

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 octobre 2016

Date d'examen par la Commission : 21 septembre 2016

palipéridone (palmitate de)

TREVICTA 175 mg, suspension injectable à libération prolongée

B/1 seringue préremplie à 0,875 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 1 4)

TREVICTA 263 mg, suspension injectable à libération prolongée

B/1 seringue préremplie à 1,315 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 2 1)

TREVICTA 350 mg, suspension injectable à libération prolongée

B/1 seringue préremplie à 1,750 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 3 8)

TREVICTA 525 mg, suspension injectable à libération prolongée

B/1 seringue préremplie à 2,625 ml + 2 aiguilles (CIP : 34009 300 598 4 5)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	N05AX13 (antipsychotique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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). »

SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de non-infériorité de l'efficacité des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone par rapport aux injections mensuelles, - l'absence d'amélioration de la tolérance et de la qualité de vie par rapport aux injections mensuelles, <p>la Commission considère que TREVICTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION).</p>
ISP	<p>Compte tenu de l'absence de démonstration de l'intérêt de TREVICTA 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 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.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TREVICTA est 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, réhabilitations sociales, notamment).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 26 mai 2016
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale réservée aux spécialistes en psychiatrie. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2015 N Système nerveux N05 Psycholeptiques N05A Antipsychotiques N05AX Autres antipsychotiques N05AX13 Palipéridone

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités TREVICTA, à base de palmitate de palipéridone, en injection trimestrielle, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités dans l'indication du traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone.

Le palmitate de palipéridone est déjà commercialisé et pris en charge en France en injection mensuelle (XEPLION). Pour rappel, dans son avis d'inscription du 1^{er} février 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu de XEPLION était :

- important dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone, sans amélioration du service médical rendu (ASMR V) ;
- insuffisant dans le traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« 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). »

04 POSOLOGIE

« Posologie

TREVICTA 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 doit être initié à la place de la prochaine injection mensuelle de palmitate de palipéridone planifiée (± 7 jours). La dose de TREVICTA doit être calculée sur la base de la précédente dose de palmitate de palipéridone mensuel en utilisant une dose 3,5 fois plus élevée comme indiqué dans le tableau suivant :

Doses de TREVICTA pour les patients traités de manière appropriée par injections mensuelles de palmitate de palipéridone

Si la dernière dose de l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone est de	Initier TREVICTA à la dose suivante
50 mg	175 mg
75 mg	263 mg
100 mg	350 mg
150 mg	525 mg

En l'absence d'étude, il n'existe pas de dose équivalente de TREVICTA pour la dose de 25 mg de l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone.

Suite à la dose initiale de TREVICTA, TREVICTA doit être administré une fois par trimestre via injection intramusculaire (\pm 2 semaines, voir également la rubrique Oubli de dose)

Si nécessaire, l'ajustement de dose de TREVICTA peut être effectué tous les 3 mois par paliers dans l'intervalle de dose recommandé allant de 175 mg à 525 mg, en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. En raison de la longue durée d'action de TREVICTA, la réponse du patient à un ajustement de dose peut ne pas être observée avant plusieurs mois (voir rubrique 5.2 du RCP). Si les symptômes du patient persistent, ils devront être pris en charge selon la pratique clinique.

Substitution à partir d'autres médicaments antipsychotiques

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.

Substitution de TREVICTA par un autre médicament antipsychotique

En cas d'arrêt du traitement par TREVICTA, ses caractéristiques de libération prolongée devront être prises en compte.

Substitution de TREVICTA par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone

Lors de la substitution de TREVICTA par une injection mensuelle de palmitate de palipéridone, l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone doit être administrée à la place de la prochaine dose de TREVICTA en utilisant une dose 3,5 fois plus faible comme indiqué dans le tableau suivant. [...]

Doses mensuelles de palmitate de palipéridone pour les patients lors de la substitution de TREVICTA

Si la dernière dose de TREVICTA est de	Initier l'injection mensuelle de palmitate de palipéridone 3 mois plus tard, à la dose suivante
175 mg	50 mg
263 mg	75 mg
350 mg	100 mg
525 mg	150 mg

Substitution de TREVICTA par les comprimés à libération prolongée de palipéridone orale

Lors de la substitution de TREVICTA par les comprimés à libération prolongée de palipéridone, l'administration quotidienne des comprimés à libération prolongée de palipéridone doit débuter 3 mois après la dernière dose de TREVICTA et le traitement par les comprimés à libération prolongée de palipéridone doit être poursuivi comme indiqué dans le tableau ci-dessous. [...]

Doses des comprimés à libération prolongée de palipéridone pour les patients lors de la substitution de TREVICTA*

Dernière dose de TREVICTA (Semaine 0)	Semaine après la dernière dose de TREVICTA		
	Semaine 12 à 18 incluse	Semaine 19 à 24 incluse	A partir de la Semaine 25
	Dose quotidienne de palipéridone en comprimés à libération prolongée de		
175 mg	3 mg	3 mg	3 mg
263 mg	3 mg	3 mg	6 mg
350 mg	3 mg	6 mg	9 mg
525 mg	6 mg	9 mg	12 mg

*Toutes les doses de palipéridone en comprimés à libération prolongée en une prise par jour doivent être individualisées pour chaque patient, en tenant compte des variables comme les raisons de substitution, la réponse au précédent traitement par palipéridone, la sévérité des symptômes psychotiques, et/ou la prédisposition aux effets secondaires.

