

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

palipéridone (palmitate de)
**TREVICTA 175 mg, 263 mg,
350 mg et 525 mg,
suspension injectable à libération prolongée**
Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 21 juin 2023

- ➔ Schizophrénie
- ➔ Adulte
- ➔ Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Maintien de l'avis favorable au remboursement dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone.

Place dans la stratégie thérapeutique	TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) représente une alternative aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) chez les patients ne nécessitant pas d'ajustement posologique, sous réserve que l'espacement des injections ne soit pas préjudiciable au suivi médical du patient, notamment à l'instauration du traitement ; la stratégie thérapeutique chez ces patients ne repose pas sur la seule optimisation du traitement antipsychotique mais associe des interventions de réhabilitation psychosociale et la prise en charge des éventuelles comorbidités (psychiatriques et somatiques).
SMR	Maintien du SMR IMPORTANT.
ISP	Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
ASMR	Prenant en compte : <ul style="list-style-type: none">– les données initiales ayant démontré la démonstration de non-infériorité de l'efficacité des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone par rapport aux injections mensuelles,– les nouvelles données ne permettant toujours pas de démontrer d'amélioration de la tolérance et de la qualité de vie par rapport aux injections mensuelles, la Commission considère que TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).
Population cible	La population cible de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) est estimée à environ 41 700 patients.

Demande de
données

Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Données d'utilisation	14
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	23
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	24
5.3 Service Médical Rendu	24
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	25
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	25
5.7 Autres recommandations de la Commission	26
6. Annexe - tableau face-face des modifications de RCP de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) depuis la précédente évaluation par la Commission	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Juin 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Modification des conditions d'inscription
Précisions	Il s'agit d'une modification des conditions d'inscription à la demande du laboratoire avec souhait de réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique et de la population-cible.
DCI (code ATC) Présentations concernées	palmitate de palipéridone (N05AX13) TREVICTA 175 mg suspension injectable à libération prolongée — 1 seringue préremplie à 0,875 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 1 4) TREVICTA 263 mg suspension injectable à libération prolongée — 1 seringue préremplie à 1,315 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 2 1) TREVICTA 350 mg, suspension injectable à libération prolongée — 1 seringue préremplie à 1,750 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 3 8) TREVICTA 525 mg, suspension injectable à libération prolongée — 1 seringue préremplie à 2,625 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 4 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	JANSSEN-CILAG (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « TREVICTA, injection trimestrielle, est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone (voir rubrique 5.1 du RCP). »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 26 mai 2016 Date des rectificatifs et teneur : 9 avril 2021
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance — Liste I — Prescription initiale réservée aux spécialistes en psychiatrie. — Renouvellement non restreint.
Posologie dans l'indication évaluée	TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) peut être instauré chez les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone (de préférence quatre mois ou plus) et qui ne nécessitent pas d'ajustement de dose. TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) doit être initié à la place de la prochaine injection mensuelle de palmitate de palipéridone planifiée (\pm 7 jours). La dose de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) doit être calculée sur la base de la précédente dose de palmitate de palipéridone mensuel en utilisant une dose 3,5 fois plus élevée. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antipsychotique à base de palmitate de palipéridone à libération prolongée en injection trimestrielle.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, les spécialités TREVICTA (palmitate de palipéridone) sont prises en charge au Royaume-Uni, en Allemagne, aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie.

Autres indications de l'AMM	Sans objet.
Rappel des évaluations précédentes	<p>La Commission a déjà évalué TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) lors de sa primo-inscription dans l'indication concernée par la présente réévaluation et lui a octroyé un SMR important et a estimé qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) (Avis du 5 octobre 2016¹).</p> <p>Au cours de cette évaluation, la Commission a souhaité la mise en place d'une étude de suivi sur les patients débutant un traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel). L'objectif de cette étude serait notamment de décrire en vie réelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ; – les caractéristiques de son utilisation en vie réelle, dont le motif de prescription, l'observance, la durée de traitement, et le délai entre chaque injection ; – l'évolution des co-traitements, médicamenteux et non médicamenteux, au cours de l'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel). <p>La durée d'étude devait être justifiée et suffisante.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 21 juin 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par la présence, à différents degrés de sévérité, d'idées délirantes, d'hallucinations (symptômes positifs), d'une désorganisation de la pensée et d'un émoussement de la vie psychique, émotionnelle et sociale (symptômes négatifs). Son étiologie est complexe et repose à la fois sur des facteurs génétiques et socio-environnementaux (stress, consommation de substance psychogène...).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel². Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à des comorbidités psychiatriques et somatiques.

¹ Avis de la Commission du 5 octobre 2016. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/prd_2983913/fr/trevicta-paliperidone [accédé le 18/06/2023]

² Hasan A. 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. The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44

Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie fréquente ; elle toucherait environ 0,7 à 1 % de la population mondiale³. Les troubles schizophréniques débutent le plus souvent chez les jeunes adultes (pic d'incidence entre 18 et 25 ans). La maladie concerne aussi bien les femmes que les hommes, ces derniers semblant touchés par des formes plus précoces et invalidantes^{3, 4, 5}.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la schizophrénie est multidisciplinaire, associant un traitement pharmacologique et des mesures non médicamenteuses : prise en charge psychologique, éducation thérapeutique, mesures d'accompagnement et de soutien social (aides financières, logement, travail, socialisation...)^{6, 7}.

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie notamment les antipsychotiques de seconde génération, ayant une tolérance meilleure que celle des antipsychotiques de première génération, et étant recommandés en première intention⁸.

Une observance mauvaise ou partielle au traitement est un problème majeur dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie, car une des principales causes de rechute. Parmi les facteurs de risque de mauvaise observance sont retrouvés l'acceptation du traitement et de la maladie, la capacité à suivre un traitement et sa complexité, ainsi que ses effets secondaires.

Lors de la phase d'entretien, le choix se fait entre le neuroleptique efficace pris quotidiennement par voie orale ou l'introduction de la molécule identique d'action prolongée par voie injectable. Les antipsychotiques sous forme injectable à action prolongée représentent une option thérapeutique lorsque le patient exprime une préférence pour ce type de traitement et/ou lorsque des difficultés de maintien de l'observance sont présentes.

L'arsenal thérapeutique comporte plusieurs antipsychotiques injectables à action prolongée actuellement pris en charge (cf. rubrique « Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation » ci-dessous).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les spécialités TREVICTA, à base de palmitate de palipéridone, en injection trimestrielle, sont indiquées dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone. Ainsi les comparateurs pertinents dans le périmètre de l'évaluation sont les spécialités à base de palmitate de palipéridone en injections mensuelles.

³ INSERM. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrenie>

⁴ OMS. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> [accédé le 17/07/2023]

⁵ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/schizophrenie-et-autres-troubles-psychotiques/la-maladie/#tabs> [accédé le 17/07/2023]

⁶ National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG82FullGuideline.pdf>

⁷ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93

⁸ HAS.Guide ALD Schizophrénies. Decembre 2017

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Classe pharmacothérapeutique				
XEPLION (palmiate de palipéridone mensuel) Janssen-Cilag	<p>« XEPLION est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone. »</p> <p>« Chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale, XEPLION peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire. »</p>	<p>01/02/2012 Inscription</p>	<p>Important</p> <p>Insuffisant</p>	<p>La Commission de la transparence reconnaît l'intérêt des propriétés d'administration de XEPLION (administration mensuelle, pas de supplémentation orale à l'instauration du traitement, conditionnement en seringue préremplies, pas de réfrigération nécessaire) par rapport à RISPERDALCONSTA LP. Cependant, la Commission de la transparence regrette que le schéma de dose préconisé par l'AMM n'ait pas été évalué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients stabilisés par rispéridone ou palipéridone par voie orale. Elle regrette par ailleurs l'absence d'étude ayant évalué XEPLION sur la prévention des rechutes comparativement à un traitement actif. En conséquence, XEPLION n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.</p>

D'autres antipsychotiques « atypiques » injectables à libération prolongée sont actuellement pris en charge chez des patients cliniquement stables sous la forme orale du principe actif de la forme injectable : RISPERDALCONSTA LP (rispéridone), ZYPADHERA (olanzapine), ABILIFY MAINTENA (ariPIPRAZOLE).

