



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 16 novembre 2011 a fait l'objet d'une audition le 1 février 2012

XEPLION 25 mg, suspension injectable à libération prolongée

1 seringue préremplie polycyclooléfine avec 2 aiguilles (CIP : 417 665-8)

XEPLION 50 mg, suspension injectable à libération prolongée

1 seringue préremplie polycyclooléfine avec 2 aiguilles (CIP : 417 666-4)

XEPLION 75 mg, suspension injectable à libération prolongée

1 seringue préremplie polycyclooléfine avec 2 aiguilles (CIP : 417 667-0)

XEPLION 100 mg, suspension injectable à libération prolongée

1 seringue préremplie polycyclooléfine avec 2 aiguilles (CIP : 417 668-7)

XEPLION 150 mg, suspension injectable à libération prolongée

1 seringue préremplie polycyclooléfine avec 2 aiguilles (CIP : 417 669-3)

XEPLION 150 mg et XEPLION 100 mg, suspension injectable à libération prolongée

1 seringue préremplie de 150 mg polycyclooléfine avec 2 aiguilles- 1 seringue préremplie de 100 mg polycyclooléfine avec 2 aiguilles (CIP : 417 670-1)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

palipéridone (palmitate)

Code ATC : N05AX13 (antipsychotique)

Liste I

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 04/03/2011

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Palmitate de palipéridone (métabolite actif de la rispéridone)

1.2. Indications thérapeutiques

« XEPLION est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.

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. »

1.3. Posologie et mode d'administration (cf. RCP)

Posologie

« Les doses recommandées XEPLION sont de 150 mg au jour 1 et de 100 mg une semaine plus tard (jour 8) puis une dose d'entretien mensuelle de 75 mg.

Certains patients peuvent bénéficier de doses plus faibles ou plus élevées dans l'intervalle recommandé allant de 25 à 150 mg en fonction de la tolérance individuelle du patient et/ou de l'efficacité. **Les patients en surpoids ou obèses peuvent avoir besoin de doses comprises dans l'intervalle supérieur.** Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier.

En cas de substitution de la palipéridone orale ou de la rispéridone orale par XEPLION, la palipéridone orale ou la rispéridone orale précédemment administrée peut être arrêtée au moment de l'instauration du traitement par XEPLION. XEPLION doit être instauré comme décrit ci-dessus.

En cas de substitution de l'injection de rispéridone à action prolongée par XEPLION, initier le traitement par XEPLION à la place de l'injection suivante programmée. XEPLION doit ensuite être poursuivi à intervalles mensuels. Le schéma posologique d'instauration de la première semaine incluant les injections intramusculaires (jour 1 et 8, respectivement) décrit ci-dessus n'est pas nécessaire. Les doses mensuelles de XEPLION nécessaires pour atteindre une exposition à la palipéridone similaire à l'état d'équilibre chez les patients précédemment stabilisés par différentes doses de rispéridone injectable à action prolongée sont précisées dans le RCP. »

Mode d'administration

« XEPLION est destiné à l'administration intramusculaire uniquement. Il doit être injecté lentement, en profondeur dans le muscle. Les doses d'instauration des jours 1 et 8 doivent chacune être administrées dans le muscle deltoïde afin d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques. Après la seconde dose, les doses d'entretien mensuelles peuvent être administrées soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle fessier.

Un changement du muscle fessier au muscle deltoïde (et vice versa) doit être envisagé en cas de douleur au site d'injection et si la gêne associée n'est pas bien tolérée. Il est également recommandé d'alterner entre les côtés gauche et droit. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

N	Système nerveux
N05	Psycholeptiques
N05A	Antipsychotiques
N05AX	Autres antipsychotiques
N05AX13	Palipéridone

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

- Antipsychotiques injectables à longue durée d'action

DCI (spécialités)	Date de l'AMM	Indications de l'AMM	SMR	ASMR
Flupentixol (FLUANXOL LP)	1983	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Fluphénazine (MODECATE)	1992	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Halopéridol (HALDOL DECANOAS)	1983	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Olanzapine (ZYPADHERA)	2008	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement	modéré	V
Pipotiazine (PIPORTIL)	1988	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques)	important	NA
Rispéridone (RISPERDALCON STA LP)	2003	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux	important	IV*
Zuclopenthixol (CLOPIXOL)	1987	Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité	important	NA

NA : non attribué ;* « En l'absence de données cliniques permettant de situer précisément cette spécialité par rapport aux autres antipsychotiques recommandés dans la prise en charge des patients souffrant de psychose schizophrénique, la Commission maintient l'ASMR IV attribuée le 2 juin 2004 à RISPERDALCONSTA LP en tant que modalité d'administration susceptible d'améliorer la prise en charge de ces patients. » (Avis CT du 05/05/2010)

- Antipsychotiques oraux indiqués dans le traitement de la schizophrénie

La palipéridone sous forme orale n'est pas disponible en France.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Données d'efficacité à court terme

XEPLION a fait l'objet de quatre études cliniques de phase III à court terme :

- Trois études (PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007) de 13 semaines visant à démontrer la supériorité XEPLION par rapport au placebo chez des patients adultes atteints de schizophrénie en phase aiguë ;
- Une étude (PSY-3006) de 13 semaines visant à démontrer la non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP chez des patients adultes atteints de schizophrénie.