Oubli de dose

Schéma d'administration en cas d'oubli de dose

TREVICTA doit être injecté une fois tous les 3 mois. Afin d'éviter l'oubli de dose de TREVICTA, les patients pourront recevoir l'injection jusqu'à 2 semaines avant ou après le délai de 3 mois. [...]

Populations particulières

Patient âgé

L'efficacité et la sécurité chez les patients âgés de plus de 65 ans n'ont pas été établies. [...]

Insuffisance rénale

TREVICTA n'a pas été étudié de manière systématique chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine ≥ 50 à < 80 ml/min), les doses de palmitate de palipéridone mensuel doivent être adaptées et le patient stabilisé avant l'instauration de TREVICTA.

TREVICTA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min).

Insuffisance hépatique

TREVICTA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. D'après l'expérience acquise avec la palipéridone orale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La palipéridone n'ayant pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la prudence est recommandée chez ces patients. (Voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TREVICTA chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

TREVICTA est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Il ne doit être administré par aucune autre voie. Chaque injection doit être administrée uniquement par un professionnel de santé en une injection unique et complète. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle deltoïde ou fessier. Un changement du muscle fessier au muscle deltoïde (et *vice versa*) doit être envisagé pour les injections suivantes en cas de gêne au site d'injection (voir rubrique 4.8 du RCP). [...] »

05 BESOIN MEDICAL

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique qui se caractérise par la présence, à des degrés divers de délires, hallucinations, désorganisation de la pensée et appauvrissement psychique. Sa gravité est liée au handicap qu'elle entraîne, à son âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et à son retentissement majeur sur le plan personnel, social, familial ou professionnel¹. L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients présentent des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique.

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...)^{2,3}.

Les objectifs du traitement se répartissent schématiquement en trois étapes selon l'évolution de la maladie. Lors de l'épisode psychotique aigu, l'objectif est de contrôler rapidement les symptômes, notamment l'agitation. S'ensuit généralement une phase de stabilisation, durant 6 à 18 mois, au cours de laquelle les choix thérapeutiques sont ajustés selon l'évolution des symptômes et la tolérance. Au décours de cette phase transitoire, la phase de stabilité est atteinte et les objectifs thérapeutiques consistent à minimiser sur le long terme le retentissement de la maladie (maintien de la rémission, atténuation des symptômes psychotiques, prévention des rechutes) et celui des effets secondaires du traitement^{4,5}. Ce traitement d'entretien est instauré sur une période de plusieurs années. Il permet d'observer également la persistance de symptômes résiduels. Il est réévalué si une phase aiguë survient à nouveau ou si la symptomatologie résiduelle est trop invalidante.

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie, notamment les antipsychotiques de seconde génération, moins pourvoyeurs d'effets indésirables que les antipsychotiques de première génération, et recommandés en première intention.

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 présents.

Neuf antipsychotiques injectables à action prolongée dont quatre antipsychotiques atypiques (aripiprazole, rispéridone, palipéridone et olanzapine) sont actuellement pris en charge en France, permettant une injection toutes les deux semaines ou mensuelle.

¹ 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.

² 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>

³ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

⁴ Verdoux H. Facteurs prédictifs de récurrence et devenir des patients souffrant de schizophrénie. *Rev Prat* 2013;63:343-8.

⁵ Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. *Rev Prat* 2013;63:349-53.

Le besoin médical reste malgré tout partiellement couvert.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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 sont les spécialités à base de palmitate de palipéridone en injections mensuelles.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
XEPLION (palmitate de palipéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	« XEPLION est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone. »	1 ^{er} fév. 2012 Inscription	Important	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.	Oui
	« 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. »		Insuffisant		Non

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les spécialités XEPLION sont les seuls comparateurs pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Les spécialités TREVICTA ont obtenu l'AMM en Europe et sont prises en charge au Royaume-Uni ainsi qu'en Allemagne depuis juin 2016.

Ces spécialités ont obtenu l'AMM aux Etats-Unis sous le nom d'INVENGA-TRINZA en mai 2015 et sont pris en charge dans cette indication⁶ (Medicare, Medicaid et *Veterans Affairs Department*).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre de la demande d'inscription de TREVICTA, le laboratoire a fourni les données d'une étude de phase III versus placebo (PSY-3012), et d'une étude de phase III de non-infériorité versus XEPLION (PSY-3011). Les paramètres pharmacocinétiques ont également été étudiés dans ces études ainsi que dans l'étude de phase I PSY-1005.

08.1 Efficacité

8.1.1 Paramètres pharmacocinétiques

Les données sur les paramètres pharmacocinétiques ont été évaluées sur 308 sujets de l'étude de phase 1 PSY-1005, et sur respectivement 504 et 397 patients inclus dans les études de phase III PSY-3011 et PSY-3012

Après une administration à dose unique de palipéridone en injection trimestrielle (PP3M) après au moins 4 mois de traitement avec palipéridone en injection mensuelle (PP1M), la palipéridone a été absorbée avec un T_{max} médian de 23 à 31 jours et une demi-vie estimée entre 84 et 95 jours après injection dans le deltoïde et entre 118 et 139 jours après injection dans le muscle glutéal, pour des doses de 175 à 525 mg. Après injection intramusculaire de doses de 175 à 525 mg de TREVICTA dans le muscle deltoïde, en moyenne, une C_{max} plus élevée de 11-12% a été observée en comparaison avec les injections réalisées dans le muscle fessier.