➔ Traitements non-médicamenteux

Les mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle) sont utilisées pour la prise en charge de la schizophrénie.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles pour les patients stabilisés. Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses efficaces et bien tolérées permettant d'améliorer la qualité de vie ainsi que l'observance et l'acceptabilité du traitement au long court.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'examen initial des spécialités TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) dans l'indication de l'AMM avait principalement reposé sur les données de deux études de phase III, ayant évalué l'efficacité et la tolérance des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone (TREVICTA) versus placebo d'une part et versus les injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) d'autre part. Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 5 octobre 2016¹ sont rappelés ci-après.

Au cours de cette évaluation, la Commission a souhaité la mise en place d'une étude de suivi des patients débutant un traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel). L'objectif de cette étude serait notamment de décrire en vie réelle :

- les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ;
- les caractéristiques de son utilisation en vie réelle, dont le motif de prescription, l'observance, la durée de traitement, et le délai entre chaque injection ;
- l'évolution des co-traitements, médicamenteux et non médicamenteux, au cours de l'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel).

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation et étant détaillées dans le présent avis sont les suivantes :

➔ Données d'utilisation :

- l'étude PALMIR (non publiée) réalisée à partir d'une analyse des données de la base du SNDS (Système National D'Information Inter-Régimes De l'Assurance Maladie) ;
- l'étude observationnelle transversale française OPTIMUS⁹ dont l'objectif a été de décrire dans la pratique courante : les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), les motifs de prescription, les caractéristiques du traitement et les modifications de prise en charge non pharmacologiques associées à l'instauration du traitement.

⁹ Gary C., Déal C., Boursicot-Beuzelin J et al. Initiation of quarterly palmitate paliperidone in French clinical practice: Results from the observational, cross-sectional OPTIMUS study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 ; 31 : 334-42.

➔ Données d'efficacité :

- une étude internationale de phase IIIb (REMISSIO^{10,11,12}), non comparative, prospective, pragmatique, multicentrique, dont l'objectif principal a été d'évaluer le pourcentage de patients en rémission symptomatique à l'issue de 12 mois de traitement sous TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) chez des patients schizophrènes préalablement stabilisés sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) dans la pratique courante ; en l'absence de données d'efficacité d'intérêts supplémentaires fournies par cette étude par rapport aux données issues des études comparatives déjà analysées lors de la primo-inscription de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), cette étude ne sera pas détaillée ;
- la méta-analyse en réseau d'Ostuzzi et al. publiée en 2021¹³ dont l'objectif était de comparer la prévention des rechutes et l'acceptabilité des antipsychotiques à action prolongée dans le traitement d'entretien des patients adultes atteints de psychoses non affectives.

➔ Les données de tolérance actualisées

Le laboratoire a également fourni les données suivantes issues de la littérature qui ne seront pas détaillées dans le présent avis compte-tenu de leurs différentes limites :

- une étude observationnelle anglaise¹⁴ multicentrique, descriptive, prospective non comparative ayant évalué l'efficacité en termes de rechute et les arrêts de traitement sous TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) dans la pratique courante à 2 ans de suivi ;;
- une étude observationnelle anglaise¹⁵ multicentrique, descriptive, prospective, ayant comparé la fréquence d'hospitalisation chez des patients atteints de schizophrénie avant et après traitement par palmitate de palipéridone (initiation de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) suivie d'un switch sous TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel)) jusqu'à 2 ans de suivi ;
- une étude observationnelle espagnole¹⁶ multicentrique, descriptive, prospective ayant eu pour objectif principal d'évaluer l'impact fonctionnel de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) jusqu'à 12 mois chez des patients ayant eu un diagnostic récent de schizophrénie, stabilisés pendant un minimum de 6 mois sous TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ;
- une étude observationnelle espagnole¹⁷ multicentrique, descriptive, prospective ayant eu pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance, l'observance et la satisfaction à 24 mois avant et après mise sous traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) chez des

¹⁰ Garcia-Portilla M P, Llorca P-M, Maina G et al. Symptomatic and functional outcomes after treatment with paliperidone palmitate 3-month formulation for 52 weeks in patients with clinically stable schizophrenia. Ther Adv Psychopharmacol. 2020 ; 10:2045125320926347

¹¹ Lambert M, Sanchez P, Bergmans P et al. Effect of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation on Goal Attainment and Disability After 52 Weeks' Treatment in Patients with Clinically Stable Schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020 ; 16:3197-208.

¹² Pungor K, Bozikas V P, Emsley R et al. Stable patients with schizophrenia switched to paliperidone palmitate 3-monthly formulation in a naturalistic setting: impact of patient age and disease duration on outcomes. Ther Adv Psychopharmacol. 2020 ; 10:2045125320981500

¹³ Ostuzzi G et al. Maintenance Treatment With Long-Acting Injectable Antipsychotics for People With Nonaffective Psychoses: A Network Meta-Analysis, *ajp.psychiatryonline.org*, 2021

¹⁴ Wallman P, Clark I, Taylor D. Discontinuation and relapse with paliperidone palmitate three-monthly for maintenance of schizophrenia: Two year follow-up of use in clinical practice. J Psychopharmacol. 2021 ;35 (9) :1091-8

¹⁵ Wallman P, Clark I, Taylor D. Effect of 3-monthly paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic schizophrenia cohort - A five-year mirror image study. J Psychiatr Res. 2022 ; 148:131-6.

¹⁶ Garcia-Portilla MP, Benito Ruiz A, Gómez Robina F et al. Impact on functionality of the paliperidone palmitate three-month formulation in patients with a recent diagnosis of schizophrenia: a real-world observational prospective study. Expert Opin Pharmacother. 2022 ;1-10

¹⁷ Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S, De Berardis D et al. Paliperidone Palmitate Every Three Months (PP3M) 2-Year Treatment Compliance, Effectiveness and Satisfaction Compared with Paliperidone Palmitate-Monthly (PP1M) in People with Severe Schizophrenia. J Clin Med. 2021 ; 10(7) :1408

- patients stabilisés sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) depuis deux ans et atteints de schizophrénie sévère ;
- une étude observationnelle européenne¹⁸ transversale, rétrospective dont l'objectif a été d'évaluer l'impact de la réduction des injections sous TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) par rapport à XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) dans le traitement d'entretien de la schizophrénie via un questionnaire adressé à la fois au patient, à l'investigateur, à l'infirmière et à l'aidant (PINC-Q) ;
 - six études rétrospectives^{19,20,21,22,23,24} réalisées à partir des données des bases de données de remboursement aux Etats-Unis.

En l'absence de données d'intérêts supplémentaires fournies par ces études par rapport aux données issues des études comparatives déjà analysées lors de la primo-inscription de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et prenant en compte les limites en termes de transposabilité par rapport à la pratique française, ces études ne seront pas détaillées.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 5 octobre 2016¹)

La demande d'inscription de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) a reposé sur les données de deux études de phase III, ayant évalué l'efficacité et la tolérance des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone (PP3M) versus placebo d'une part et versus les injections mensuelles de palmitate de palipéridone (PP1M) d'autre part.

Etude PSY-3012

Après une phase d'instauration ou de stabilisation par PP1M de 17 semaines (soit 4 injections), suivie d'une phase de traitement de 12 semaines par PP3M (soit une injection), les 305 patients restants, sur les 506 patients inclus initialement (60 %), ont été randomisés dans la dernière phase de l'étude en double aveugle qui permettait de comparer l'efficacité du PP3M au placebo en termes de délai de rechute. L'analyse intermédiaire réalisée a montré un délai de rechute supérieur dans le groupe PP3M par rapport au groupe placebo (HR = 3,5 ; IC 95 % [1,7;6,9] ; p<0,001). La transposabilité des résultats de cette étude n'est toutefois pas assurée compte tenu de la localisation des centres d'inclusion.

¹⁸ Pungor K, Sanchez P, Pappa S et al. The Patient, Investigator, Nurse, Carer Questionnaire (PINC-Q): a cross-sectional, retrospective, non- interventional study exploring the impact of less frequent medication administration with paliperidone palmitate 3-monthly as maintenance treatment for schizophrenia. BMC Psychiatry. 2021 ; 21 :300

¹⁹ Joshi K, Lafeuille MH, Brown B et al. Baseline characteristics and treatment patterns of patients with schizophrenia initiated on once-every-three-months paliperidone palmitate in a real-world setting. Curr Med Res Opin. 2017 (10) :1763-72.

²⁰ Patel C, El Khoury A, Huang A et al. Health Outcomes Among Patients Diagnosed with Schizophrenia in the US Veterans Health Administration Population Who Transitioned from Once-Monthly to Once- Every-3-Month Paliperidone Palmitate: An Observational Retrospective Analysis. Adv Ther. 2019 (10):2941-53.