3.1.1. Etudes versus placebo (PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007)

a) Méthodologie

Les trois études (PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007) ont comparé sur 13 semaines l'efficacité et la tolérance de XEPLION à doses fixes (25, 50, 100, 150 mg) à celle du placebo chez des patients adultes en phase aiguë de schizophrénie.

Les doses fixes de XEPLION ont été administrées aux jours 1, 8, 36 et 64 (cf. tableau 1).

Les sujets étaient hospitalisés pour une durée minimale de 8 jours après la première injection.

Tableau 1. Descriptif des trois études versus placebo PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007

Etude	Schéma d'étude	Doses de XEPLION	Site d'injection	Durée (semaines)
PSY-3003	DI, placebo, 3 doses fixes	50, 100 ou 150 mg à J1, J8, J36 et J64	Muscle glutéal	13
PSY-3004	DI, placebo, 3 doses fixes	25, 50 ou 100 mg à J1, J8, J36 et J64	Muscle glutéal	13
PSY-3007	DI, placebo, 3 doses fixes	150 mg à J1 suivis par 25, 100 ou 150 mg à J8, J36 et J64	1 ^{ère} injection dans le muscle deltoïde, suivie par des injections dans les muscles deltoïde ou glutéal	13

DI : double insu

Les sujets inclus étaient des adultes atteints de schizophrénie (DSM-IV) depuis au moins un an avec un score total PANSS¹ à l'inclusion compris entre au minimum 60 ou 70 et au maximum 120.

Le critère principal était l'évolution du score total sur l'échelle PANSS après 13 semaines de traitement par rapport à la valeur à l'inclusion.

Les principaux critères secondaires incluaient :

- L'évolution de la sévérité globale de la maladie mesurée par l'échelle CGI-S² ;
- L'évolution du fonctionnement personnel et social du malade évalué par l'échelle PSP³ ;
- Le pourcentage de patients répondeurs (la réponse étant définie comme une amélioration sur le score total PANSS supérieure ou égale à 30 %).

¹ L'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) comporte 30 items, cotés de 1 (symptôme absent) à 7 (symptôme extrêmement sévère), répartis en 3 groupes : 7 items font partie d'une échelle positive, 7 autres d'une échelle négative, les 16 restants constituent une échelle de psychopathologie générale.

² L'échelle CGI-S (Clinical Global Impression–Severity) est cotée de 1 (pas malade) à 7 (extrêmement sévère). Cette échelle permet une évaluation globale du patient à un moment donné.

³ L'échelle PSP (Personal and Social Performance) est une échelle de rendement et de développement personnel et social.

b) Résultats

Les résultats sur l'évolution du score PANSS sont détaillés dans le tableau 2.

Tableau 2. Taux d'arrêt prématuré et évolution du score PANSS dans les études PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007

Etude	Bras de traitement	n	% arrêt prématuré	PANSS inclusion moyenne (ET)	Variation moyenne (ET)	Valeur de p
PSY-3003	Placebo	136	63	92,4 (12,55)	-4,1 (21,01)	
	Pal. 50 mg	94	50	89,9 (10,78)	-7,9 (18,71)	0,193
	Pal. 100 mg	97	45	90,1 (11,66)	-11,0 (19,06)	0,019
	Pal. 150 mg	30	60	92,2 (11,72)	-5,5 (19,78)	/
PSY-3004	Placebo	127	62	90,7(12,22)	-7,0 (20,07)	
	Pal. 25 mg	131	47	90,7 (12,25)	-13,6 (21,45)	0,015
	Pal. 50 mg	129	46	91,2 (12,02)	-13,2 (20,14)	0,017
	Pal. 100 mg	131	43	90,8 (11,70)	-16,1 (20,36)	<0,001
PSY-3007	Placebo	164	57	86,8 (10,31)	-2,9 (19,26)	
	Pal. 25 mg	160	48	86,9 (11,99)	-8,0 (19,90)	0,034
	Pal. 100 mg	165	46	86,2 (10,77)	-11,6 (17,63)	<0,001
	Pal. 150 mg	163	45	88,4 (11,70)	-13,2 (18,48)	<0,001

ET : écart-type ; Pal. : palmitate de palipéridone

▪ **Etude PSY-3003**

Au total, 388 patients ont été randomisés⁴. Il y a eu 45 % à 60 % d'arrêts prématurés dans les bras XEPLION et 63 % dans le bras placebo. Le principal motif d'arrêt était le manque d'efficacité quel que soit le bras de traitement.

XEPLION a été supérieur au placebo sur la diminution du score PANSS à la dose de 100 mg mais pas à la dose de 50 mg. Dans le bras XEPLION 150 mg, le taux d'arrêt prématuré a été de 60 %, la diminution du score PANSS a été de - 5,5 (écart-type [ET] : 19,8)⁵.