Selon l'EPAR, « Étant donné que PP3M est indiqué uniquement pour les patients déjà stabilisés sur PP1M, aucune recommandation spécifique concernant le site d'injection a été jugée nécessaire. »

8.1.2 Etude de phase III PSY-3012 versus placebo

8.1.2.1 Méthodes

L'étude PSY-3012 était une étude de phase III randomisée en double aveugle versus placebo dont l'objectif principal était d'évaluer, chez des patients souffrant de schizophrénie, l'efficacité du palmitate de palipéridone administré tous les 3 mois dans la prévention des rechutes des symptômes de schizophrénie par rapport au placebo. La méthodologie de cette étude est décrite dans le tableau 1.

⁶ INVENGA-TRINZA (paliperidone palmitate), a 3-month injection, is indicated for the treatment of schizophrenia in patients after they have been adequately treated with INVENGA SUSTENNA (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension) for at least four months.

Tableau 1. Méthodologie de l'étude PSY-3012 : PP3M versus placebo.

	Etude PSY-3012
Dates et lieux	Du 26 avril 2012 au 9 avril 2014 Dans 8 pays (Colombie, Malaisie, Mexique, Roumanie, Corée du Sud, Turquie, Etats-Unis et Ukraine).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age compris entre 18 et 70 ans, - schizophrénie selon la définition du DSM-IV-TR (de type désorganisé, catatonique, paranoïde, résiduel ou indifférencié) depuis au moins 1 an, - score total de l'échelle PANSS⁷ < 120, - changement de traitement antipsychotique justifié par une efficacité insuffisante, des problèmes de tolérance, ou une préférence du patient pour une voie injectable.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - dépendance à une substance active (telle que définie par le DSM-IV-TR) de moins de 6 mois, - affection de l'axe I du DSM-IV-TR autre que la schizophrénie (par exemple, syndrome dépressif majeur, trouble bipolaire, autisme...) - tentative de suicide au cours des 12 mois, ou risque imminent de suicide ou comportement violent, - hospitalisation d'office au moment de la pré-inclusion, - toute pathologie cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, hépatique, rénale, endocrinienne ou immunologique significative ou mal contrôlée, - des antécédents de syndrome neuroleptique malin, de dyskinesie tardive.
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p><u>Les 4 phases de l'étude :</u></p> <pre> graph LR A[Phase de pré-inclusion 3 semaines] --> B[Phase de transition En ouvert Adaptation des doses de PP1M 17 semaines] B --> C[Phase de suivi Traitement par PP3M 12 semaines] C --> D[Phase en double aveugle Randomisation : - Groupe PP3M - Groupe placebo Jusqu'à rechute] </pre> <p>Critères d'inclusion : patients ayant obtenu un score PANSS<70</p> <p>Critères d'inclusion : patients ayant obtenu un score PANSS<70 ou un score ≤4 des items PANSS P1*, P2, P3, P6, P7, G8, et G14</p> <p>Lors de la phase en double aveugle a dose de PP3M devait être identique à la dose administrée à la semaine 29 et rester stable pendant la phase en double aveugle.</p>
Critère de jugement principal	<p>Délai de rechute pendant la phase de traitement en double aveugle. La rechute était définie par l'un des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalisation en service de psychiatrie liée à une aggravation des symptômes psychotiques, - augmentation du score PANSS de 25 % chez les patients avec un score >40 le jour de la randomisation, ou de 10 points chez les patients avec un score <40. - auto-mutilation délibérée ou comportement violent conduisant au suicide, ou en préjudice cliniquement significatif envers soi-même ou autrui ou dommages envers des biens, - idées suicidaires ou d'homicide et comportement agressif jugés cliniquement significatifs, - passage d'un score ≤ 3 lors de la randomisation à un score ≥ 5 ou bien d'un score de 4 à un score ≥6 pour les items suivants de l'échelle PANSS : P1, P2, P3, P6, P7, G8*.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du score PANSS total, - Variation du score CGI-S, - Variation du score PSP.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Selon l'hypothèse d'un pourcentage de rechute de 20% dans le groupe PP3M et de 40% dans le groupe placebo, soit un risque relatif de 0,44, il a été estimé que la randomisation de 196 patients (soit 98 par groupe de traitement) permettrait d'observer 70 rechutes et de conclure à la supériorité du palmitate de palipéridone par rapport au placebo avec un risque bilatéral de première espèce de 0,05 et une puissance de 90%.</p>

⁷ L'échelle PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) est utilisée pour mesurer la sévérité de 30 symptômes différents chez les patients atteints de schizophrénie, cotés de 1 à 7, soit un score maximal de 210.

Etude PSY-3012	
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse du critère de jugement principal sur la population de la phase en double aveugle selon la méthode de Kaplan-Meier comparaison des groupes de traitement au moyen d'un test du log-rank bilatéral. Le hazard ratio et son intervalle de confiance ont été estimés par un modèle à risques proportionnels de Cox avec le traitement comme covariable. - Analyse intermédiaire prévue avec arrêt de l'étude si une différence significative était observée après la survenue de 60% des rechutes attendues, soit 42 rechutes, avec contrôle de l'inflation du risque alfa par la méthode de O'Brien-Fleming. - Imputation des données manquantes par la méthode LOCF

* P1 (idées délirantes), P2 (désorganisation conceptuelle), P3 (hallucinations), P6 (méfiance, persécution), P7 (hostilité), G8 (manque de coopération), et G14 (mauvais contrôle pulsionnel)

8.1.2.2 Résultats

Sur 620 patients pré-inclus, 506 patients ont été inclus dans la phase de transition en ouvert de 17 semaines et traités par palipéridone en injection mensuelle (PP1M), puis 379 ont débuté la phase de suivi en ouvert de 12 semaines, soit 75 %. A l'issue de cette phase, 305 patients ont été randomisés dans la phase en double aveugle, soit 60 % des patients inclus, pour recevoir soit le placebo (n=145), soit la palipéridone en injection trimestrielle (PP3M, n=160).