²¹ Emond B, El Khoury AC, Patel C et al. Real-world outcomes post-transition to once-every-3-months paliperidone palmitate in patients with schizophrenia within US commercial plans. Curr Med Res Opin. 2019 ; 35 : 407-416

²² El Khoury AC, Patel C, Mavros P et al. Transitioning from Once-Monthly to Once-Every-3-Months Paliperidone Palmitate Among Veteran with Schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021 ;17:3159-70

²³ Li G, Keenan A, Daskiran M et al. Relapse and Treatment Adherence in Patients with Schizophrenia Switching from Paliperidone Palmitate Once-Monthly to Three- Monthly Formulation: A Retrospective Health Claims Database Analysis. Patient Prefer Adherence. 2021 ; 15:2239-48.

²⁴ Lin D, Pilon D, Zhdanava M et al. Medication adherence, healthcare resource utilization, and costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia treated with once- monthly paliperidone palmitate or once-every-three-months paliperidone palmitate. Curr Med Res Opin. 2021 ; 37 : 675-83.

Etude PSY-3011

A l'issue d'une phase d'instauration ou de stabilisation par PP1M de 17 semaines (soit 4 injections), ayant inclus initialement 1 429 patients, 995 patients ont été randomisés et traités dans la phase en double aveugle (70 %), dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité du PP3M au PP1M en termes de pourcentage de patients sans rechute après 48 semaines de traitement. Le pourcentage de rechutes a été de 8,1 % dans le groupe PP3M et de 9,2 % dans le groupe PP1M, soit une différence de 1,2 % entre les groupes (IC à 95 % [-2,7 ; 5,1]) en population per protocole. La non-infériorité du traitement par PP3M par rapport à un traitement par PP1M a été démontrée compte tenu du fait que la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence du pourcentage de patients sans rechute entre les deux groupes était supérieure à 15 %, dans la population per protocole, confirmé en population ITT modifiée. Le délai médian de survenue de la première rechute n'a pu être estimé dans aucun des deux groupes.

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Meta-analyse Ostuzzi et al.¹³

Une méta-analyse en réseau a été réalisée avec pour objectif de comparer l'efficacité, la tolérance et l'observance de l'aripiprazole LP en une injection intramusculaire mensuelle versus 11 antipsychotiques injectables à action prolongé (APAP) chez les patients adultes atteints de psychoses non-affectives (DSM III).

Les APAP inclus étaient les suivants : pipotiazine AP, zuclopentixol AP, halopéridol AP, flupentixol AP, fluphenazine AP, palipéridone AP 1 mois, palipéridone AP 3 mois, rispéridone AP, olanzapine AP, bromépidol AP et perphenazine AP.

Méthodologie générale

Une revue systématique de la littérature (RSL) a tout d'abord été réalisée via les bases de données électroniques (MEDLINE, Embase, PsycINFO, le registre central Cochrane des essais cliniques, et CINAHL), sur les sites répertoriant les essais cliniques et sur les bases de données des agences réglementaires et des laboratoires pharmaceutiques jusqu'en juin 2020. La sélection, l'analyse de la qualité méthodologique et l'extraction des données ont été réalisées de manière indépendante par deux évaluateurs (et par un troisième en cas de désaccord) selon des critères déterminés a priori.

Ont été inclus les études cliniques comparatives randomisées incluant des adultes atteint d'un trouble psychotique non-affectif nécessitant un traitement d'entretien et évaluant les antipsychotiques à action prolongée (APAP) de 1ère et de 2ème génération selon la classification ATC.

Les critères de jugement principaux évalués ont été les suivants :

- rechute : proportion de patients ayant eu au moins une rechute avant la fin de l'étude,
- acceptabilité : proportion de patients ayant arrêté l'étude avant sa fin toutes causes confondues.

La méta-analyse a été réalisée en utilisant un modèle à effet aléatoire fréquentiste. L'hypothèse de transitivité a été analysée en identifiant les potentiels modificateurs d'effet (ie. le double aveugle, la taille de l'échantillon, la durée de suivi et la dose d'antipsychotique) et en comparant leur distribution à travers les comparaisons du réseau. L'hypothèse d'absence d'hétérogénéité entre essais a été évaluée en utilisant I^2 et l'hypothèse de cohérence du réseau a reposé sur la comparaison des effets directs et indirects quand on disposait de boucles fermées dans le réseau de comparaisons. L'absence

de biais de publication a été évaluée par des funnels plots et le test d'asymétrie de Egger pour les comparaisons utilisant au moins 10 essais (comme recommandé par la Cochrane).

Pour chacun des deux critères de jugement principaux, ont également été réalisées quatre analyses de sensibilité excluant les essais sans double aveugle ; les essais comparant les antipsychotiques à un placebo ; les essais impliquant ≤ 50 patients inclus et ayant été publiés avant 1990 ; et les essais présentant un risque élevé de biais.

Résultats

Au total 78 études cliniques ($n = 11\,505$ patients) ont été incluses dans la méta-analyse en réseau : 50 % des études comparaient des APAP entre eux, la durée de suivi moyen était de 40,5 semaines (allant de 12 à 104 semaines), 76,7 % de ces études étaient en double-aveugle. La majorité des études (86 %) incluaient des patients atteints de schizophrénie (correspondant à l'AMM de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel)).

Les résultats ont montré que :

- Sur la prévention des rechutes : la palipéridone (3 mois) ($RR = 2,11$; $IC_{95\%} [1,05-4,24]$), l'aripiprazole et la fluphenazine ont été supérieurs à l'halopéridol ;
- Sur l'acceptabilité : la palipéridone (3 mois) n'a pas été supérieure aux autres antipsychotiques ; seul l'aripiprazole a été supérieur au bromépidol, à la fluphenazine, à la palipéridone (1-mois), à la pipotiazine et à la rispéridone.

L'ensemble des hypothèses requises pour la validité d'une méta-analyse en réseau a été évalué (transitivité, cohérence, absence de biais au niveau des essais inclus, absence de biais de publication ou de report et absence d'hétérogénéité de l'effet traitement au sein des différents essais).

La portée des résultats est cependant limitée par les points suivants :

- les critères d'inclusion des études avec l'inclusion d'études en ouvert pour un peu moins d'un quart des études (23,3 %) ;
- les critères d'inclusion des patients avec l'inclusion d'études réalisées chez des patients atteints d'autres pathologies que la schizophrénie (14 %), ne correspondant pas à l'AMM de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ;
- l'hétérogénéité en termes de durée de suivi des patients (12 à 104 semaines) ;
- la sélection de patients dans les études réalisées avec TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) par rapport aux autres antipsychotiques LP, les patients ayant eu au préalable une phase de stabilisation sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) avant randomisation sous placebo ou TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), et pouvant de ce fait induire une augmentation de la taille d'effet.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent avis.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 5 octobre 2016)

En termes de tolérance, les événements indésirables retrouvés plus fréquemment sous PP3M par rapport au groupe placebo ont été : céphalées, prise de poids, rhinopharyngite et hyperprolactinémie. L'incidence de survenue de ces événements indésirables était inférieure à 9 % dans le groupe PP3M. Des symptômes extrapyramidaux ont été rapportés dans les essais dont une akathisie (3,9 %), un parkinsonisme (3,6 %) et un tremblement (1,4 %). Dans l'étude PSY-3011, l'incidence de survenue d'une douleur au site d'injection semble peu différer entre les groupes (2,8 % dans le groupe PP3M et 1,2 % dans le groupe PP1M).

3.3.2 Nouvelles données de tolérance fournies à l'appui de cette réévaluation

3.3.2.1 Etude clinique : étude OPTIMUS

La méthodologie et des résultats de l'étude OPTIMUS sont décrits dans la rubrique « 3.4. Données d'utilisation » du présent avis.

La collecte des données de tolérance lors de l'étude OPTIMUS n'a pas été systématique et seuls les EI spontanément signalés ont été collectés au cours de l'étude (incidence de 0,5 % parmi les 390 patients inclus dans l'étude) ; un EI considéré comme lié au traitement a été rapporté (hypersalivation).

