologie de 405 mg/4s a été évalué à 90 %.

L'efficacité de ZYPADHERA à la posologie de 210 mg toutes les deux semaines n'a pas été évaluée dans cette étude.

Il a été noté que le pourcentage d'arrêts de traitement pour exacerbation des symptômes a été plus important dans le groupe PMO 150 mg toutes les deux semaines que dans le groupe olanzapine orale (16 % vs 7 %).

En termes de tolérance, au moins un événement indésirable a été rapporté chez 51 % des patients. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 5% dans un des groupes de traitement) ont été : insomnie, augmentation du poids, anxiété, rhinopharyngite, somnolence, céphalées. Une augmentation du poids, relevé à titre systématique, cliniquement pertinente ($\geq 7\%$) a été observée chez 15 à 21% des patients. Environ 5 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable grave.

¹ L'ensemble des éléments pris en compte lors de l'évaluation de ZYPADHERA sont décrits dans l'avis d'inscription de ZYPADHERA du 23 septembre 2009.

https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/zypadhera_-_ct-6663.pdf

► Etude HGKB

Dans cette étude de suivi d'environ 22 mois, ont été inclus 880 patients issus de trois études de développement de la spécialité et traités par PMO à des doses comprises entre 45 et 405 mg toutes les 2, 3 ou 4 semaines. Un traitement supplémentaire par olanzapine par voie orale a été prescrit chez 20 % des patients.

Au moins un événement indésirable a été rapporté pour la moitié des patients, dont un événement indésirable grave chez 8 % d'entre eux (trouble psychotique ou schizophrénique le plus fréquemment). Le profil de tolérance était similaire à celui observé dans l'étude HGKA.

06.2 Etude observationnelle F1D-MC-B034

La mise à disposition de ZYPADHERA s'accompagne d'un plan de gestion de risques européen qui, dans sa version de janvier 2010, comprenait la réalisation de l'étude observationnelle internationale prospective F1D-MC-B034.

L'objectif de cette étude était d'estimer, en conditions réelles de traitement, l'incidence de survenue du syndrome post-injection², d'identifier les facteurs de risque potentiels et d'améliorer la description clinique de ce syndrome, chez des patients adultes ayant une schizophrénie traitée par ZYPADHERA. Ce syndrome est en effet le principal risque identifié au cours du développement clinique, nécessitant que les patients soient surveillés après chaque injection, dans un établissement de soin par un personnel qualifié pendant au moins 3 heures.

Sur la période de l'étude, entre avril 2009 et décembre 2015, 3 858 patients provenant de 24 pays, dont la France, ont été inclus dans l'étude, et un total de 103 505 injections de pamoate monohydraté d'olanzapine leur ont été administrées.

Environ 41 % des patients (n=1 624) ont arrêté prématurément l'étude, le motif de « décision du patient » ayant été invoqué dans la moitié des arrêts (n=817) et de « décision du praticien » dans près d'un quart des cas (n=386). Près de 7 % des arrêts (n=105) ont été rapportés comme liés à un événement indésirable.

La durée d'exposition médiane a été d'environ 14 mois (1-80). L'intervalle médian estimé entre deux injections a été de 23 jours (2-163) et la dose médiane de ZYPADHERA administrée à chaque injection de 300 mg (84-453).

Un syndrome post-injection est survenu chez 1,2 % des patients (n=45/3 858 ; IC 95 % [0,9;1,6]) et suite à 0,04 % des injections (n=46/103 505 ; IC 95 % [0,03;0,06]). La majorité des syndromes post-injection (91 %) sont survenus dans l'heure suivant l'injection. Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés au cours du syndrome post-injection ont été une somnolence (52 %, n=24/46), un état confusionnel (44 %, n=20/46), une dysarthrie (41 %, n=19/46), une sédation (35 %, n=16/46) et des vertiges (33 %, n=15/46). Les signes cliniques ont disparu en moins de 24 heures pour 62 % des patients (n=28/45), et entre 24 et 72 heures pour 33 % d'entre eux (n=15/45).