▪ **Etude PSY-3004**

Au total, 518 patients ont été randomisés. Il y a eu 43 % à 47 % d'arrêts prématurés dans les bras XEPLION et 62 % dans le bras placebo. Le principal motif d'arrêt était le manque d'efficacité quel que soit le bras de traitement.

Toutes les doses de XEPLION testées (25 mg, 50 mg ou 100 mg) ont été supérieures au placebo sur la diminution du score PANSS et du score CGI-S.

Il n'a pas été observé de différence entre les bras XEPLION et le placebo sur l'évolution du score PSP. Les résultats sur le taux de répondeurs étaient favorables à XEPLION sauf à la dose de 50 mg (p = 0,271).

▪ **Etude PSY-3007**

Au total, 652 patients ont été randomisés. Il y a eu 45 % à 48 % d'arrêts prématurés dans les bras XEPLION et 62 % dans le bras placebo. Les principaux motifs d'arrêts étaient : le manque d'efficacité dans le bras placebo, le manque d'efficacité et le retrait de consentement dans les bras XEPLION.

XEPLION a été supérieur au placebo sur la diminution du score PANSS quelle que soit la dose (25 mg, 100 mg ou 150 mg). Un effet dose-réponse a été observé avec une diminution plus importante du score PANSS pour les doses plus élevées de XEPLION. Une supériorité de XEPLION sur le placebo a été également observée sur les critères secondaires (scores CGI-S, PSP et taux de répondeurs) aux doses de 100 et 150 mg mais pas à la dose de 25 mg.

⁴ En raison d'une erreur d'allocation des kits de traitement, il y a eu plus de patients inclus dans le groupe placebo que prévu et seulement 30 patients inclus dans le bras XEPLION 150 mg au lieu de 90.

⁵ L'analyse statistique prévue au protocole spécifiait que la différence entre XEPLION 150 mg et le placebo ne serait testée qu'en cas de supériorité des bras XEPLION 50 mg et 100 mg sur le placebo.

3.1.2. Etude versus RISPERDALCONSTA LP (PSY-3006)

a) Méthodologie

L'étude PSY-3006 est une étude randomisée, en double insu, comparative versus RISPERDALCONSTA LP.

L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP dans le traitement des symptômes de la schizophrénie.

Les sujets inclus étaient des adultes atteints de schizophrénie (DSM-IV) depuis au moins un an avec un score total PANSS à l'inclusion compris entre 60 et 120.

Les patients ont été randomisés en deux groupes parallèles (1:1) pour recevoir XEPLION ou RISPERDALCONSTA LP.

Les doses et les sites d'injection sont détaillés ci-dessous :

Jour	XEPLION			RISPERDALCONSTA LP		
	Injection	Oral	Site d'injection	Injection	Oral	Site d'injection
1	150 mg	Placebo	Deltoïde	Placebo	1-6 mg/j	Deltoïde
8	100 mg	Placebo	Deltoïde	25 mg	1-6 mg/j	Deltoïde
22	Placebo	Placebo	Glutéal	25 mg	1-6 mg/j	Glutéal
36	50 ou 100 mg	Placebo optionnel	Deltoïde ou glutéal	25-37,5 mg	Risperidone optionnel	Deltoïde ou glutéal
50	Placebo	Placebo optionnel	Glutéal	25-37,5 mg	Risperidone optionnel	Glutéal
64	50, 100 ou 150 mg	Placebo optionnel	Deltoïde ou glutéal	25-50 mg	Risperidone optionnel	Deltoïde ou glutéal
78	Placebo	Placebo optionnel	Glutéal	25-50 mg	Risperidone optionnel	Glutéal

Le critère principal était la variation du score total sur l'échelle PANSS depuis l'inclusion. Pour démontrer la non-infériorité, la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % devait être supérieure à - 5 points.

Les principaux critères secondaires étaient :

- L'évolution de la sévérité globale de la maladie mesurée par l'échelle CGI-S ;
- L'évolution du fonctionnement personnel et social du malade évalué par l'échelle PSP.

b) Résultats

Au total, 1 220 patients ont été randomisés. Dans la population per protocole (765 patients), 328 (84 %) patients du bras XEPLION et 319 patients (85 %) du bras RISPERDALCONSTA LP ont terminé l'étude.

A 13 semaines, la variation moyenne du score PANSS a été de - 18,6 (ET : 15,4) dans le bras XEPLION et de - 17,9 (ET : 14,2) dans le bras RISPERDALCONSTA LP. XEPLION a été non inférieur à RISPERDALCONSTA LP avec une différence moyenne de variation du score PANSS de 0,4 (IC 95 % [-1,62 ; 2,38]) entre les deux bras (cf. tableau 3).