3.3.2.2 Données de la littérature

Le laboratoire a fourni la publication d'une analyse rétrospective²⁵ dans la base de données française de pharmacovigilance sur la période de 2013 à 2019 dont l'objectif a été de décrire les EI liés au traitement par palmitate de palipéridone (PP1M et PP3M) ayant entraîné un décès ou des EI pouvant engager le pronostic vital. Ont été rapportés parmi les 473 EI liés au palmitate de palipéridone rapportés, 13 décès, soit un taux de décès de 0,06/1000 patients et 14 événements ayant engagé le pronostic vital, soit 0,06/1000 patients ; les EI étaient principalement cardiorespiratoires (n=17 ; 63 %).

3.3.2.3 Autres données : PBRER, PGR et RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis d'inscription du 5 octobre 2016), le RCP de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) a fait l'objet de rectificatifs en date du 9 avril 2021 concernant les principales rubriques suivantes (cf. annexe) :

- 4.2 Posologie et mode d'administration
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.8 Effets indésirables
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

²⁵ Boels D, Mahé J, Olry A, Citterio-Quentin A, Moragny J, Jolliet P. Fatal and life-threatening ADRs associated with paliperidone palmitate: an observational study in the French pharmacovigilance database. Clin Toxicol (Phila). 2021 Sep;59(9):786-793

Le laboratoire a fourni les deux rapports périodiques de pharmacovigilance (EU PBRER) de palmitate de palipéridone, couvrant les périodes du 01 juillet 2015 au 30 juin 2018 et du 01 Juillet 2018 au 30 Juin 2021. Au cours de cette période, un signal de Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et Nécrolyse épidermique toxique (NET) a été identifié avec la rispéridone. Les RCP américains des spécialités RISPEDAL et RISPERDAL CONSTA ont été mis à jour à la suite d'une demande de la FDA afin d'intégrer ce signal. Les RCP des spécialités à base de palmitate de palipéridone ont également été également mis à jour par la suite en intégrant ce risque comme EI grave potentiel, la palipéridone étant le principal métabolite actif de la rispéridone.

Le résumé des risques du PGR de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (version 10.1, 22/11/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Exposition pendant la grossesse

3.4 Données d'utilisation

3.4.1 Etude OPTIMUS⁹

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale multicentrique française dont l'objectif a été de décrire dans la pratique courante : les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), les motifs de prescription, les caractéristiques du traitement et les modifications de prise en charge non pharmacologiques associées à l'instauration du traitement. L'étude a été réalisée entre le 17 mai (1er patient inclus) et le 21 décembre 2018 (dernier patient inclus) soit un recrutement de 7 mois environ.

Les critères de participations des prescripteurs ont été les psychiatres hospitaliers publics et/ou privés traitant de la schizophrénie et prescrivant des antipsychotiques longue durée d'action, incluant TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel). Les données ont été collectées par un investigateur au cours d'une visite unique.

Les principaux critères d'inclusion des patients ont été les patients adultes ambulatoires ayant eu une instauration de traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et ayant reçu une première injection de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) dans les quatre mois précédent la visite d'étude.

Population de l'étude

Parmi les 13 283 psychiatres contactés, 439 ont répondu (3,3 %) dont 242 (1,8 %) ont accepté de participer à l'étude. Les principales raisons de non-participation à l'étude ont été la non-prescription d'antipsychotiques injectables à longue durée d'action (n= 41/197 répondants soit 21 %), la réticence de participer à une étude observationnelle (n=37/197 ; 20 %), l'absence de patients éligibles (n=35/197 ; 18 %) et le manque de temps (n=24/197 ; 12 %). Un total de 120 centres a été inclus et la majorité des prescripteurs (81 %) exerçaient en secteur public.

Sur la période concernée de mai à décembre 2018, 402 patients ont été sélectionnés dont 390 patients inclus dans l'étude. Les 12 patients non inclus n'ont pas rempli le critère d'inclusion d'avoir reçu une

première injection de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) dans les quatre mois précédent la visite d'étude.

Le diagnostic de schizophrénie a été établi pour 350/390 patients inclus (soit 90 % des patients) considérée comme la population d'analyse de l'étude. Les autres diagnostics ont été les suivants : troubles schizoaffectifs (3,8 %), autres troubles psychotiques (3,1 %), troubles bipolaires (1,3 %) et autres troubles du comportement ou déficits mentaux (1,3 %).

Résultats

Concernant les caractéristiques démographiques des 390 patients inclus, la majorité (70 %) étaient de sexe masculin. L'âge moyen était de 41 ans dont la plupart (83,9%) âgés entre 25 et 59 ans. L'IMC médian était de 26 et le pourcentage de patients obèses ($IMC \geq 30$) était de 20 %. Environ 21 % des patients avaient une activité professionnelle.

Concernant les caractéristiques de la maladie, parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, le délai médian entre le diagnostic et l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) était de 9,3 ans et 21 % des patients étaient à un stade précoce de la maladie (i.e. âge inférieur à 30 ans ou diagnostic dans les deux dernières années et sous traitement depuis moins de 5 ans). Le pourcentage de patients ayant eu une hospitalisation dans l'année précédant l'instauration du traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) était de 29 % avec un nombre moyen de 1,3 (+/- 0,6 hospitalisation) et une durée médiane de 42 jours (min-max : 2-335). En termes de comorbidités, 17 % des patients avaient au moins une comorbidité psychiatrique (anxiété : 14 % et troubles majeurs dépressifs : 5 %) et un quart des patients (26 %) avaient au moins une addiction. Un peu plus de la moitié des patients étaient fumeurs actifs (59 %). Le score CGI-S médian était de 4,0 points (min-max : 1-7) dont 37 % des patients définis comme en rémission clinique selon l'étude (i.e. avec un score CGI-S ≤ 3).

Concernant l'initiation de traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, la durée médiane de traitement par XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) avant l'initiation de XEPLION (palmitate de palipéridone trimestriel) était de 1,3 ans (min-max : 0,1 – 8,7) dont 10 % des patients pendant moins de 4 mois, 14 % entre 4 et 6 mois, 20 % entre 6 et 12 mois et 56 % des patients au moins 12 mois. Les dernières doses de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) injectées avant l'initiation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) étaient respectivement de 25 mg (0,6 % des patients), 50 mg (7 %), 75 mg (16 %), 100 mg (43 %) et 150 mg (33 %).

L'observance au traitement sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) avant l'initiation de XEPLION (palmitate de palipéridone trimestriel) a été considérée comme bonne selon l'investigateur pour 71 % des patients et irrégulière pour 29 % des patients. La première administration de TREVICTA TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) a été réalisée principalement en ambulatoire (56 % des cas), à domicile (21 % des cas) et en hôpital de jour (12 % des cas).

Une analyse de prescription en conformité avec le RCP a été réalisée dans l'ensemble de la population incluse (n=390) (associations des facteurs suivants : diagnostic schizophrénie, âge ≥ 18 ans, traitement préalable sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) pendant au moins 4 mois, stabilisation sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel), conversion de dose appropriée, délai approprié entre la première injection de XEPLION (palmitate de palipéridone trimestriel) et XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel). La prescription a été strictement conforme au RCP dans 72 % des cas. Les divergences ont majoritairement porté sur le délai inapproprié de prescription entre l'injection de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) et l'injection de XEPLION (palmitate de palipéridone trimestriel) (13 %) et un diagnostic autre que la schizophrénie (10 %)

Concernant les motifs de prescription de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, les motifs de prescription étaient la simplification du traitement (97 %), l'amélioration du confort du patient (94 %), la bonne tolérance sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (92 %), la stabilisation sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (91 %), l'efficacité sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (86 %) et le profil pharmacocinétique du médicament (80 %), l'amélioration de l'observance (61 %), l'autonomisation du patient vis-à-vis de son entourage (29,7 %) et la précarité (5 %).

TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) a été instauré sur proposition du médecin et mis en place à l'issu d'une discussion chez 63 % des patients schizophrènes. Le traitement a été instauré à la demande du patient chez 7 % des patients.

Les doses les plus couramment prescrites pour la première injection de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) étaient de 350 mg (44 %) et 525mg (33 %).

Concernant les traitements antérieurs reçus avant l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, les principaux traitements antérieurs reçus ont été un autre antipsychotique (40 %), les anxiolytiques/hypnotiques (45 %), les antidépresseurs et les anticholinergiques (23 % respectivement) et les thymorégulateurs (16 %). Un quart des patients (25 %) avaient reçu un traitement non pharmacologique antérieur parmi lesquels la psychoéducation (14 %), la méditation (12 %) et la formation aux aptitudes sociales (9 %).

