

AVIS DE LA COMMISSION

28 janvier 2004

**ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable
(Boîte de 1 et 10 flacons)**

**ZYPREXA 10 mg, poudre et solvant pour solution injectable
(Etui de 1 flacon + 1 seringue pré-remplie de solvant)**

Laboratoires Lilly

Olanzapine

Liste I

Date de l'extension d'indication : 18 octobre 2002

Motif de la demande :

- agrément collectivités dans l'extension d'indication pour les formes poudres pour solution injectables
- inscription collectivités pour la seringue pré-remplie

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

Olanzapine

1.2 Originalité

1^{er} antipsychotique atypique sous forme injectable, ayant une indication dans le traitement de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients présentant un épisode maniaque.

1.3 Indication

Zyprexa poudre pour solution injectable est indiqué pour contrôler rapidement l'agitation et les troubles du comportement chez les patients schizophrènes **ou chez les patients présentant des épisodes maniaques**, lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Le traitement par Zyprexa poudre pour solution injectable doit être arrêté et remplacé par l'olanzapine orale dès que l'état clinique du patient le permet.

1.4 Posologie

Utiliser par voie intramusculaire. Ne pas administrer par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Zyprexa, poudre pour solution injectable est destiné seulement à une utilisation de courte durée, de 3 jours consécutifs maximum.

La dose initiale recommandée d'olanzapine injectable est de 10 mg, administrée en une seule injection intramusculaire.

Une dose plus faible (5 mg ou 7,5 mg) peut être administrée en fonction de l'état clinique du patient.

Une seconde injection, 5-10 mg, peut-être administrée 2 heures après la première après en fonction de l'état clinique du patient.

La dose maximale journalière de l'olanzapine (y compris l'olanzapine orale) est de 20 mg, sans dépasser 3 injections par 24 heures.

Enfants et adolescents : Zyprexa n'a pas été étudié chez les sujets de moins de 18 ans.

Il ne doit pas être utilisé dans cette population tant que l'on ne dispose pas de données cliniques pertinentes.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement ATC

N : Système nerveux
05 : Psycholeptiques
A : Antipsychotiques
H : Diazépines, oxazépines et thiazépines
03 : Olanzapine

2.2 Médicaments de comparaison

2.2.1 Neuroleptiques injectables ayant l'indication spécifiée « Etats maniaques »

zuclopenthixol (CLOPIXOL) à action semi-prolongée 50 mg/ml et 100 mg/2ml, solution injectable IM.

loxapine (LOXAPAC) 50 mg/2ml, solution injectable IM.

2.2.3 Autres neuroleptiques injectables ayant l'indication spécifiée « psychoses aiguës »

amisulpiride (SOLIAN) 200 mg/4 ml
chlorpromazine (LARGACTIL) 25 mg/5 ml
cyamémazine (TERCIAN), 50 mg/5 ml
dropéridol (DROLEPTAN) IM 5 mg/2 ml
flupenthixol décanoate (FLUANXOL LP) 20 mg/ml et 100 mg/ml
halopéridol (HALDOL) 5 mg/ml
lévomépromazine (NOZINAN) 25 mg/ml
sulpiride (DOGMATIL) 100 mg/2 ml
sulpiride (SYNEDIL FORT) GE 100 mg/2 ml

2.2.4 Autres médicaments injectables indiqués dans l'agitation non spécifiée

tiapride (TIAPRIDAL) 100 mg/2 ml
chlorazépate dipotassique (TRANXENE) 20 mg/2 ml, 50 mg/2,5 ml, 100 mg/5 ml
diazépam (VALIUM) 10 mg/2 ml
En France, aucune forme injectable de lorazépam (TEMESTA) n'est disponible.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude clinique randomisée de 24 heures, en double aveugle, groupes parallèles, a comparé l'efficacité et la tolérance de la forme intra-musculaire (IM) de l'olanzapine à celles du lorazépam IM et du placebo.

Cette étude a porté sur des patients hospitalisés, souffrant d'un épisode maniaque ou mixte dans le cadre d'un trouble bipolaire, avec agitation et troubles du comportement.