Tableau 3. Variation du score total de l'échelle PANSS par rapport à l'inclusion dans l'étude PSY-3006 (population per protocole-LOCF⁶)

	XEPLION (n = 389)	RISPERDALCONSTA LP (n = 376)
Début de l'étude		
Moyenne (ET)	84,9 (11,53)	83,5 (10,92)
Médiane (extrêmes)	84,0 (62 ; 120)	83,0 (60 ; 115)
Fin de l'étude		
Moyenne (ET)	66,2 (16,40)	65,6 (15,58)
Médiane (extrêmes)	65,0 (31 ; 152)	66,0 (32 ; 129)
Variation depuis l'inclusion		
Moyenne (ET)	-18,6 (15,45)	-17,9 (14,24)
Médiane (extrêmes)	-18,0 (-74 ; 75)	-17,0 (-58 ; 50)
Différence des moyennes LS (SE) IC95%		0,4 (1,02) (-1,62 ; 2,38)

Il n'a pas été observé de différence entre les deux bras sur l'amélioration des scores moyens de sévérité sur l'échelle CGI-S (population en intention de traiter). Les résultats de l'analyse en intention de traiter étaient cohérents avec ceux de l'analyse per protocole.

3.2. Données d'efficacité à long terme

XEPLION a fait l'objet de deux études de phase III à long terme :

- Une étude (PSY-3001) de 52 semaines visant à démontrer la supériorité de XEPLION sur le placebo sur la prévention des rechutes de schizophrénie ;
- Une étude (PSY-3002) de 53 semaines visant à démontrer la non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP chez des patients adultes atteints de schizophrénie.

3.2.1. Etude versus placebo (PSY-3001)

a) Méthodologie

L'étude PSY-3001 est une étude randomisée, en double insu, comparative versus placebo chez des patients adultes atteints de schizophrénie.

L'objectif principal était de démontrer la supériorité de XEPLION sur le placebo dans la prévention des rechutes des symptômes de schizophrénie.

Les sujets inclus étaient des adultes atteints de schizophrénie (DSM-IV) depuis au moins un an avec un score total PANSS à l'inclusion inférieur à 120.

Cette étude incluait (cf. figure 1) :

- Une phase de transition ouverte de 9 semaines au cours de laquelle le traitement par XEPLION était mis en place : XEPLION était administré aux doses de 50 mg au jour 1 et jour 8 puis de 25, 50 ou 100 mg à la semaine 5.
- Une phase ouverte de maintenance de 24 semaines pour les patients stabilisés (un score PANSS score ≤ 75 à la semaine 9) : XEPLION était administré à dose flexible pendant les 12 premières semaines (25, 50 ou 100 mg) puis à dose fixe les 12 semaines suivantes sur la base de la dernière dose reçue.
- Une phase de prévention des rechutes comparative en double insu versus placebo chez les patients éligibles (un score PANSS ≤ 75 à la fin de la phase de maintenance et un score PANSS ≤ 4 sur 7 items de la PANSS) au cours de laquelle les patients inclus

⁶ Last observation carried forward

étaient randomisés (1 : 1) pour recevoir un placebo ou XEPLION à la dose définie pendant la phase de maintenance.

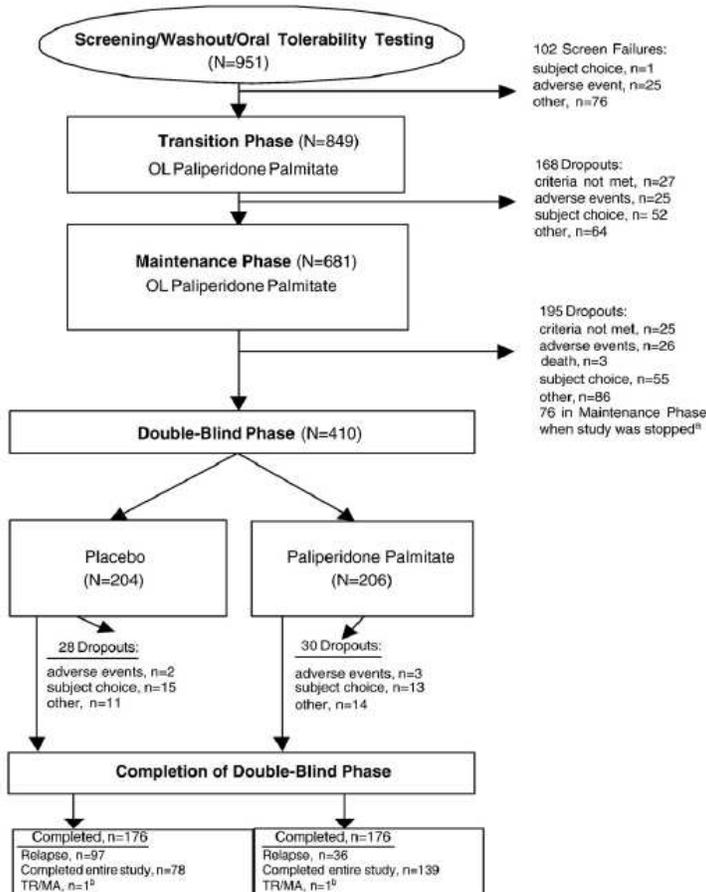
- Une phase ouverte optionnelle de 52 semaines au cours de laquelle les patients ayant rechuté recevaient XEPLION.