Concernant les traitements concomitants reçus après l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, le pourcentage d'autres antipsychotiques reçus a diminué (31 %) tandis que les pourcentages d'autres traitements psychotropes sont restés globalement similaires (anxiolytiques/hypnotiques (41 %), antidépresseurs (23 %), anticholinergiques (18 %) et les thymorégulateurs (13 %)). Le recours à un traitement non pharmacologique est resté dans la très grande majorité des cas similaire après l'initiation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (94 % des cas).

Le nombre médian de visites de suivi effectuées par le psychiatre avant l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) était de 12 par an (min-max [0 ; 96]) et est resté inchangé dans 86 % des cas après instauration du traitement. Parmi les 14 % des cas avec modification de la fréquence des visites, le nombre médian de visites a diminué à 4 par an (min : 0 -36).

Le nombre médian de consultations infirmières avant l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) était de 12 par an et est resté inchangé dans 62 % des cas après instauration du traitement. Une réduction de la fréquence des visites à un nombre médian de 4 par an a été observée dans 29 % des cas.

3.4.2 Etude PALMIR (non publiée)

Objectif, schéma et population de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée à partir de la base de données SNDS ayant eu pour objectifs de :

- Décrire les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et notamment les traitements antérieurs à l'initiation de ce traitement,
- Décrire les caractéristiques de l'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) en vie réelle en termes d'observance des patients et de durée de traitement,
- Décrire l'évolution des co-traitements, médicamenteux et non-médicamenteux, au cours de l'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel).

Ont été inclus les patients ayant eu une délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sur la période comprise entre le 1er septembre 2017 et le 31 décembre 2017. L'analyse a été ensuite réalisée à la fois rétrospectivement sur une période d'un an avant la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et prospectivement sur une période de deux ans après la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (extraction des données en juin 2020). N'ont pas été inclus les patients traités entre le 30 janvier 2017 (date de mise sur le marché de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel)) et le 30 août 2017²⁶.

Résultats

Entre le 1er septembre et le 31 décembre 2017, 1 721 patients ayant eu une délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ont été inclus avec un nombre stable d'initiations de traitement chaque mois concerné (433, 491, 396 et 401 patients respectivement durant les 4 mois concernés).

Concernant les caractéristiques des prescripteurs de la primo-prescription de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), la grande majorité (92 %) exerçaient en secteur hospitalier et 9 % en secteur libéral (parmi lesquels 68% d'entre eux psychiatres et 24 % médecins généralistes).

Concernant les caractéristiques des patients inclus, la majorité (73 %) étaient de sexe masculin et l'âge moyen était de 41 ans avec la plupart des patients (83%) âgés entre 25 et 59 ans, 39 % âgés entre 25 et 39 ans et 9 % âgés entre 18 et 24 ans.

Les patients inclus étaient pris en charge au titre d'une affection de longue durée pour 85% d'entre eux avec un âge moyen au début de l'ALD de 31,4 ans soit une ancienneté de l'ALD de 9,4 ans. Le motif principal de l'ALD était le motif psychiatrie (82 %). Le pourcentage de patients ayant eu un diagnostic d'addiction au cours d'une hospitalisation entre 2016 et 2019 a été de 14 %.

Concernant les conditions d'instauration du traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), la majorité des patients (1082/1721 ; 94 %) avaient eu la délivrance d'un traitement par XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) sur la période de 6 mois précédent la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ; la majorité des patients inclus (1473/1721 ; 86 %) ont eu plus de 10 délivrances de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) dans l'année précédent la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (10 délivrances pour 8 % des cas, 11 délivrances pour 15 % des cas et 12 délivrances pour 63 % des cas).

Au cours de l'année précédent la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), 7 % des patients avaient été hospitalisés pour raisons psychiatriques en secteur psychiatrique ou en MCO (Médecine, chirurgie, obstétrique), avec un diagnostic CIM10 d'affection psychiatrique. Au moins deux délivrances d'un antipsychotique (hors produits à base de rispéridone) avaient été effectuées chez 18 % des patients inclus.

Concernant les conditions d'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), les pourcentages de patients encore traités²⁷ à 6 mois, à 1 an et à 2 ans après la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ont été respectivement de : 86 %, 76 % et 63 %. Un total de 948/1721 patients (55 %) ont eu 4 délivrances de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) au cours de la 2ème année de traitement. Au total, 638/1721 patients (37 %) ont arrêté le traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sur la période de 2 ans de suivi ; les

²⁶ Le motif de non-inclusion des patients durant cette période a été le suivant selon le protocole : « les patients ont été exclus de manière à ne pas induire de biais potentiels de sélection des patients, dans la mesure où les premiers mois de mise sur le marché d'un nouveau traitement correspondaient à la période durant laquelle les médecins se sont approprié le produit ».

²⁷ Un arrêt de traitement de TREVICTA a été défini par l'absence de délivrance dans les 6 mois suivant la date de sa précédente délivrance. La durée du traitement chez les patients qui ont arrêté TREVICTA a été calculée de la première délivrance de ce médicament jusqu'à la dernière délivrance identifiée plus 3 mois, pour couvrir la durée de traitement de cette dernière délivrance.

traitements reçus par ces patients à l'arrêt de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sont décrits ci-dessous :

- Switch vers XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (307/1721 patients ; 18 %)
- Absence de switch vers un nouvel antipsychotique (132/1721 patients ; 8 %) avec parmi ceux-ci 35/1721 patients (2 %) hospitalisés en MCO et/ou PSY après l'arrêt de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel)
- Reprise à distance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (au-delà de 6 mois après l'arrêt) (64/1721 patients ; 4 %)
- Switch vers une autre rispéridone (52/1721 ; 3 %)
- Switch vers un autre antipsychotique (48/1721 ; 3 %)
- Perte de vue²⁸ (35/1721 ; 2 %)

Les analyses suivantes ont été réalisées uniquement sur l'effectif de patients ayant été traités pendant au moins 24 mois (n= 1037 patients) : évolution des co-traitements médicamenteux (antipsychotiques hors XEPLION/TREVICTA (palmitate de palipéridone), antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques/sédatifs), évolution des consultations et évolution des hospitalisations sur trois périodes distinctes (12 mois avant la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), 0 à 12 mois après la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et 12 à 24 mois après la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel))

- l'évolution des pourcentages de patients ayant eu au moins une délivrance d'un autre psychotrope a été la suivante respectivement pour chacune des trois périodes : antipsychotique [hors XEPLION et TREVICTA (palmitate de palipéridone)] : 21 %, 14 % et 14% ; antidépresseurs : 21%, 20 % et 18% ; anxiolytiques : 39%, 34 % et 34% ; hypnotiques ou sédatifs 24%, 20 % et 20%.
- l'évolution des consultations²⁹ a été relativement stable et a été la suivante respectivement pour chacune des trois périodes : consultation psychiatrie libérale : 13 %, 12 % et 13% ; consultation à l'hôpital : 28 %, 28 % et 32 % ; consultation en médecine générale : 66 %, 74 % et 74 % ; acte infirmier : 44 %, 43 % et 47 %
- l'évolution des hospitalisations³⁰ a été la suivante respectivement pour chacune des trois périodes :
 - hospitalisation en secteur psychiatrique : diminution des pourcentages entre l'année précédant la première délivrance et les deux années suivantes : 30 %, 13 % et 13 % avec des nombres moyens respectifs d'hospitalisation de 2,5 ; 3,2 et 2,9
 - hospitalisation en MCO : pourcentages respectifs de 15 %, 10 % et 14 % avec des nombres moyens respectifs d'hospitalisation de 1,5 ; 1,5 et 1,8.

3.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

²⁸ Définis comme les patients pour lesquels aucune consommation de soins n'a été observée en 2019

²⁹ Les pourcentages correspondent aux pourcentages de patients ayant consulté dans différentes structures au moins une fois sur les 3 périodes de 12 mois concernées.

³⁰ Les pourcentages correspondent aux pourcentages de patients sujets hospitalisés en secteur psychiatrique (hors hospitalisations de jour) au moins une fois sur les 3 périodes de 12 mois concernées.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

La demande d'inscription initiale de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) évaluée par la Commission en 2016 (avis du 5 octobre 2016¹) a reposé sur les données de deux études de phase III, ayant évalué l'efficacité et la tolérance des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone (TREVICTA) versus placebo d'une part et versus les injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) d'autre part. La non-infériorité de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) a été démontrée en termes de pourcentage de rechutes sur 48 semaines par rapport aux injections mensuelles de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel). Aucune démonstration d'amélioration de la tolérance ou de la qualité de vie des injections trimestrielles de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) par rapport aux injections mensuelles de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) n'a été établie. La Commission a alors octroyé à TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) un SMR important et a estimé qu'il n'apportait pas d'ASMR (ASMR V) par rapport à XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel). Elle a ainsi estimé que TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) représentait une alternative aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) dans les situations où l'espacement des injections ne serait pas préjudiciable au suivi régulier du patient qui est au minimum mensuel, et qui ne se limite pas à la seule prise médicamenteuse (suivi psychothérapeutique, psychoéducation, réhabilitation sociale, notamment).

