

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2018

*olanzapine***ZYPREXA 5 mg, comprimé enrobé**

B/28 (CIP : 34009 342 377 0 6)

ZYPREXA 7,5 mg, comprimé enrobé

B/28 (CIP : 34009 355 371 6 4),

ZYPREXA VELOTAB 5 mg, comprimé orodispersible

B/28 (CIP : 34009 354 542 1 8)

Laboratoire LILLY France

Code ATC	N05AH03 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	Adultes « 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : ZYPREXA 5 mg et 7,5 mg, comprimés enrobés : 27/09/1996 ZYPREXA VELOTAB 5 mg comprimés orodispersibles : 03/02/2000 Rectificatifs le 27/06/2012 (voir rubrique 04.2 de l'avis)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AH Diazépines, oxazépines et thiazépines N05AH03 olanzapine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 06/06/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 11 avril 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de ZYPREXA était important dans l'ensemble des indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

Adultes

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité dans l'indication de la schizophrénie^{1,2,3,4} et dans l'indication du trouble bipolaire^{5,6,7,8}. Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance issues d'études cliniques^{4,9,10} et des PSUR couvrant la période du 1^{er} avril 2010 au 31 mars 2016.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant la rubrique « 4.8 Effets indésirables » avec l'ajout des effets indésirables suivants : incontinence urinaire, rétention urinaire et syndrome DRESS.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité ZYPREXA est estimé à 296 269 et celui de ZYPREXA VELOTAB à 34 781. Ces spécialités sont majoritairement prescrites par des psychiatres (64 % des prescriptions).

Les codes CIM-10 relatifs à la schizophrénie sont rapportés dans environ 10 % des prescriptions. Par ailleurs ces spécialités sont prescrites dans environ 27 % des cas pour un autre trouble délirant ou psychotique.

Les codes CIM-10 relatifs à un trouble bipolaire sont rapportés dans environ 17 % des prescriptions.

¹ Ringbäck Weitoft G et al. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014;23:290-8.

² Kiviniemi M et al. Antipsychotics and mortality in first-onset schizophrenia: prospective Finnish register study with 5-year follow-up. *Schizophr Res.* 2013;150:274-80.

³ Tiihonen J et al. A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011;168:603-9.

⁴ Kraemer S et al. Effectiveness of two formulations of oral olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder in a natural setting: results from a 1-year European observational study. *Hum Psychopharmacol.* 2012;27:284-94

⁵ Kraemer S et al. Comparably high retention and low relapse rates in different subpopulations of bipolar patients in a German non-interventional study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:193.

⁶ Tohen M et al. Efficacy of olanzapine in the treatment of bipolar mania with mixed features defined by DSM-5. *J Affect Disord.* 2014;168:136-41.

⁷ Tohen M et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in acute bipolar depression: a pooled analysis of controlled studies. *J Affect Disord.* 2013;149:196-201.

⁸ Tohen M et al. Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *J Affect Disord.* 2014;164:57-62.

⁹ McDonnell DP et al. Comparison of metabolic changes in patients with schizophrenia during randomized treatment with intramuscular olanzapine long-acting injection versus oral olanzapine. *Psychopharmacol.* 2011;26:422-33.

¹⁰ Bushe CJ et al. Weight change by baseline BMI from three-year observational data: findings from the Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes Database. *J Psychopharmacol.* 2013;27:358-65.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science dans l'indication de la schizophrénie ^{11,12,13,14,15} et du trouble bipolaire ^{16,17,18} et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11 avril 2012, la place de ces spécialités dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11 avril 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Traitement de la schizophrénie

► La schizophrénie se caractérise par la présence d'un ensemble de signes et symptômes positifs ou négatifs, associés à un net dysfonctionnement social ou des activités. L'évolution de la maladie est variable. Certains patients ont des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique ; certains patients présentent une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.

► Ces spécialités constituent un traitement symptomatique des épisodes aigus de la schizophrénie et à visée préventive des récurrences à long terme de la schizophrénie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu de ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB reste important dans le traitement de la schizophrénie.

5.1.2 Trouble bipolaire : traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et prévention des récurrences chez les patients ayant déjà répondu à un traitement par olanzapine

► Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

¹¹ HAS. Guide ALD. Schizophrénies. 2007.

¹² Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. Rev Prat 2013;63:349-53

¹³ National Institute for Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.

¹⁴ Hasan A, Falkai P, Wobrock T et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. World J Biol Psychiatry 2013;14:2-44.

¹⁵ Barnes TR et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology. 2011;25:567-620.

¹⁶ NICE clinical guideline. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. Issued in September 2014, last modified in April 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/guidance-bipolar-disorder-the-assessment-and-management-of-bipolar-disorder-in-adults-children-and-young-people-in-primary-and-secondary-care-pdf>.

¹⁷ HAS - Guide ALD. Troubles bipolaires. Mai 2009. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23_gm_troubles_bipolaires_web.pdf. [Consulté le 24/09/2018]

¹⁸ Yatham LN et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord 2013; 15:1-44.

- ▶ Ces spécialités constituent un traitement symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZYPREXA et ZYPREXA VELOTAB reste important dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires ainsi que 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.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ Taux de remboursement proposé : 65 %

▶ Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.