Une analyse intermédiaire d'efficacité était planifiée après la survenue de 68 rechutes.

Le critère principal était le délai de survenue d'une première rechute au cours de la phase en double insu. Ce délai était défini comme le temps écoulé entre la randomisation réalisée au début de la phase en double insu et la première documentation de rechute⁷.

Les principaux critères secondaires étaient l'évolution des scores sur les échelles PANSS, CGI-S et PSP.

Figure 1. Schéma de l'étude PSY-3001



⁷ Les critères de rechute étaient définis comme suit :

- Hospitalisation pour raison psychiatrique (admission volontaire ou sous contrainte à l'hôpital psychiatrique pour décompensation des symptômes psychotiques), ou
- Augmentation du score PANSS de 25% entre la randomisation et 2 mesures consécutives séparées de 3 à 7 jours si le score PANSS au moment de la randomisation était > 40, ou
- Augmentation de 10 points du score PANSS total entre la randomisation et 2 mesures consécutives séparées de 3 à 7 jours si le score au moment de la randomisation était ≤ 40, ou
- Auto-mutilation délibérée et /ou comportement violent résultant en suicide ou en préjudice cliniquement significatif envers soi-même ou autrui ou dommages envers des biens, ou
- Survenue d'idées suicidaires ou d'homicide et comportement agressif jugé cliniquement significatif (en fréquence et gravité) par l'investigateur, ou
- Pour les items suivant de l'échelle PANSS : item P1 (idées délirantes), P2 (désorganisation conceptuelle), P3 (comportement hallucinatoire), P6 (méfiance / persécution), P7 (hostilité) ou le G8 (manque de coopération) : un score ≥ 5 après la randomisation lors de 2 évaluations consécutives séparées de 3 à 7 jours sur l'un des éléments ci-dessus si le score maximal de la PANSS pour les éléments ci-dessus était ≤ 3 au moment de la randomisation, ou un score ≥ 6 suivant la randomisation lors de 2 évaluations consécutives séparées de 3 à 7 jours sur l'un des éléments ci-dessus si le score maximal de la PANSS pour les éléments ci-dessus était de 4 au moment de la randomisation.

b) Résultats

L'étude a été interrompue prématurément à l'issue de l'analyse intermédiaire (après 68 rechutes) en raison des résultats favorables à XEPLION.

Au total, 849 patients ont été inclus dans la phase de transition (instauration du traitement par XEPLION). Parmi eux, 681 (80 %) patients stabilisés ont été inclus dans la phase de maintenance puis 410 (60 %) dans la phase en double insu de prévention des rechutes.

Pendant la phase de maintenance, les doses de XEPLION étaient de 100 mg pour 69 % des patients, 50 mg pour 28 % des patients et 25 mg pour 2 % des patients.

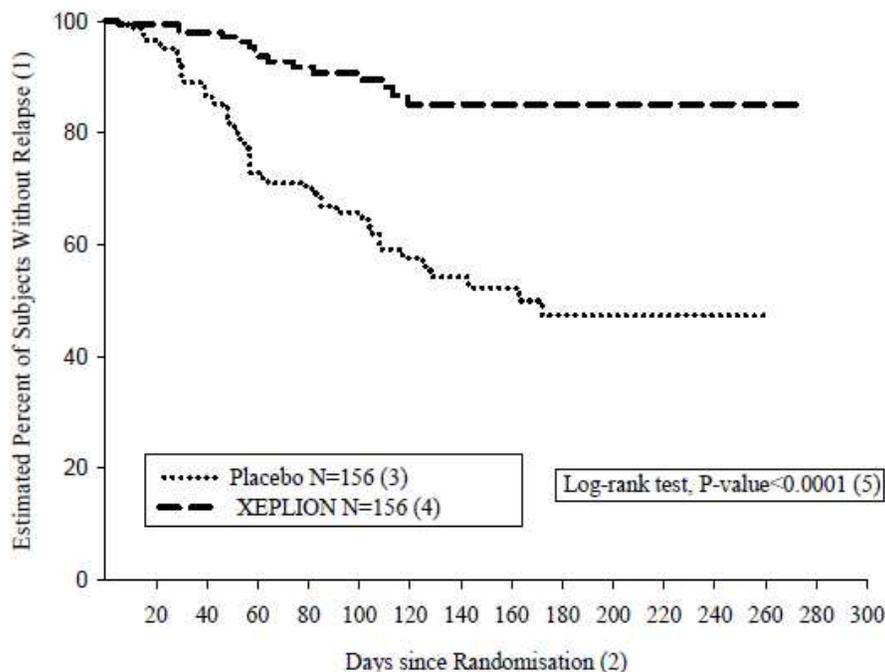
La population de l'analyse intermédiaire a inclus 312 patients.