Le pourcentage d'arrêt de l'étude durant la phase en double aveugle a été de 16 % dans le groupe placebo et 7 % dans le groupe PP3M, principalement dû à un retrait du consentement.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients inclus dans la phase en double aveugle étaient similaires à celles des patients inclus dans les premières phases de l'étude, en ouvert. Les patients étaient âgés de 38 ans (± 11) en moyenne. Environ trois quarts des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 2. Les patients inclus dans la phase de traitement en double aveugle avaient environ 27 ans lors du diagnostic. Le score total de l'échelle PANSS était en moyenne de 72 dans les deux groupes à l'inclusion et de respectivement 54 et 55 au moment de la randomisation.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude PSY-3012.

Phases de l'étude		Phases en ouvert		Phase en double aveugle	
Groupes de traitement		PP1M/PP3M (n=506)	Patients sortis prématurément (n=201)	Placebo (n=145)	PP3M (n=160)
Age au diagnostic (ans), moyenne (ET)		26,2 (8,6)	25,2 (8,4)	27,7 (9,0)	26,3 (8,2)
Nombre d'hospitalisations* dans les 24 mois précédant l'inclusion, n (%)					
Aucune		150 (33)	51 (28)	51 (40)	48 (33)
1		144 (32)	52 (29)	44 (34)	48 (33)
2		83 (18)	40 (22)	18 (14)	25 (17)
3 et plus		77 (16)	37(20)	15 (11)	25 (18)
Données manquantes		51 (10)	20 (10)	26 (18)	14 (9)
Score PANSS					
Inclusion	Moyenne (ET)	74,0 (14,4)	76,7 (15,4)	72,3 (15,0)	72,2 (15,5)
	Médiane (extrêmes)	75,0 (33-114)	76,0 (33-114)	74,0 (38-107)	74,0 (34-112)
Randomisation	Moyenne (ET)			54,2 (9,3)	54,9 (10,0)
	Médiane (extrêmes)			55,0 (31-69)	57,0 (32-69)
Score PSP à l'inclusion					
Inclusion	Moyenne (ET)	58,7 (12,1)	55,2 (12,4)	60,9 (11,2)	60,9 (11,7)
	Médiane (extrêmes)	60,0 (21-91)	56,0 (21-91)	62,0 (33-85)	62,0 (31-91)
Randomisation	Moyenne (ET)			68,6 (9,0)	68,8 (9,3)
	Médiane (extrêmes)			70,0 (40-92)	70,0 (40-91)
Score CGI à l'inclusion					
Inclusion	Moyenne (ET)	3,8 (0,9)	4,1 (0,9)	3,7 (0,9)	3,6 (0,8)
	Médiane (extrêmes)	4,0 (2-6)	4,0 (2-6)	4,0 (2-6)	4,0 (2-5)
Randomisation	Moyenne (ET)			2,8 (0,7)	2,7 (0,7)
	Médiane (extrêmes)			3,0 (1-4)	3,0 (1-4)

* en raison de la psychose

Résultats d'efficacité sur la phase en double aveugle

Les résultats observés au moment de l'analyse intermédiaire sur le délai de rechute⁸, critère principal, soit après la survenue de 60 % des rechutes attendues (42 rechutes), ont conduit à l'arrêt de l'étude. Un total de 135 patients du groupe placebo et 148 patients du groupe PP3M a été inclus dans l'analyse intermédiaire. Le délai de rechute du groupe PP3M a été supérieur à celui du groupe placebo (HR=3,5 ; IC 95 % [1,7;6,9] ; p<0,001), avec 25 % des patients ayant rechuté à 140 jours dans le groupe placebo et aucun dans le groupe PP3M. Le délai médian de rechute a été de 274 jours dans le groupe placebo et n'a pas été atteint dans le groupe PP3M (Tableau 3). Le critère de rechute le plus fréquemment retrouvé a été une augmentation du score PANSS au moins égale à 25 % (19 % des patients du groupe placebo contre 5 % des patients du groupe PP3M).

En termes de critères de jugement secondaires, les scores des échelles évaluées ont évolué de la façon suivante après imputation des données manquantes (méthode LOCF) :

- les scores PANSS moyens, respectivement de 54,2 et 54,9 dans les groupes placebo et PP3M à l'inclusion, ont été de 56,7 et 54,6 à 12 semaines, et de 59,5 et 54,7 à 24 semaines ;
- les scores CGS moyens, respectivement de 2,8 et 2,7, ont été de 2,9 et 2,8 à 12 semaines et de 3,1 et 2,8 à 24 semaines ;
- les scores PSP moyens, respectivement de 68,6 et 68,8, ont été de 67,0 et 68,6 à 12 semaines et de 65,0 et 67,9.

Il est à noter que les données sur les scores de ces échelles manquaient pour environ la moitié des patients à la semaine 24. Etant donné le nombre important de données manquantes au-delà de 24 semaines, les résultats n'en sont pas présentés.