Les patients ont pu recevoir entre 1 et 3 injections IM en fonction de l'évolution clinique.

Il est à noter que le comparateur utilisé (lorazépam injectable) n'est pas disponible en France.

Critères d'inclusion

- diagnostic d'épisode maniaque ou mixte associé à un trouble bipolaire de type I selon les critères du DSM IV,
- un score au moins égal à 14 à la sous-échelle d'évaluation des troubles psychotiques PANSS-Excitation (PANSS-EC),
- un score au moins égal à 4 à l'un des 5 items de la sous-échelle PANSS-EC,
- un état d'agitation suffisamment sévère, d'après l'évaluation clinique, pour justifier l'emploi d'un traitement injectable.

L'échelle PANSS-EC est une sous-échelle de l'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) évaluant les troubles psychotiques.

Elle comporte 5 items : mauvais contrôle pulsionnel, tension, hostilité, non coopération et excitation.

Critère principal de jugement

Evolution du score de l'échelle PANSS-EC 2 heures après la 1 ère injection intramusculaire.

Critères secondaires

- pourcentage de patients ayant arrêté prématurément le traitement.

- efficacité sur les symptômes de l'agitation :

- taux de réponse (réduction d'au moins 40 % du score PANSS-EC),
- délai de réponse mesuré par le pourcentage de patients répondeurs aux différents temps d'évaluation au cours des deux premières heures (30, 60, 90, 120 minutes),
- évolution du score de l'échelle ABS (2 h et 24 h après la première injection),
- évolution du score de l'échelle ACES (2 h et 24 h après la 1 ère injection),
- évolution du score PANSS-EC (24 h après la 1 ère injection),
- fréquence des injections intra-musculaires.

-efficacité sur les autres symptômes (symptomatologie maniaque, symptomatologie globale, symptomatologie positive de l'échelle PANSS, symptomatologie dépressive, symptômes d'hostilité).

Caractéristiques des patients inclus :

	Olanzapine N= 99	Lorazépam N = 51	Placebo N = 51	Total N= 201	p
Age moyen	40,2 ± 12,4	39 ± 9,7	40,5 ± 10,5	40 ± 11,3	
Pourcentage de symptômes psychotiques	53,1 %	54,9 %	48 %	52,3 %	NS
-Congruents à l'humeur	86,5 %	85,7 %	91,7 %	87,5 %	NS
-Cycleurs rapides	48,5 %	60,8 %	51 %	52,2 %	NS

Résultats

201 patients ont été inclus

Critère principal de jugement : variation du score de l'échelle PANSS-EC 2 heures après la 1 ère injection IM

Echelle PANSS-EC	N	Score à l'inclusion	Variation du score	P global	P (Olz vs Lzp)	P (Olz vs placebo)	P (Lzp vs placebo)
Olanzapine (Olz)	98	12,96 ± 3,18	-9,60 ± 4,74	< 0,001	0,001	< 0,001	0,053
Lorazépam (Lzp)	51	12,39 ± 2,97	-6,75 ± 5,20				
Placebo (Pla)	50	12,72 ± 3,10	-4,84 ± 4,66				

Les doses moyennes sur 24 heures ont été de 13 mg pour l'olanzapine et de 3,3 mg pour le lorazépam.

Critères secondaires :

Pourcentage de patients répondeurs 2 heures après la 1 ère injection IM

	N	% de patients répondeurs*	P global	P Olz vs lzp	P Olz vs pla	P Lzp vs pla
Olanzapine	98	80,6	<0,001	0,045	<0,001	0,046
Lorazépam	51	64,7				
Placebo	50	44				

*amélioration d'au moins 40 % du score de l'échelle PANSS-EC

Délai de réponse dans les deux heures suivant la première injection

	<u>Olanzapine</u> N (%)	<u>Lorazépam</u> N (%)	<u>Placebo</u> N (%)
30 min	48 (50)	18 (35,3)	14 (28)
60 min	30 (60)	9 (28,1)	8 (22,2)
90 min	8 (40)	6 (25)	5 (18,5)
120 min	1 (8,3)	4 (22,2)	3 (14,3)

Fréquence des injections musculaires

Le pourcentage de patients ayant nécessité une deuxième ou une troisième injection a été plus faible dans le groupe des patients traités par olanzapine (26,3%) que dans le groupe des patients traités par lorazépam (52,9% , p =0,002) et dans le groupe traité par placebo (52,9%, < 0,001).