Le délai jusqu'à la première rechute a été plus important dans le bras XEPLION que dans le bras placebo ($p < 0,001$ basé sur le log-rank test ; cf. figure 2).

Au total, 53 patients (34 %) dans le bras placebo et 15 patients (10 %) dans le bras XEPLION ont présenté une rechute.

Les rechutes ont été principalement des augmentations du score PANSS de 25 % depuis la randomisation (cf. tableau 4).

Figure 2. Délai d'apparition des rechutes - analyse intermédiaire – population en intention de traiter



(1) Estimation du pourcentage des patients sans rechute ; (2) Délai depuis la randomisation (jours) ; (3) Placebo N = 156 ; (4) XEPLION N = 156 ; (5) Log-rank test, valeur de P < 0,0001

Tableau 4. Répartition de la fréquence par type de rechute - population en intention de traiter

Type de rechute	Placebo n = 154	XEPLION n = 153
Hospitalisation psychiatrique	7	3
PANSS	47	12
Augmentation de 25 %	39	10
Augmentation de 10 points	8	2
Lésion auto-infligée, comportement violent	4	0
Idéation suicidaire ou homicide	3	1
PANSS P1, P2, P3, P6, P7, G8	17	6
Score ≥5 pour 2 jours	16	5
Score ≥6 pour 2 jours	1	1

3.2.2. Etude versus RISPERDALCONSTA LP (PSY-3002)

a) Méthodologie

L'étude PSY-3002 est une étude randomisée, en double insu, comparative versus RISPERDALCONSTA LP de 53 semaines chez des adultes atteints de schizophrénie.

L'objectif principal était de démontrer la non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP dans le traitement des symptômes de schizophrénie.

Les patients inclus étaient des adultes atteints de schizophrénie (DSM-IV) depuis au moins un an avec un score total PANSS compris entre 60 et 120 à l'inclusion.

Les patients ont été randomisés pour recevoir XEPLION ou RISPERDALCONSTA LP à doses flexibles :

- XEPLION administré (injection dans le muscle fessier) aux doses de 50 mg les jours 1 et 8, de 25 à 75 mg le jour 36 et de 25 à 100 mg toutes les quatre semaines par la suite ;
- RISPERDALCONSTA LP administré (injection dans le muscle fessier) aux doses de 25 mg les jours 8 et 22, puis de 25 à 50 mg toutes les deux semaines; de la rispéridone orale à la dose de 1 à 6 mg par jour était associée durant les 28 premiers jours, puis à la dose de 1 à 4 mg par jour durant 21 jours au maximum à la suite de l'augmentation de la dose de RISPERDALCONSTA LP.

Le critère principal était la variation du score total à l'échelle PANSS depuis l'inclusion. Pour démontrer la non-infériorité, la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % devait être supérieure à - 5 points.

Les principaux critères secondaires étaient l'évolution des scores sur les échelles PANSS, CGI-S et PSP et le pourcentage de patients répondeurs (la réponse étant définie comme une amélioration sur le score total PANSS supérieure ou égale à 30 %).

b) Résultats

Au total, 749 patients ont été randomisés. Dans la population per protocole (570 patients), le pourcentage d'arrêts prématurés a été de 50 % dans le bras XEPLION et de 39 % dans le bras RISPERDALCONSTA LP. Les motifs d'arrêts sont détaillés dans le tableau 5.

Tableau 5. Taux et motifs d'arrêt prématuré - population per protocole

	XEPLION n = 288	RISPERDALCONSTA LP n = 282
Arrêt prématuré, n (%)	143 (50)	172 (39)
Cause de l'arrêt, n (%)		
Manque d'efficacité	66 (23)	34 (12)
Consentement retiré	46 (16)	45 (16)
Evénement indésirable	13 (5)	17 (6)
Perdus de vue	11 (4)	7 (2)
Décès	2 (1)	0
Grossesse	0	1 (<1)
Autres	5 (2)	5 (2)

La dose moyenne de XEPLION a été 66 mg au cours de l'étude et la dose moyenne finale de 77 mg. La dose moyenne de RISPERDALCONSTA LP a été de 33 mg au cours de l'étude et la dose moyenne finale de 36 mg.

La différence entre XEPLION et RISPERDALCONSTA LP sur la variation du score total PANSS a été de -2,6 (IC 95 % [-5,84 ; -0,61]). La borne inférieure de l'intervalle de confiance excède la marge prédéfinie de non-infériorité de - 5 points. La non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP n'est donc pas démontrée dans cette étude.

L'analyse des données dans la population en intention de traiter n'a pas non plus permis de conclure à la non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP (différence : -3,8 ; IC 95 % [-6,96 ; -0,74]).