² Le diagnostic de syndrome post-injection était établi si apparaissaient dans les 24 heures après l'injection de ZYPADHERA :

- un état d'inconscience, de stupeur ou un coma ;
- ou au moins trois symptômes dans la liste suivante : sédation/somnolence, délire/confusion/désorientation/autre trouble cognitif, dysarthrie/autre trouble du langage, ataxie/autre trouble moteur, symptômes extra-pyramidaux, agitation/irritabilité/anxiété, vertige/faiblesse/malaise général, convulsion.

Ce syndrome n'était pas expliqué par une augmentation de dose de ZYPADHERA ou un ajout d'olanzapine orale ou de sédatifs.

06.3 Etude de suivi des patients traités par ZYPADHERA en France en conditions réelles de traitement

6.3.1 Objectifs et Méthodes

Afin de répondre à la demande d'étude post-inscription de la Commission de la Transparence¹, les données de suivi des patients français issus de l'étude F1D-MC-B034 (voir rubrique précédente 06.2) ont été extraites au 31 août 2015.

Des variables complémentaires ont également été recueillies spécifiquement pour ces patients dans le cadre de cette demande.

Les objectifs fixés pour cette étude de suivi étaient de documenter :

- les caractéristiques cliniques de la population traitée ;
- l'utilisation de soins et de services de santé ;
- les modalités de prescription et d'utilisation de ZYPADHERA ;
- les arrêts prématurés de traitement et les motifs d'arrêt ;
- l'observation des syndromes post-injection.

Les médecins investigateurs sollicités pour participer à l'étude étaient des médecins spécialistes en psychiatrie, formés préalablement à l'utilisation de ZYPADHERA, et exerçant dans un service d'hospitalisation spécialisé en psychiatrie, dans lequel ZYPADHERA avait été référencé.

Les patients inclus dans l'étude étaient des patients adultes atteints de schizophrénie et devant recevoir un traitement par ZYPADHERA ou ayant déjà débuté le traitement par cette spécialité³.

6.3.2 Résultats

Sur les 258 centres et les 475 médecins sollicités, 20 centres (19 centres hospitaliers spécialisés et 1 centre hospitalier universitaire) pour un total de 38 médecins ont inclus des patients. Au total, sur la période allant du 10 juin 2010 (première inclusion du patient français) au 31 août 2015 (extraction des données), 138 patients traités par ZYPADHERA ont été suivis.

Du fait de la non-participation d'un nombre élevé de centres et de médecins prescripteurs, la représentativité de la population incluse n'est pas assurée. Une incertitude demeure sur la fiabilité des données suivantes à décrire la population des patients traités par ZYPADHERA en France.

► Durée de suivi

Au moment de l'extraction des données, les données de suivi étaient disponibles pour 63 % des patients à 6 mois, pour 39 % des patients à 1 an et pour 20 % à 2 ans).

Au total, 50 patients sur 138 étaient sortis de l'étude. Les motifs de sorties d'étude les plus fréquemment rapportés ont été : décision du médecin pour 14 % (n=19), décision du patient pour 10 % (n=14). De plus, environ 10% ont été perdus de vue (n=14).

► Caractéristiques des patients à l'inclusion

Sur les 138 patients, près des trois-quarts des patients inclus étaient des hommes (n=102). L'âge moyen à l'inclusion était d'environ 39 ans ($\pm 12,5$). L'indice de masse corporelle moyen à l'inclusion était de 25,1 kg/m² ($\pm 4,1$) pour les hommes et de 26,7 kg/m² ($\pm 5,4$) pour les femmes.

Les patients avaient eu un diagnostic de trouble schizophrénique il y a 12,7 ans en moyenne ($\pm 10,4$). Dans les 12 mois précédant l'inclusion, environ 54 % des patients (n=74/138) avaient été hospitalisés au moins une fois pour trouble psychiatrique.