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur le critère principal de l'étude PSY-3012.

Groupes de traitement	Placebo	PP3M
Patients censurés, n (%)	104 (77,0)	137 (93,0)
Rechute, n (%)	31 (23,0)	11 (7,4)
Délai de rechute		
1 ^{er} quartile (IC 95%)	140 (104;190)	NA (NA;NA)
Médiane (IC 95%)	274 (190;NA**)	NA (NA;NA)
3 ^{eme} quartile (IC 95%)	NA (274;NA)	NA (NA;NA)
Test statistique (Kaplan Meyer)		<0,001
HR [IC95 %]*		3,5 [1,7;6,9]

* modèles à risques proportionnels de Cox

**NA=non atteint

8.1.3 Etude de phase III PSY-3011 versus XEPLION

8.1.3.1 Méthodes

L'étude PSY-3011 était une étude de phase III randomisée en double aveugle dont l'objectif principal était de démontrer, chez des patients atteints de schizophrénie et équilibrés par un traitement par palmitate de palipéridone administré mensuellement (PP1M) que la poursuite du traitement par palmitate de palipéridone administrée tous les 3 mois (PP3M) était non inférieure au traitement par PP1M en termes de pourcentage de patients sans rechute après 48 semaines de traitement. La méthodologie de cette étude est décrite dans le tableau 4.

Tableau 4. Méthodologie de l'étude de non-infériorité PSY-3011 : PP3M versus PP1M.

Etude PSY-3011	
Dates et lieux	Du 26 avril 2012 au 2 mars 2015 199 centres dans 26 pays (dont 14 pays d'Europe et 4 centres en France).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Age compris entre 18 et 70 ans, - schizophrénie selon la définition du DSM-IV-TR (de type désorganisé, catatonique, paranoïde, résiduel ou indifférencié) depuis au moins 1 an, - score total de l'échelle PANSS de 70 à 120, - changement du traitement antipsychotique justifié (efficacité insuffisante, problèmes de tolérance, ou préférence du patient pour une voie injectable), - symptômes s'aggravant selon l'appréciation de l'investigateur.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - dépendance à une substance active (telle que définie par le DSM-IV-TR) de moins de 6 mois, - affection de l'axe I du DSM-IV-TR autre que la schizophrénie (par exemple, syndrome dépressif majeur, trouble bipolaire, autisme...), - tentative de suicide au cours des 12 mois, ou risque imminent de suicide ou comportement violent, - toute pathologie cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, hépatique, rénale, endocrinienne ou immunologique significative ou mal contrôlée, - des antécédents de syndrome neuroleptique malin, de dyskinésie tardive.
Déroulement de l'étude et traitements administrés	<p><u>Les 3 phases de l'étude :</u></p> <p style="text-align: center;"> Phase de pré-inclusion Phase de transition En ouvert Adaptation des doses de PP1M Phase en double aveugle Randomisation : - Groupe PP3M - Groupe PP1M </p> <p style="text-align: center;"> 3 semaines 17 semaines 48 semaines </p> <p>Critères d'inclusion : patients ayant obtenu un score PANSS < 70 ou un score ≤ 4 des items PANSS P1*, P2, P3, P6, P7, G8, et G14 ou réduction du score CGI-S ≥ 1</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients sans rechute après 48 semaines de traitement en double aveugle. (Définition de la rechute identique à l'étude PSY-3012)
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du score PANSS total - Variation des scores des sous-échelles PANSS, - Variation du score CGI-S, - Variation du score PSP.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Selon l'hypothèse d'un pourcentage de patients sans rechute de 70% dans le groupe PP1M, d'une différence entre les deux traitements de 4 % en faveur du groupe PP1M, il a été estimé que l'inclusion de 380 patients par groupe de traitement permettrait de démontrer la non-infériorité du PP3M par rapport au PP1 avec une marge de 15 % et une puissance de 90%.
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse du critère de jugement principal sur la population de la phase en double aveugle selon la méthode de Kaplan-Meier. La non-infériorité était démontrée si 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 %. - Imputation des données manquantes par la méthode LOCF

* P1 (idées délirantes), P2 (désorganisation conceptuelle), P3 (hallucinations), P6 (méfiance, persécution), P7 (hostilité), G8 (manque de coopération), et G14 (mauvais contrôle pulsionnel)

8.1.3.2 Résultats

Sur 1 716 patients présélectionnés, 1 429 patients ont été inclus dans la phase de stabilisation en ouvert de 17 semaines et traités par palipéridone en injection mensuelle (PP1M), soit 83 %. A l'issue de cette phase, 1 016 patients ont été randomisés dans la phase en double aveugle et 995 ont reçu au moins une dose de traitement, soit 70 % des patients inclus, pour soit poursuivre le traitement par PP1M (n=512), soit recevoir du PP3M (n=483).

Le pourcentage d'arrêt de l'étude durant la phase en double aveugle a été de 18 % dans le groupe PP1M et 16 % dans le groupe PP3M, principalement dû à un retrait du consentement.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients inclus dans la phase en double aveugle étaient similaires à celles des patients inclus dans les premières phases de l'étude, en ouvert. Les patients étaient âgés en moyenne de 38 ans (± 12) dans le groupe PP1M et de 39 ans dans le groupe PP3M (± 12). Environ 55 % des patients étaient de sexe masculin.

Les caractéristiques de la maladie sont décrites dans le tableau 5. Le score total de l'échelle PANSS était en moyenne de 85 dans les deux groupes à l'inclusion et de 57 et 58 au moment de la randomisation.