Il n'y a pas eu de différence entre les bras XEPLION et RISPERDALCONSTA LP sur l'évolution du score PSP. La diminution de la sévérité sur l'échelle CGI-S a été supérieure dans le bras RISPERDALCONSTA LP à celle du bras XEPLION. Le taux de patients répondeurs (amélioration \geq 30 % sur le score total PANSS) a été de 44 % dans le bras XEPLION et de 54 % dans le bras RISPERDALCONSTA LP (risque relatif = 0,8 ; IC 95 % [0,70 ; 0,95])

Tableau 6. Variation du score total de l'échelle PANSS par rapport à l'inclusion dans l'étude PSY-3002 (population per protocole-LOCF)

	XEPLION (n = 389)	RISPERDALCONSTA LP (n = 376)	Différence (IC 95 %)
Variation du score PANSS total (PP)			
Score total PANSS à l'inclusion, moyenne (ET)	82,1 (12,35)	81,3 (13,01)	
Score total PANSS à la fin de l'étude, moyenne (ET)	70,5 (21,36)	67,0 (21,30)	
Variation du score total PANSS depuis l'inclusion, moyenne (ET)	-11,6 (21,22)	-14,4 (19,76)	-2,6 [-5,84 ; 0,61]
Variation du score PSP depuis l'inclusion (ITT), moyenne (ET)	3,7 (16,39)	5,2 (15,13)	1,7 [-0,61 ; 3,97]
Variation du score CGI-S depuis l'inclusion (ITT), moyenne (ET)	-0,4 (1,25)	-0,6 (1,24)	-0,2 [-0,41 ; -0,006]

ITT : intention de traiter ; PP : per protocole

3.3. Tolérance

Au total, 3 817 patients ont été exposés à XEPLION dans le cadre des études cliniques dans le traitement de la schizophrénie.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été : insomnie, céphalée, prise de poids, réactions au site d'injection, agitation, somnolence, akathisie, nausée, constipation, sensation de vertige, tremblement, vomissement, infection des voies aériennes supérieures, diarrhée et tachycardie. Parmi ces effets indésirables, l'akathisie est apparue dose-dépendante (cf. RCP).

Etude PSY-3003, PSY-3004 et PSY-3007

Dans les études PSY-3003, PSY-3004 et PSY-3007, le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable a été de 60 % à 83 % dans les bras XEPLION 25 à 150 mg et de 65 % à 74 % dans les bras placebo.

Les événements indésirables les plus fréquents (\geq 5 %) étaient : insomnie, céphalée, agitation, somnolence/sédation, nausée, douleur au site d'injection, akathisie et vomissement.

Les pourcentages d'événements rapportés étaient globalement similaires entre les bras XEPLION et placebo à l'exception de la prise de poids (2,3 % versus 0,8 %) et des réactions au site d'injection (8,0 % versus 2,9 %) (cf. tableau 7).

Tableau 7. Fréquences des événements indésirables ciblés dans les études comparatives versus placebo⁸ (N = 1 293)

Evénements indésirables, n (%)	XEPLION	Placebo	OR (IC 95 %)
Hyperprolactinémie	13 (1,0)	4 (0,8)	1,3 (0,4 ; 5,4)
Prolongation de l'intervalle QT	13 (1,0)	5 (1,0)	1,0 (0,3 ; 3,7)
Hypotension orthostatique	2 (0,2)	0	
EPS/dyskinésie tardive	138 (10,7)	46 (9,0)	1,2 (0,8 ; 1,8)
Hyperglycémie	11 (0,9)	7 (1,4)	0,6 (0,2 ; 1,9)
Prise de poids	30 (2,3)	4 (0,8)	3,0 (1,1 ; 11,8)
Convulsion	1 (0,1)	1 (0,2)	0,4 (0,0 ; 31,0)
Somnolence	68 (5,3)	18 (3,5)	1,5 (0,9 ; 2,7)
Réaction site injection	103 (8,0)	15 (2,9)	2,9 (1,6 ; 5,3)

Etude PSY-3006

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable a été comparable dans le bras XEPLION (58 %) et RISPERDALCONSTA LP (53 %). Les événements indésirables les plus fréquents (≥ 5 %) étaient : insomnie, somnolence/sédation, douleur au site d'injection dans le bras XEPLION et insomnie et céphalée dans le bras RISPERDALCONSTA LP.

Etude PSY-3001

Le pourcentage de patients stabilisés ayant présenté un événement indésirable pendant la phase en double insu a été comparable dans le bras XEPLION et le bras placebo (44 % versus 45 %). Le pourcentage d'événements indésirables rapporté était globalement comparable entre les groupes à l'exception de la prise de poids : dans le bras XEPLION, 7 % des patients ont rapporté la prise de poids comme événement indésirable versus 1 % dans le bras placebo.

Etude PSY-3002

Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable a été comparable dans le bras XEPLION et le bras RISPERDALCONSTA LP (76 % versus 79 %).

▪ Réaction au site d'injection

L'effet indésirable lié au site d'injection le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques a été la douleur. La majorité de ces réactions a été rapportée comme étant de sévérité légère à modérée. Les autres réactions au site d'injection ont été principalement d'intensité faible et ont inclus induration (fréquente), prurit (peu fréquent) et nodules (rare) (cf. RCP).

Dans les études PSY-3003 et PSY-3004, les pourcentages d'indurations et gonflements ont été comparables entre le bras XEPLION et le bras placebo (1%).