En ce sens, la Commission a souhaité la mise en place d'une étude de suivi sur les patients débutant un traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel). L'objectif de cette étude serait notamment de décrire en vie réelle :

- les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ;
- les caractéristiques de son utilisation en vie réelle, dont le motif de prescription, l'observance, la durée de traitement, et le délai entre chaque injection ;
- l'évolution des co-traitements, médicamenteux et non médicamenteux, au cours de l'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel).

Le présent avis concerne la réévaluation de la place dans la stratégie thérapeutique de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et porte sur :

- les résultats finaux de deux études post-inscription (OPTIMUS et PALMIR) demandées par la Commission ;
- les données issues d'une comparaison indirecte de la littérature : la méta-analyse en réseau d'Ostuzzi et al. publiée en 2021 évaluant les données récentes concernant la proportion de rechute et l'acceptabilité des antipsychotiques à action prolongée chez les patients adultes atteints de psychoses non affectives ;
- ainsi que sur les données actualisées de tolérance.

Etude OPTIMUS

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale multicentrique française dont l'objectif a été de décrire dans la pratique courante : les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), les motifs de prescription, les caractéristiques du traitement et les modifications de prise en charge non pharmacologiques associées à l'instauration du traitement. L'étude a été réalisée entre le 17 mai (1er patient inclus) et le 21 décembre 2018 (dernier patient inclus).

Les principaux critères d'inclusion des patients ont été les patients adultes ambulatoires ayant eu une instauration de traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et ayant reçu une première injection de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) dans les quatre mois précédent la visite d'étude.

Parmi les 13 283 psychiatres contactés, 439 ont répondu (3,3 %) dont 242 (1,8 %) ont accepté de participer à l'étude. Un total de 120 centres a été inclus et la majorité des prescripteurs (81 %) exerçaient en secteur public. Sur la période concernée de mai à décembre 2018, 402 patients ont été sélectionnés dont 390 patients inclus dans l'étude.

Le diagnostic de schizophrénie a été établi pour 350/390 patients inclus (soit 90 % des patients) et 10 % des patients ont reçu le traitement dans une indication hors AMM.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus ont été globalement similaires à celles observées dans les études de phase III comparatives.

Concernant les caractéristiques de la maladie, parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, le délai médian entre le diagnostic et l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) était de 9,3 ans et 21 % des patients étaient à un stade précoce de la maladie. Le pourcentage de patients ayant eu une hospitalisation dans l'année précédent l'instauration du traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) était de 29 % avec un nombre moyen de 1,3 (+/- 0,6 hospitalisation) et une durée médiane de 42 jours (min-max : 2-335). En termes de comorbidités, 17 % des patients avaient au moins une comorbidité psychiatrique et un quart des patients (26 %) avaient au moins une addiction. Le score médian CGI-S était de 4 points, similaire à celui rapporté dans les études de phase III comparatives. Le score PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) de sévérité des symptômes de la schizophrénie n'était pas rapporté.

Concernant l'initiation de traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, la durée médiane de traitement par XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) avant l'initiation de TREVICTA ((palmitate de palipéridone trimestriel) était de 1,3 ans (min-max : 0,1 – 8,7) dont 90 % des patients ayant reçu XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) pendant une durée ≥ 4 mois et 10 % des patients pendant moins de 4 mois (hors AMM). L'observance au traitement sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) avant l'initiation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) a été considérée comme bonne selon l'investigateur pour 71 % des patients et irrégulière pour 29 % des patients

Concernant les motifs de prescription de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), parmi les 350 patients avec diagnostic de schizophrénie, les principaux motifs de prescription ont été la simplification du traitement (97 %), l'amélioration du confort du patient (94 %), la bonne tolérance sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (92 %), la stabilisation sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (91 %), l'efficacité sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (86 %) et le profil pharmacocinétique du médicament (80 %). L'amélioration de l'observance n'a été répertoriée que pour 61 % des patients.

Les doses les plus couramment prescrites pour la première injection de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ont été principalement les doses les plus élevées (350 mg (44 %) et 525 mg (33 %)).

Concernant les évolutions avant/après instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) :

- le pourcentage d'autres antipsychotiques reçus a diminué (40 % avant administration à 31 % après administration) tandis que les pourcentages d'autres traitements psychotropes sont restés globalement similaires (anxiolytiques/hypnotiques (41 %), antidépresseurs (23 %), anticholinergiques (18 %) et les thymorégulateurs (13 %)). Le recours à un traitement non pharmacologique est resté dans la très grande majorité des cas ((94 %) similaire après

- l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (avec un quart des patients (25 %) ayant reçu un traitement non pharmacologique antérieur).
- le nombre médian de visites de suivi effectuées par le psychiatre et de consultations infirmières avant l'instauration de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) était respectivement de 12 par an dans les deux cas et est resté inchangé respectivement dans 86 % et 62 % des cas après instauration du traitement tandis ; ces résultats sont cependant à interpréter avec précaution compte-tenu du suivi limité de l'étude (jusqu'à 4 mois au maximum post-instauration de traitement)

Etude PALMIR

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée à partir de la base de données SNDS ayant eu pour objectifs de :

- Décrire les caractéristiques des patients traités par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et notamment les traitements antérieurs à l'initiation de ce traitement,
- Décrire les caractéristiques de l'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) en vie réelle en termes d'observance des patients et de durée de traitement,
- Décrire l'évolution des co-traitements, médicamenteux et non-médicamenteux, au cours de l'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel).

Ont été inclus les patients ayant eu une délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sur la période comprise entre le 1er septembre 2017 et le 31 décembre 2017. L'analyse a été ensuite réalisée à la fois rétrospectivement sur une période d'un an avant la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et prospectivement sur une période de deux ans après la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (extraction des données en juin 2020).

Entre le 1er septembre et le 31 décembre 2017, 1 721 patients ayant eu une délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ont été inclus.

Concernant les caractéristiques des prescripteurs de la primo-prescription de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), la grande majorité (92 %) exerçaient en secteur hospitalier.

Les caractéristiques démographiques des patients inclus ont été globalement similaires à celles observées dans les études de phase III comparatives. Le pourcentage de patients ayant eu un diagnostic d'addiction au cours d'une hospitalisation entre 2016 et 2019 a été de 14 %.

Concernant les conditions d'instauration du traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), la majorité des patients (94 %) avaient eu la délivrance d'un traitement par XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) sur la période de 6 mois précédent la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ; la majorité des patients inclus (86 %) ont eu plus de 10 délivrances de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) dans l'année précédant la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (10 délivrances pour 8 % des cas, 11 délivrances pour 15 % des cas et 12 délivrances pour 63 % des cas). Au cours de l'année précédant la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), 7 % des patients avaient été hospitalisés pour raisons psychiatriques en secteur psychiatrique ou en MCO (Médecine, chirurgie, obstétrique), avec un diagnostic CIM10 d'affection psychiatrique. Au moins deux délivrances d'un antipsychotique (hors produits à base de rispéridone) avaient été effectuées chez 18 % des patients inclus.