Tableau 5 Caractéristiques de la maladie des patients inclus dans l'étude PSY-3011 selon les phases de l'étude.

Phases de l'étude		Phase en ouvert		Phase en double aveugle	
Groupes de traitement		PP1M (n=1429)	Patients sortis prématurément (n=413)	PP3M (n=483)	PP1M (n=512)
Age au diagnostic (ans), moyenne (ET)		27,5 (9,2)	26,5 (8,9)	28,8 (9,4)	27,2 (9,1)
Nombre d'hospitalisations* dans les 24 mois précédant l'inclusion, n (%)					
Aucune		450 (39)	118 (35)	147 (39)	179 (43)
1		426 (37)	127 (37)	147 (39)	144 (35)
2		192 (17)	61 (18)	61 (16)	67 (16)
3 et plus		78 (7)	35 (11)	18 (5)	24 (5)
<i>Données manquantes</i>		281	71	110	97
Score PANSS					
Inclusion	Moyenne (ET)	85,7 (10,7)	87,4 (10,8)	84,8 (10,4)	85,2 (10,1)
	Médiane (extrêmes)	84,0 (53-127)	86,0 (53-127)	83,0 (69-120)	84 (70-119)
Randomisation	Moyenne (ET)			57,3 (8,6)	58,2 (9,1)
	Médiane (extrêmes)			59,0 (31-70)	60,5 (30-99)
Score PSP à l'inclusion					
Inclusion	Moyenne (ET)	52,7 (12,4)	50,9 (12,6)	53,8 (12,0)	53,3 (12,4)
	Médiane (extrêmes)	52,0 (21-85)	50,0 (21-85)	54,0 (21-85)	53,0 (21-85)
Randomisation	Moyenne (ET)			65,5 (10,4)	64,8 (11,2)
	Médiane (extrêmes)			66,0 (30-95)	65,5 (22-95)
Score CGI à l'inclusion					
Inclusion	Moyenne (ET)	4,4 (0,7)	4,5 (0,7)	4,4 (0,7)	4,4 (0,7)
	Médiane (extrêmes)	4,0 (2-6)	4,0 (2-6)	4,0 (3-6)	4,0 (3-6)
Randomisation	Moyenne (ET)			2,9 (0,6)	2,9 (0,7)
	Médiane (extrêmes)			3,0 (1-4)	3,0 (1-5)

* en raison de la psychose

Résultats d'efficacité durant la phase en double aveugle

Durant la phase en double aveugle de 48 semaines, 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 (voir Tableau 6).

La non-infériorité du traitement par PP3 par rapport à un traitement par PP1M a été montrée en termes de pourcentage de rechutes 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. Les résultats en population ITT modifiée montrent des résultats similaires.

Le délai médian de survenue de la première rechute n'a pu être estimé dans aucun des deux groupes.

En termes de critères de jugement secondaires, les scores des échelles évaluées ont évolué de la façon suivante à 48 semaines après imputation des données manquantes (méthode LOCF) :

- les scores PANSS moyens, respectivement de 57,4 et 58,1 dans les groupes PP3M et PP1M à l'inclusion, étaient de 53,9 et 53,8 à 48 semaines ;
- les scores CGS moyens, à 2,9 au moment de l'inclusion dans chacun des groupes, ont diminué de 0,1 point dans les deux groupes ;

- les scores PSP moyens, à 65 au moment de l'inclusion dans chacun des groupes, ont varié d'1,3 point dans le groupe PP3M et de 1,9 point dans le groupe PP1M.

Il est à noter que les données sur les scores de ces échelles manquaient pour environ un quart des patients dans chaque groupe.

Tableau 6. Résultats d'efficacité sur le critère principal de l'étude PSY-3011.

Groupes de traitement	PP3M	PP1M
Population per protocole	458	490
Patients censurés	421 (91,9)	445 (90,8)
Rechute, n (%)	37 (8,1)	45 (9,2)
Pourcentage de patients sans rechute	91,2	90,0
Différence (PP3M – PP1M)		1,2
IC95%		[-2,7; 5,1]
Population en ITT modifiée	483	512
Patients censurés		
Rechute, n (%)	38 (7,9)	47 (9,2)
Pourcentage de patients sans rechute		
Différence (PP3M – PP1M)		1,5
IC95%		[-2,3; 5,3]

* modèles à risques proportionnels de Cox

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

8.2.1.1 Etude de phase III PSY-3012 versus placebo

Phase de transition (PP1M)/Phase de suivi (PP3M)

Pendant la phase de transition en ouvert, 71% des patients ont reçu les 5 injections mensuelles de palipéridone (PP1M) ; la dose finale de PP1M était le plus souvent de 100 mg (48% des patients) ou de 150 mg (42% des patients). Un total de 379 patients a reçu 1 injection de PP3M au début de la phase de suivi (12 semaines), le plus souvent à la dose de 350 mg (49%) ou de 525 mg (39%).

Pendant ces deux phases en ouvert, 65,2% des patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Il est à noter que sur les 379 patients inclus dans la phase de suivi en ouvert, 42,7 % ont rapporté un événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : augmentation du poids (10,1%), insomnie (9,9%), anxiété et douleur au site d'injection (8,7% chacun), et céphalées (6,5%). La majorité de ces événements indésirables était d'intensité légère à modérée.

Les événements indésirables graves ont été rapportés par 6,5 % des patients.