³ Conformément au protocole de l'étude internationale F1D-MC-B034 dont sont issus les patients de l'étude de suivi française.

Près de 88 % des patients avaient déjà reçu un médicament antipsychotique dans les deux ans précédant l'étude (n=121/138) : l'olanzapine, pour 78 % des patients (n=107 dont 51 traités par olanzapine orale et 56 par ZYPADHERA en intramusculaire), et la rispéridone pour 23 %.

La prise d'au moins un médicament concomitant a été déclarée par 44 % patients (n=61/138) à l'inclusion. Les médicaments psychotropes les plus fréquemment déclarés ont été des anxiolytiques/hypnotiques (n=28, 20 %), des neuroleptiques à effet sédatif (n=23, 17 %), des antidépresseurs (n=22, 16 %), des antipsychotiques (n=21, 15 %) et des thymorégulateurs (n=13 patients, 9 %). Le médicament concomitant le plus souvent rapporté était la cyamémazine (n=21, 15 %).

► Exposition au traitement et modalités d'utilisation

D'après l'extraction des données au 31 août 2015, 2 975 injections de ZYPADHERA ont été pratiquées pour les 138 patients inclus, pendant le suivi dans l'étude.

Sur la totalité du suivi, la durée d'exposition au traitement a été de 9,7 mois en médiane (1,0-63,2). Le nombre médian d'injections reçues par un patient a été de 13 (1-129). L'intervalle médian estimé entre chaque injection était de 23 jours (14-81) et la dose médiane d'olanzapine à chaque injection de 316 mg (210-405). Ces résultats étaient similaires si l'on considérait le groupe de 67 patients n'ayant pas reçu ZYPADHERA dans les 2 années précédentes, considérés comme des patients nouvellement traités.

Les injections de ZYPADHERA ont été pratiquées dans leur intégralité dans un service hospitalier de psychiatrie pour 96 % des patients (n=132/138). Il est à noter qu'au moins une injection a été réalisée dans une structure médicale de soin pour trois patients, et dans un service d'urgence, dans un autre type de structure de santé ou au domicile pour trois autres patients.

Sur l'ensemble du suivi, l'état de santé a été évalué dans les 3 heures post-injection à l'aide du questionnaire «Mental Status» comportant trois questions sur la vigilance, l'orientation et la présence de signes de surdosage à l'olanzapine. L'état de santé a été modifié à la suite de 36 injections (1,2% des injections totales pratiquées dans l'étude, soit au moins une fois pour 21 patients).

► Utilisation des soins et services de santé

Pendant leur suivi, 19 patients (13,8 %) ont été hospitalisés au moins une fois pour trouble psychiatrique avec une durée moyenne d'hospitalisation de 8 jours ($\pm 8,3$).

Les autres données de recours aux soins (hospitalisation de jour, visites à domicile), d'interprétation limitée en raison du recueil sur une période restreinte de l'étude et de données manquantes, ne sont pas présentées.

Un bilan biologique (glycémie et lipides sanguins) a été déclaré pratiqué au moins une fois par trimestre chez 41 des 87 patients suivis pendant au moins 6 mois dans l'étude (47,1 %).

► Événements indésirables

Environ 20 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (n=28/138), grave pour 15 % (n=21/138). L'événement indésirable a été jugé comme possiblement lié au traitement pour 15 patients (principalement des affections psychiatriques ou générales). Une douleur ou un rash au site d'injection ont été rapportés pour trois patients.

Un syndrome post-injection a été rapporté chez 3 patients, des hommes âgés de 41, 47 et 52 ans, après respectivement la 37^{ème}, la 4^{ème} et la 13^{ème} injection dans l'étude (dose injectée de 405 mg dans les 3 cas). La symptomatologie était dominée par des troubles de la conscience d'intensité variable (allant de la somnolence au coma pour l'un des trois cas). Les manifestations cliniques apparues entre 25 et 75 minutes après l'injection, ont été résolues dans les 24 à 48 heures. Un dosage sanguin effectué chez l'un des trois patients a montré un surdosage en olanzapine. Deux de ces trois patients ont interrompu le traitement.