Variations, 2 heures après la 1^{ère} injection, des scores des échelles utilisées pour évaluation des critères secondaires

	N	Score à l'inclusion	Variation du score	P global	P (Olz vs Lzp)	P (Olz vs placebo)	P (Lzp vs placebo)
ABS*							
Olanzapine	98	28,7 ± 5,8	-11,3 ± 6	< 0,001	0,006	< 0,001	0,003
Lorazépam	51	28,4 ± 5,4	-8,3 ± 6,3				
Placebo	50	27,6 ± 4,7	-4,7 ± 5,4				
ACES**							
Olanzapine	98	2,2 ± 0,5	2,9 ± 1,8	< 0,001	0,001	< 0,001	0,002
Lorazépam	51	2,3 ± 0,5	1,8 ± 1,7				
Placebo	50	2,2 ± 0,5	0,8 ± 1,4				
BPRS totale***							
Olanzapine	95	30,4 ± 10,3	-17,2 ± 10,7	< 0,001	0,001	< 0,001	0,232
Lorazépam	51	29,2 ± 9,7	-11,6 ± 9,7				
Placebo	48	29 ± 9,1	-9 ± 8,8				
BPRS *** score positif							
Olanzapine	95	6,8 ± 4,4	-3,4 ± 3,9	0,006	0,056	0,002	0,28
Lorazépam	51	6,4 ± 4,5	-2,4 ± 3,3				
Placebo	48	6,2 ± 3,9	-1,6 ± 2,7				

*L'échelle Agitated Behavior Scale (ABS) est une échelle à 14 items évaluant les états d'agitation aux urgences.

**L'échelle Agitation-Calmness Evaluation Scale (ACES) est une échelle à 1 seul item coté de 1 à 9, développée par le laboratoire Lilly, évaluant le degré de sédation associé à la réduction de l'agitation.

***L'Echelle Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) est une échelle d'évaluation des troubles psychiatriques. Elle comprend 18 items.

Variation du score de l'échelle PANSS-EC 24 heures après la 1^{ère} injection IM

Echelle PANSS-EC	N	Score à l'inclusion	Variation du score	P global	P (Olz vs Lzp)	P (Olz vs placebo)	P (Lzp vs placebo)
Olanzapine	98	12,9 ± 3,1	-5,7 ± 4,7	0,069	0,808	0,025	0,08
Lorazépam	51	12,3 ± 2,9	-5,6 ± 5,2				
Placebo	50	12,7 ± 3,1	-3,9 ± 4,3				

Variation, 24 heures après la 1^{ère} injection, des scores de l'échelle d'évaluation des symptômes maniaques Y-MRS

échelle Y-MRS	N	Score à l'inclusion	Variation du score	P global	P (Olz vs Lzp)	P (Olz vs placebo)	P (Lzp vs placebo)
Olanzapine	96	26,1 ± 7,5	- 9,6 ± 8,9	0,623	0,664	0,34	0,575
Lorazépam	49	25,1 ± 8,9	- 9,1 ± 8,1				
Placebo	26	26,5 ± 6,9	- 8,1 ± 8,8				

*L'échelle Young Mania Rating Scale (Y-MRS) est une échelle qui comporte 11 items.

Elle évalue l'intensité et la sévérité des symptômes maniaques.

0,1 % des patients traités par olanzapine ont arrêté le traitement comparativement à 5,9 % des patients traités par lorazépam et 10 % de ceux traités par placebo.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes ont été la somnolence et une sensation vertigineuse.