Les événements indésirables liés au traitement rapportés chez au moins 4 patients ont été : douleur au site d'injection (36 patients), gonflement au niveau du site d'injection (10 patients), induration du site d'injection (6 patients) et érythème du site d'injection.

Un événement indésirable a entraîné l'arrêt du traitement chez 26 patients (5,1 %) au total et pour 10 patients sur les 379 ayant leur première injection de PP3M.

Phase en double aveugle : PP3M versus placebo

Pour rappel, sur 506 patients inclus et traités initialement par PP1M, 75 % ont débuté la phase de suivi et ont été traités par PP3M, et 60 % ont été randomisés dans la phase en double aveugle. Ainsi, 160 patients ont poursuivi leur traitement par PP3M durant cette phase et 145 ont reçu un placebo. Environ un tiers des patients a reçu deux doses de PP3M et 31 % ont reçu 3 doses, et 19 % une dose.

Pendant cette phase, 57,9% des patients du groupe placebo et 61,9% de ceux du groupe PP3M ont présenté au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents sont décrits dans le tableau 7. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients du groupe PP3M ont été : des céphalées, une prise de poids, une rhinopharyngite.

La majorité des événements indésirables était d'intensité légère à modérée. Un événement indésirable grave a été rapporté chez 15 patients du groupe placebo (10,3 %) et chez 4 patients du groupe PP3M (2,5 %).

Pour environ 19 % des patients ayant reçu un placebo, l'événement indésirable a été considéré comme lié au traitement, versus 34 % des patients traités par PP3M.

Un patient dans le groupe placebo a arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable.

Tableau 7. Evénements indésirables d'intérêt rapportés pendant l'étude PSY30-12.

Groupes de traitement	Placebo (n=145)	PP3M (n=160)
Au moins 1 EI	84 (57,9)	99 (61,9)
Douleur du site d'injection	0	2 (1,3)
Rhinopharyngite	2 (1,4)	9 (5,6)
Augmentation du poids	5 (3,4)	14 (8,8)
Diminution du poids	11 (7,6)	2 (1,3)
Anxiété	16 (11,0)	13 (8,1)
Insomnie	17 (11,7)	11 (6,9)
Schizophrénie	15 (10,3)	2 (1,3)
Céphalées	6 (4,1)	14 (8,8)

8.2.1.2 Etude de phase III PSY-3011 versus XEPLION

Phase de transition (PP1M)

Pendant la phase de transition en ouvert, 79 % des patients ont reçu les 5 injections mensuelles de palipéridone (PP1M) ; la dose finale de PP1M était le plus souvent de 150 mg (49 % des patients) ou de 100 mg (40 % des patients).

Environ 60 % des patients ont rapporté au moins un événement indésirable. Le profil de tolérance sous PP1M est similaire à celui rapporté dans l'étude PSY-3012.

Phase en double aveugle : PP3M versus PP1M (XEPLION)

Pour rappel, sur 1 429 patients inclus et traités par PP1M, 70 % ont été randomisés dans la phase en double aveugle. Ainsi, 512 patients ont poursuivi leur traitement par PP1M durant cette phase et 483 ont reçu un traitement par PP3M. La majorité (80%) des patients du groupe PP3M a reçu les quatre injections de PP3M et 73% des patients du groupe PP1M ont reçu les 12 injections mensuelles.

Pendant cette phase, 67,6 % des patients du groupe PP3M et 66,4 % de ceux du groupe PP1M ont rapporté au moins un événement indésirable.

Les événements indésirables les plus fréquents sont décrits dans le tableau 8. La majorité des événements indésirables était d'intensité légère à modérée.

Un événement indésirable grave a été rapporté chez 5,2 % des patients du groupe PP3M et chez 7,2 % des patients du groupe PP1M.

Pour environ 42 % des patients traités par PP3M, l'événement indésirable a été considéré comme lié au traitement (notamment prise de poids pour 18 patients et induration au site d'injection, pour 12 patients), versus 41 % des patients traités par PP1M (notamment prise de poids pour 14 patients).

Environ 3 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable dans chacun des groupes.

Tableau 8. Evénements indésirables d'intérêt rapportés pendant l'étude PSY30-11.

Groupes de traitement	PP3M (n=504)	PP1M (n=512)
Au moins 1 EI	342 (67,6)	340 (66,4)
Douleur au site d'injection	14 (2,8)	6 (1,2)
Rhinopharyngite	36 (7,1)	33 (6,4)
Prise de poids	105 (20,8)	109 (21,3)
Akathisie	20 (4,0)	14 (2,7)
Anxiété	27 (5,4)	24 (4,7)
Insomnie	16 (3,2)	24 (4,7)
Céphalées	18 (3,6)	26 (5,1)

8.2.2 Données issues du RCP

Dans la rubrique « 4.8 Effets indésirables » du RCP, les précisions suivantes sont apportées.

« La palipéridone est le métabolite actif de la rispéridone, par conséquent, les profils des effets indésirables de ces composés (incluant les deux formulations orale et injectable) s'appliquent l'un à l'autre.

Description de certains effets indésirables

[...]

Réactions au site d'injection

Dans les essais cliniques de TREVICTA, 5,3% des sujets ont rapporté des effets indésirables liés au site d'injection. Aucun de ces événements n'a été sévère ou n'a conduit à un arrêt de traitement. Sur la base des évaluations des investigateurs, l'induration, la rougeur, et le gonflement étaient absents ou bénins dans $\geq 95\%$ des évaluations. L'évaluation par les sujets de la douleur au niveau du site d'injection en s'appuyant d'une échelle analogique visuelle était faible et diminuait en intensité au cours du temps.