Concernant les conditions d'utilisation de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), les pourcentages de patients encore traités à 6 mois, à 1 an et à 2 ans après la première délivrance de

TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) ont été respectivement de : 86 %, 76 % et 63 %. Un total de 948/1721 patients (55 %) ont eu 4 délivrances de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) au cours de la 2ème année de traitement. Au total, 37 % des patients ont arrêté le traitement par TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sur la période de 2 ans de suivi avec comme principaux traitements reçus par ces patients à l'arrêt de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) : switch vers XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (18 %) ou une absence de switch vers un nouvel antipsychotique (8 %)

Les analyses suivantes ont été réalisées uniquement sur l'effectif de patients ayant été traités pendant au moins 24 mois (n= 1037 patients) : évolution des co-traitements médicamenteux (antipsychotiques hors XEPLION/TREVICTA (palmitate de palipéridone), antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques/sédatifs), évolution des consultations et évolution des hospitalisations sur trois périodes distinctes (12 mois avant la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel), 0 à 12 mois après la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et 12 à 24 mois après la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel)) :

- **l'évolution des pourcentages de patients ayant eu au moins une délivrance d'un autre psychotrope** a été la suivante entre la période de 12 mois avant la première délivrance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et 2 ans après cette première délivrance : diminution des antipsychotique à 2 ans [hors XEPLION et TREVICTA (palmitate de palipéridone)] : 21 % versus 14 % tandis que les autres psychotropes sont restés relativement stables (antidépresseurs : 21% versus 18% ; anxiolytiques : 39% versus 34% ; hypnotiques ou sédatifs 24% versus 20%).
- **l'évolution des consultations³¹** a été relativement stable : consultation psychiatrie libérale : 13 %, versus 13% ; consultation à l'hôpital : 28 % versus 32 % ; consultation en médecine générale : 66 % versus 74 % ; acte infirmier : 44 % versus 47 %
- **l'évolution des hospitalisations³²** a été la suivante :
 - **hospitalisation en secteur psychiatrique** : diminution des taux d'hospitalisation : 30 % versus 13 % avec des nombres moyens respectifs d'hospitalisation de 2,5 versus 2,9
 - **hospitalisation en MCO** : relativement stable avec des pourcentages respectifs de 15 % versus 14 % avec des nombres moyens respectifs d'hospitalisation de 1,5 versus 1,8.

Méta-analyse Ostuzzi et al.¹³

Les résultats de la métá-analyse ont montré que :

- Sur la prévention des rechutes : la palipéridone (3 mois) ($RR = 2,11$; $IC_{95\%} [1,05-4,24]$), l'aripiprazole et la fluphenazine ont été supérieurs à l'halopéridol
- Sur l'acceptabilité : la palipéridone (3 mois) n'a pas été supérieure aux autres antipsychotiques ; seul l'aripiprazole a été supérieur au bromépidol, à la fluphenazine, à la palipéridone (1-mois), à la pipotiazine et à la rispéridone.

³¹ Les pourcentages correspondent aux pourcentages de patients ayant consulté dans différentes structures au moins une fois sur les 3 périodes de 12 mois concernées.

³² Les pourcentages correspondent aux pourcentages de patients sujets hospitalisés en secteur psychiatrique (hors hospitalisations de jour) au moins une fois sur les 3 périodes de 12 mois concernées.

Données de tolérance actualisées

Le profil de tolérance rapporté a été cohérent avec celui déjà connu du palmitate de palipéridone. Aucun nouveau signal n'a été rapporté durant cette période.

Au total, les données d'utilisation rapportées par les études post-inscription ont rapporté un usage conforme à l'AMM de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) dans la grande majorité des cas (patients préalablement stabilisés sous XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) durant une période d'au moins 4 mois). Les résultats ont suggéré un maintien des consultations de suivi après la mise sous traitement.

Cependant la portée de ces résultats est notamment limitée par les points suivants :

- la durée de suivi limitée de l'étude OPTIMUS jusqu'à 4 mois post-instaurcation de traitement sous TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) correspondant à 1 injection trimestrielle, ne permettant pas d'évaluer l'impact de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) à long terme notamment en termes d'observance sous TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) et de parcours de soins du patients (hospitalisations),
- l'absence de données de qualité de vie ne permettant notamment pas d'évaluer l'impact des injections trimestrielles par rapport aux injections mensuelles,
- les données de tolérance n'ayant pas été collectées de façon systématique dans l'étude OPTIMUS ne permettant de ce fait pas d'estimer la potentielle amélioration de la tolérance de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) par rapport aux injections mensuelles,

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité, de tolérance et d'utilisation, il n'est toujours pas attendu d'impact supplémentaire de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie des patients atteints de schizophrénie et déjà stabilisés par des injections mensuelles de palmitate de palipéridone.

L'impact sur l'organisation des soins n'est toujours pas démontré de façon robuste.

En conséquence, TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les nouvelles données ne sont pas susceptibles de modifier la place dans la stratégie thérapeutique de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) précédemment établie par la Commission dans son avis d'inscription du 5 octobre 2016.

TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) représente une alternative aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) chez les patients ne nécessitant pas d'ajustement posologique, sous réserve que l'espacement des injections ne soit pas préjudiciable au suivi médical du patient, notamment à l'instauration du traitement ; la stratégie thérapeutique chez ces patients ne repose pas sur la seule optimisation du traitement antipsychotique mais associe des interventions de

réhabilitation psychosociale et la prise en charge des éventuelles comorbidités (psychiatriques et somatiques).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les spécialités à base de palmitate de palipéridone en injections mensuelles (XEPLION).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits « positifs » (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou « négatifs » (émoussement affectif, alo-gie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social et des activités. L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients présentent des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables reste important.
- ➔ TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) représente une alternative aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) chez les patients ne nécessitant pas d'ajustement posologique, sous réserve que l'espacement des injections ne soit pas préjudiciable au suivi médical du patient, notamment à l'instauration du traitement ; la stratégie thérapeutique chez ces patients ne repose pas sur la seule optimisation du traitement antipsychotique mais associe des interventions de réhabilitation psychosociale et la prise en charge des éventuelles comorbidités (psychiatriques et somatiques).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu de l'absence de démonstration robuste de l'intérêt de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sur des critères de santé publique (pas d'amélioration de la qualité de vie, de la tolérance et pas de diminution du nombre d'hospitalisations nécessaires au suivi), TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des patients atteints de schizophrénie et stabilisés sous injection mensuelle de palmitate de palipéridone.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription des spécialités TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) sur la liste des spécialités remboursables

aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- les données initiales ayant démontré la démonstration de non-infériorité de l'efficacité des injections trimestrielles de palipéridone par rapport aux injections mensuelles,
- les nouvelles données ne permettant toujours pas de démontrer d'amélioration de la tolérance et de la qualité de vie par rapport aux injections mensuelles,

La Commission considère que REVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).

5.5 Population cible

La population cible correspond aux patients schizophrènes cliniquement stables sous injections mensuelles de XEPLION 50 mg, 75 mg, 100 mg et 150 mg (palmitate de palipéridone mensuel) et pour lesquels l'espacement des injections ne serait pas préjudiciable au suivi médical du patient ou de jeunes patients, difficilement observant, pour lesquels une forme retard, moins contraignante, est appréciée et permet une meilleure adaptation sociale.

Selon les données GERS, sur l'année 2022 :

- le nombre de boîtes de XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) (tous dosages confondus) vendues en ville et à l'hôpital, qui correspondent chacune à une injection mensuelle de palipéridone a été de respectivement de 339 263 et 55 167 soit un total de 394 430,
- le nombre de boîtes de REVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) (tous dosages confondus) vendues en ville et à l'hôpital, qui correspondent chacune à une injection trimestrielle de palipéridone a été respectivement de 46 871 et 1741 soit un total de 48 612.

Selon les données MEDIC'AM, de janvier à décembre 2022, le nombre de boîtes remboursées issues de prescriptions en ville ou hospitalière était de 349 865 pour XEPLION (palmitate de palipéridone mensuel) et de 49 785 pour REVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) permettant de prendre en charge respectivement 29 155 et 12 447 patients selon l'hypothèse d'une consommation annuelle respective de 12 boîtes et 4 boîtes.