Les nausées et les vomissements ont été plus fréquents dans le groupe des patients traités par lorazépam :

- nausées : lorazépam (7,8%) versus olanzapine (1%)

-vomissements : lorazépam (5,9%) versus olanzapine (0%)

Conclusion

L'efficacité de l'olanzapine sous forme injectable, dans le traitement des états d'agitation et des troubles du comportement, chez les patients présentant des épisodes maniaques ou mixtes, associés à un trouble bipolaire de type I selon les critères du DSM IV, a été supérieure 2 heures après la 1^{ère} injection IM, à celle du lorazépam sous forme injectable IM et à celle du placebo.

24 heures après la 1^{ère} injection, il n'y a pas eu de différence d'efficacité entre l'olanzapine et le lorazépam.

L'efficacité de l'olanzapine sous forme injectable est restée supérieure à celle du placebo, excepté dans l'échelle d'évaluation des symptômes maniaques.

Le lorazépam IM est un traitement qui n'est pas préconisé isolément dans le traitement de l'agitation chez des patients présentant un épisode maniaque.

La dose de 2 mg de lorazépam est un dosage faible et inapproprié à la comparaison avec la dose de 10 mg d'olanzapine.

Il aurait été souhaitable que l'étude clinique ait utilisé un comparateur ayant l'indication en France du traitement par voie injectable de l'agitation et des troubles du comportement dans les états maniaques.

En France, aucune forme injectable de lorazépam (TEMESTA) n'est disponible.

CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

Les états d'agitation psychiatriques, en particulier dans les états maniaques, sont sévères.

Ces états entraînent un risque pour le patient et pour autrui.

Ils nécessitent le plus souvent une hospitalisation d'urgence, parfois sous contrainte.

Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important.

Il s'agit d'un traitement symptomatique.

Les alternatives thérapeutiques médicamenteuses sont l'ensemble des neuroleptiques administrés par voie injectable, éventuellement les benzodiazépines, en association dans certaines conditions.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Le service médical rendu est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

En l'absence d'une comparaison à un comparateur pertinent dans le dossier, la commission de la transparence considère que la spécialité ZYPREXA 10 mg, poudre pour solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres traitements médicamenteux des états d'agitation aiguë et des troubles du comportement.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Traitement de l'agitation et des troubles du comportement chez les patients présentant des épisodes maniaques, lorsque la voie orale n'est pas possible

L'épisode maniaque aigu est une urgence psychiatrique et doit être traité en milieu hospitalier.

Il s'agit d'un traitement à visée sédatrice, permettant la contention du patient afin de lui faire bénéficier d'un traitement spécifique de l'épisode maniaque, le plus souvent dans le cadre d'un trouble bipolaire.

La sédation des symptômes d'excitation est obtenue par un traitement neuroleptique injectable ayant l'indication état maniaque (LOXAPAC 50 mg/2 ml et CLOPIXOL à action semi-prolongée 50 mg/ml et 100 mg/2ml) ou psychose aiguë (cf 2.2.3).

L'association d'un neuroleptique et d'une benzodiazépine est souvent recommandée dans les états d'agitation associés aux épisodes maniaques avec composante anxieuse ou lorsque l'on souhaite éviter une augmentation importante des doses de neuroleptiques.

L'olanzapine (ZYPREXA) 10 mg, solution injectable peut être utilisée dans le traitement de l'agitation et des troubles du comportement des patients présentant un épisode maniaque.

Traitement de fond des épisodes maniaques

Dès que l'état du patient le permet, le passage à un traitement de fond de l'épisode maniaque doit être envisagé.

Le traitement des épisodes maniaques repose sur deux classes de psychotropes : les thymorégulateurs et les neuroleptiques.

La place des thymorégulateurs est double :

- traitement de l'accès maniaque
- prévention des récives : il s'agit d'un traitement prolongé.

Les sels de lithium et la carbamazépine ont la double indication.

L'olanzapine orale (neuroleptique atypique) est également indiquée dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères.

Le rapport bénéfice/risque de chaque traitement de relais par voie orale, y compris le ZYPREXA comprimés, doit être soigneusement réévalué pour chaque patient, lors de ce traitement de relais.

4.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.