Symptômes extrapyramidaux (SEP)

Dans les essais cliniques de TREVICTA, l'akathisie, la dyskinésie, la dystonie, le parkinsonisme et le tremblement ont été rapportés chez respectivement, 3,9%, 0,8%, 0,9%, 3,6% et 1,4% des sujets.

[...]

Prise de poids

Dans une étude randomisée à long terme, évaluant l'arrêt du traitement, des augmentations anormales $\geq 7\%$ du poids corporel depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude ont été rapportées chez 10% des sujets du groupe TREVICTA et 1% des sujets du groupe placebo. A l'inverse, des diminutions anormales du poids corporel ($\geq 7\%$) depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude ont été rapportées chez 1% des sujets du groupe TREVICTA et 8% des sujets du groupe placebo. Les variations moyennes du poids corporel depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude ont été, respectivement, de +0,94 kg et -1,28 kg pour les groupes TREVICTA et placebo.

Hyperprolactinémie

Durant la phase en double aveugle de l'étude randomisée à long terme, évaluant l'arrêt du traitement, des augmentations de la prolactine au-dessus des intervalles de référence ($> 13,13$ ng/ml chez les hommes et $> 26,72$ ng/ml chez les femmes) ont été observées dans un pourcentage plus élevé d'hommes et de femmes dans le groupe TREVICTA que dans le groupe placebo (respectivement 9% versus 3% et 5% versus 1%). Dans le groupe TREVICTA, la variation moyenne depuis la phase en double aveugle jusqu'à la fin de l'étude était de +2,90 ng/ml chez les hommes (versus -10,26 ng/ml dans le groupe placebo) et +7,48 ng/ml chez les femmes (versus -32,93 ng/ml dans le groupe placebo). Une femme (2,4%) dans le groupe TREVICTA a présenté une aménorrhée comme effet indésirable, alors qu'aucun effet indésirable potentiel lié à prolactine n'a été observé parmi les femmes dans le groupe placebo. Il n'y a eu aucun effet indésirable potentiellement lié à la prolactine parmi les hommes dans les deux groupes.

Effets de classe

Un allongement de l'intervalle QT, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), une mort subite inexplicée, un arrêt cardiaque et des torsades de pointes peuvent survenir avec les antipsychotiques.

Des cas de thromboses veineuses, superficielles et profondes et d'embolies pulmonaires, ont été rapportés avec les médicaments antipsychotiques. »

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription de TREVICTA repose 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.

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.

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).

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

Compte tenu des pratiques professionnelles, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, TREVICTA n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié.

08.4 Programme d'études

Le laboratoire a indiqué qu'aucune étude n'était en cours sur TREVICTA.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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...) ^{9,10,11}.

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie, notamment les antipsychotiques de seconde génération, moins pourvoyeurs d'effets indésirables que les antipsychotiques de première génération, et recommandés en première intention.

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 présents. Leur prescription peut être envisagée dans un contexte d'alliance thérapeutique chez un patient stabilisé.

Selon le RCP, 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.

Compte tenu de sa non-infériorité démontrée en termes de pourcentage de rechutes sur 48 semaines par rapport aux injections mensuelles, TREVICTA représente 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, réhabilitations sociales, notamment).

⁹ 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>

¹⁰ Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.

¹¹ Thomas P. Traitement médicamenteux de la schizophrénie. Rev Prat 2013;63:349-53.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 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, alogie, 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 traitement symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe une alternative thérapeutique, la poursuite des injections mensuelles de PP1M.

► TREVICTA représente 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).

Intérêt de Santé Publique

Compte tenu de l'absence de démonstration de l'intérêt de TREVICTA 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 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 ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TREVICTA est important dans l'indication de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- la démonstration de non-infériorité de l'efficacité des injections trimestrielles de palmitate de palipéridone par rapport aux injections mensuelles,
- l'absence d'amélioration de la tolérance et de la qualité de vie par rapport aux injections mensuelles,

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

010.3 Population cible

La population cible correspond aux patients atteints de schizophrénie et stabilisés sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone (XEPLION) et pour lesquels 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.

Selon les données GERS, le nombre de boîtes de XEPLION de tout dosage vendues en ville et à l'hôpital, qui correspondent chacune à une injection mensuelle de palipéridone, a été de 306 000 entre août 2015 et juillet 2016.

De plus, selon les données Medic'AM, le nombre de boîtes remboursées issues de prescription en ville ou de prescription hospitalière a été de 275 000 entre juillet 2015 et juin 2016.

Par ailleurs, le PSUR fait mention d'une exposition mondiale estimée à 332 473 personnes-années entre juillet 2014 et juin 2015.

Il existe peu de données permettant d'estimer le pourcentage de patients stabilisés sous palmitate de palipéridone et pour lesquels l'espacement des injections ne serait pas préjudiciable au suivi régulier du patient.

Considérant l'ensemble de ces éléments, la population cible de TREVICTA est estimée à un maximum de 30 000 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65%

► Conditionnements

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

► Demande de données

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi sur les patients débutant un traitement par TREVICTA. L'objectif de cette étude serait notamment de décrire en vie réelle :

- les caractéristiques des patients traités par TREVICTA ;
- 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.

La durée d'étude devra être justifiée et suffisante.