Considérant l'ensemble de ces éléments, la population cible de REVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) est estimée à environ 41 700 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

6. Annexe - tableau face-face des modifications de RCP de TREVICTA (palmitate de palipéridone trimestriel) depuis la précédente évaluation par la Commission

AMM du 26/05/20196	AMM en vigueur (rectificatif en date du 09/04/2021)
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>TREVITA peut être instauré</p> <p><i>Substitution à partir d'autres médicaments antipsychotiques</i></p> <p>TREVICTA doit être uniquement utilisé après que le patient ait été traité de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone de préférence pendant quatre mois ou plus.</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Les injections trimestrielles de palmitate de palipéridone peuvent être instaurées</p> <p><i>Substitution à partir d'autres médicaments antipsychotiques</i></p> <p>Les patients ne doivent pas être substitués directement à partir d'un autre médicament antipsychotique car les injections trimestrielles de palmitate de palipéridone ne doivent être initiées qu'une fois le patient stabilisé par injection mensuelle de palmitate de palipéridone.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Dyskinésie tardive</p> <p>Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs de la dopamine ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont la palipéridone, doit être envisagé.</p> <p>Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA.</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Dyskinésie tardive/<i>symptômes extrapyramidaux</i></p> <p>Les médicaments qui possèdent des propriétés antagonistes des récepteurs de la dopamine ont été associés à l'induction de dyskinésie tardive caractérisée par des mouvements anormaux involontaires, prédominant au niveau de la langue et/ou du visage. Si les signes et symptômes d'une dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, dont la palipéridone, doit être envisagé.</p> <p>Il convient de prendre en considération la longue durée d'action de TREVICTA.</p> <p>La prudence est recommandée chez les patients recevant de façon concomitante des psychostimulants (par exemple, méthylphénidate) et la palipéridone, car des symptômes extrapyramidaux peuvent apparaître lors de l'ajustement de l'un ou des deux médicaments. L'arrêt progressif du traitement stimulant est recommandé (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...]</p> <p>Excipients</p> <p>Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».</p>
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p><i>Utilisation concomitante de TREVICTA avec des psychostimulants</i></p> <p>L'utilisation concomitante de psychostimulants (exemple, méthylphénidate) avec la palipéridone peut entraîner des symptômes extrapyramidaux lors de l'ajustement de l'un ou des deux traitements (voir rubrique 4.4).</p>
<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. Le palmitate de</p>	<p>4.6 Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>Il n'existe pas de données appropriées sur l'utilisation de la palipéridone pendant la grossesse. Le palmitate de</p>

palipéridone injecté par voie intramusculaire et la palipéridone administrée par voie orale n'ont pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés à la palipéridone pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

palipéridone injecté par voie intramusculaire et la palipéridone administrée par voie orale n'ont pas montré d'effets tératogènes au cours des études chez l'animal, mais d'autres types de toxicité sur la reproduction ont été observés (voir rubrique 5.3). Les nouveau-nés exposés à la palipéridone pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque de réactions indésirables, incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après l'accouchement. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, trouble de l'alimentation. En conséquence, les nouveau-nés doivent être étroitement surveillés.

TREVICTA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de réelle nécessité.

Les effets suivants sont tous les EI rapportés avec la palipéridone par catégorie de fréquence estimée à partir des essais cliniques menés avec TREVICTA et le palmitate de palipéridone mensuel . Les termes et fréquences suivants sont utilisés : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$)	très fréquent ($\geq 1/10$) fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) très rare ($< 1/10\,000$)
Peu fréquent : hyperprolactémie	Fréquent : hyperprolactémie
	hyperglycémie, prise de poids, perte de poids, diminution de l'appétit
diabète , hyperinsulinémie, augmentation de l'appétit, anorexie, diminution de l'appétit	diabète , hyperinsulinémie, augmentation de l'appétit, anorexie
Insomnie	insomnie
trouble du sommeil	trouble du sommeil, manie ,
Manie , état de confusion	catatonie , état de confusion, somnambulisme ,
	Indéterminée : trouble des conduites alimentaires lié au sommeil
convulsion	convulsion, trouble de l'équilibre, coordination anormale
coma diabétique, coordination anormale	
	syndrome de l'iris hypotonique (peropératoire)
Fréquent : bradycardie	Peu fréquent : posturale, bradycardie ,
Peu fréquent : encombrement des voies respiratoires , sifflements,	Fréquent : dyspnée, encombrement des voies respiratoires , sifflements,
Peu fréquent : dysphagie ,	Fréquent : gastro-entérite, dysphagie ,
Fréquent : rash	Peu fréquent : , prurit, rash
	syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, angioédème,
Indéterminée : rhabdomyolyse	Rare : rhabdomyolyse , enflure des articulations
trouble de l'éjaculation, menstruation retardée , trouble menstruel, gynécomastie, galactorrhée,	trouble de l'éjaculation, trouble menstruel, gynécomastie, dysfonctionnement sexuel, douleur mammaire
aménorrhée	aménorrhée, galactorrhée
oedème	Fréquent : œdème de la face , oedème , augmentation de la température corporelle
La fréquence des effets indésirables rapportés depuis le début de la commercialisation ne peut être déterminée car ils proviennent de rapports spontanés. Par conséquent, la	La fréquence de ces effets indésirables est qualifiée comme « indéterminée » car ils n'ont pas été observés lors d'essais cliniques portant sur le palmitate de palipéridone. Ils proviennent soit de rapports spontanés post-commercialisation

fréquence de ces effets indésirables est qualifiée comme « Indéterminée ».

et la fréquence ne peut être déterminée, soit de données issues d'essais cliniques et/ou de rapports post-commercialisation portant sur la rispéridone (quelle que soit la formulation) ou la palipéridone orale.

d L'Insomnie inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de nuit ; la convulsion inclut : **convulsion**, crise de Grand mal ; les troubles menstruels incluent : **trouble de la menstruation**, menstruation retardée, menstruation irrégulière, oligoménorrhée ; l'œdème inclut : œdème généralisé, œdème, œdème périphérique, œdème qui prend le godet.

d Dans les essais contrôlés versus placebo, un diabète a été rapporté chez 0,32 % des sujets traités par injection mensuelle de palmitate de palipéridone comparé à un taux de 0,39 % dans le groupe placebo. L'incidence globale de tous les essais cliniques était de 0,65 % chez tous les sujets traités par injection mensuelle de palmitate de palipéridone.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité clinique

L'efficacité de TREVICTA dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone pendant au moins quatre mois et dont les deux dernières doses étaient au même dosage a été évaluée au cours d'une étude randomisée à long terme en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'arrêt du traitement et une étude à long terme de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus comparateur. Pour les deux études, le critère principal était la rechute.

[...]

Une analyse intermédiaire planifiée, après la randomisation de 283 patients et 42 événements de rechute, a montré un délai de rechute significativement plus long chez les patients traités par TREVICTA comparé au placebo ($p < 0,001$). Vingt-trois pourcent (23%) des sujets du groupe placebo et 7,4% des sujets du groupe TREVICTA ont présenté une rechute. Cette étude a pris fin sur la base de ces résultats d'efficacité. Le hazard ratio était de 3,45 (IC 95% : 1,73 ; 6,88) indiquant une réduction de 71% du risque de rechute avec TREVICTA par rapport au placebo. Le délai de rechute par groupe de traitement est analysé par une courbe de Kaplan-Meier est illustré dans la Figure 1. Elle montre également le délai de rechute du groupe placebo (médiane de 274 jours), qui était significativement plus court que pour le groupe TREVICTA (la médiane n'a pas pu être estimée du fait du faible pourcentage de patients en rechute [7,4%]).

e L'Insomnie inclut : insomnie initiale, insomnie du milieu de nuit ; la convulsion inclut : crise de Grand mal ; l'œdème inclut : œdème généralisé, œdème périphérique, œdème qui prend le godet ; les troubles menstruels incluent : menstruation retardée, menstruation irrégulière, oligoménorrhée

Des cas de thromboembolies veineuses, incluant des cas d'embolies pulmonaires et de thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques (fréquence indéterminée) [...]

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Efficacité clinique

L'efficacité de TREVICTA dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone pendant au moins quatre mois et dont les deux dernières doses étaient au même dosage a été évaluée au cours d'une étude randomisée à long terme en double aveugle, contrôlée versus placebo, évaluant l'arrêt du traitement et une étude à long terme de non infériorité, en double aveugle, contrôlée versus comparateur. Pour les deux études, le critère principal était la rechute.

[...]

Cette étude a pris fin sur la base d'une analyse intermédiaire préalablement planifiée après randomisation de 283 patients et observation de 42 événements de rechute.

D'après l'analyse finale ($N = 305$), 42 patients (29,0%) du groupe placebo et 14 patients (8,8%) du groupe TREVICTA ont présenté une rechute durant la phase en double aveugle. Le hazard ratio a été de 3,81 (IC 95% : 2,08 ; 6,99) indiquant une réduction de 74% du risque de rechute avec TREVICTA par rapport au placebo. Le délai avant rechute par groupe de traitement analysé dans une courbe de Kaplan-Meier est illustré dans la Figure 1. Une différence significative ($p < 0,0001$) dans le délai avant rechute en faveur de TREVICTA a été constatée entre les deux groupes de traitement. Le délai avant rechute du groupe placebo (médiane de 395 jours) était significativement plus court que pour le groupe TREVICTA (la médiane n'a pas pu être estimée du fait du faible pourcentage de patients en rechute [8,8%]).