Un patient est décédé (mort violente, sans lien avec le traitement estimé par l'investigateur) et deux patients sont sortis d'étude suite à un événement indésirable grave.

06.4 Résumé & discussion

L'étude observationnelle internationale prospective F1D-MC-B034, réalisée dans le cadre du plan de gestion de risques a montré la survenue d'un syndrome post-injection chez 1,2 % des 3 858 patients inclus, sur la base d'une durée d'exposition médiane d'environ 14 mois et d'une dose médiane de ZYPADHERA administrée à chaque injection était de 300 mg.

L'étude de suivi des patients traités par ZYPADHERA en France en conditions réelles de traitement est une étude ancillaire de l'étude internationale F1D-MC-B034.

Sur une période allant de juin 2010 à août 2015, 138 patients traités par ZYPADHERA ont été inclus et suivis par 38 médecins spécialistes en psychiatrie, formés préalablement à l'utilisation de ZYPADHERA et issus de 20 centres hospitaliers dans lesquels ZYPADHERA avait été référencé.

Sur ces 138 patients, 50 étaient sortis d'étude au moment de l'extraction des données, principalement pour motifs de « décision du médecin ou du patient » tels que rapportés dans le rapport fourni par le laboratoire.

Les patients inclus étaient majoritairement de sexe masculin et avaient un âge moyen de 39 ans à l'inclusion. Le diagnostic de trouble schizophrénique avait été établi en moyenne près de 13 ans auparavant. Plus de la moitié des patients avaient rapporté une hospitalisation pour trouble psychiatrique dans l'année précédant l'inclusion.

La majorité des patients (88 %) avaient reçu un traitement antipsychotique dans les deux années précédant l'inclusion ; il s'agissait de l'olanzapine pour 78 % des patients. Le traitement par ZYPADHERA (olanzapine intramusculaire) était considéré comme nouveau pour 44 % des patients.

Sur la base d'une durée d'exposition médiane de 9,7 mois avec un nombre médian de 13 injections par patient, l'intervalle médian estimé entre chaque injection était de 23 jours et la dose médiane d'olanzapine à chaque injection de 316 mg.

Les injections de ZYPADHERA ont été pratiquées dans leur intégralité dans un service hospitalier de psychiatrie pour 96 % des patients. Il est à noter que pour un faible nombre de patients (n=6/138), au moins une injection n'a pas été réalisée dans une structure hospitalière, ce qui ne correspond pas aux recommandations de la Commission de la Transparence formulée dans son avis du 23 septembre 2009¹.

Sur l'ensemble du suivi, l'état de santé a été surveillé dans les 3 heures post-injection à l'aide du questionnaire «Mental Status». L'état de santé a été modifié au moins une fois pour 15 % des patients.

En termes de tolérance, environ 20 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable, grave pour 15 % des patients, et possiblement lié au traitement pour 11 %. Un syndrome post-injection a été rapporté pour 3 patients, avec coma pour l'un d'entre eux. Les manifestations cliniques ont été résolues entre 24 et 48 heures. Deux de ces trois patients ont interrompu le traitement.

Remarques

Bien que l'ensemble des variables souhaitées par la Commission aient été recueillies, cette étude descriptive n'a permis de répondre que partiellement à la demande de la Commission de la Transparence dans son avis du 23 septembre 2009.

En effet, du fait de la non-participation de 92 % des centres et de médecins prescripteurs formés à la prescription, la représentativité de la population incluse n'est pas assurée. Une incertitude demeure donc sur la fiabilité des données recueillies à décrire la population des patients traités par ZYPADHERA en France.

La recommandation d'injection en service d'hospitalisation spécialisé en psychiatrie, formulée par la Commission semblait, à l'exception de quelques patients, respectée dans cette étude.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les données de cette étude ne sont pas de nature à modifier les conclusions de son avis précédent du 23 septembre 2009.

La Commission rappelle que 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.