Dans l'étude PSY-3007 au cours de laquelle une dose d'initiation (150 mg) a été injectée dans le muscle deltoïde, les douleurs au site d'injection ont été plus fréquentes dans le bras XEPLION (8 %) que dans le bras placebo (4 %).

Dans l'étude PSY-3006, les événements indésirables au niveau du site d'injection ont été plus fréquents dans le bras XEPLION que dans le bras RISPERDALCONSTA LP : douleurs au site d'injection (5,1 % versus 0,8 %), induration au site d'injection (1,5 % versus 0,3 %) et tuméfaction au niveau du site d'injection (1,0 % vs 0,2 %). Aucun de ces effets indésirables n'a été sérieux ou a mené à l'arrêt de l'étude ; la plupart ont été de sévérité légère à modérée.

Dans les études PSY-3002, PSY-3006 et PSY-3008, les scores de douleur, de rougeur, d'induration et de tuméfaction au niveau du site d'injection ont été généralement similaires entre les bras XEPLION et RISPERDALCONSTA LP.

⁸ Etudes SCH-201, PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007

▪ **Prise de poids**

Dans les études PSY-3003 et PSY-3004 à 13 semaines, les augmentations de poids de plus de 7 % (considérées comme cliniquement significatives) ont été plus fréquentes dans les bras XEPLION (entre 4 et 12 %) que dans le bras placebo (2%).

Dans l'étude PSY-3007 de 13 semaines (dose d'initiation de 150 mg), le pourcentage de patients présentant une prise de poids de plus de 7 % a montré une tendance dose-dépendante, avec un pourcentage d'incidence de 5 % dans le bras placebo comparé à des pourcentages de 6 %, 8 % et 13 % dans les bras XEPLION 25 mg, 100 mg et 150 mg respectivement.

A long terme, dans l'étude PSY-3001, pendant la période de transition/entretien ouverte de 33 semaines, 12 % des patients traités par XEPLION ont eu une prise de poids de plus de 7 %. Dans l'étude PSY-3002 à 52 semaines, le pourcentage de patients avec une prise de poids de plus de 7 % a été comparable entre les bras XEPLION et RISPERDALCONSTA LP (14 % versus 15 %).

▪ **Symptômes extrapyramidaux**

L'incidence des symptômes extrapyramidaux (EPS) a été comparable dans les bras XEPLION et placebo dans les études PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007 (10 à 12 % sauf pour le bras XEPLION 150 mg : incidence des EPS 20 %).

Il y a eu 6 cas de dyskinesies tardives rapportés au cours des études.

Dans l'étude PSY-3002, l'incidence des EPS était comparable entre les bras XEPLION et RISPERDALCONSTA LP (parkinsonisme : 12 % versus 14 % ; akathisie : 6 % versus 7 % ; dyskinesie : 4 % versus 3 %). Il en était de même dans l'étude PSY-3006 (parkinsonisme : 8 % versus 8 % ; akathisie : 3 % versus 3 % ; dyskinesie : 2 % versus 2 %).

3.4. Conclusion

Données d'efficacité à court terme

L'efficacité de XEPLION à court terme a été évaluée au cours de quatre études :

- Trois études de 13 semaines comparatives versus placebo (PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007) : XEPLION administré à doses fixes a été plus efficace que le placebo sur l'amélioration des symptômes de schizophrénie quelque soit la dose administrée (25 mg, 50 mg, 100mg ou 150 mg) dans les études PSY-3004 et PSY-3007. Dans l'étude PSY-3003, seul le bras XEPLION 100 mg a montré une efficacité supérieure à celle du placebo.
- Une étude de 13 semaines comparative versus RISPERDALCONSTA LP (PSY-3006) : cette étude a permis de conclure à la non-infériorité de XEPLION administré selon le schéma de l'AMM (150 mg à J1, 100 mg à J8 dans le muscle deltoïde puis doses flexibles mensuelles ensuite) par rapport à RISPERDALCONSTA LP sur l'amélioration du score PANSS.

Ces quatre études ont été menées en vue de l'obtention d'une AMM dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, incluant le traitement de la phase aiguë de schizophrénie. Les antipsychotiques injectables longue durée d'action sont habituellement destinés au traitement d'entretien de la schizophrénie chez des patients stabilisés^{9,10,11,12}. L'utilisation d'un antipsychotique injectable longue durée d'action sans stabilisation préalable par un traitement oral doit rester une situation exceptionnelle puisqu'elle ne permet pas d'ajustement de dose et comporte des risques en termes de tolérance.

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, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, *et al.* The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010;36(1):71-93.

¹¹ Haute Autorité de Santé. ALD n° 23. Schizophrénie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf

¹² Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. CPMP/EWP/49/01/2003.

XEPLION a obtenu une AMM dans le traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral dans un groupe restreint de patients : « 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. ».

L'intérêt de XEPLION dans le traitement de la phase aiguë de schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral reste à définir compte-tenu :

- des réserves sur l'utilisation des antipsychotiques injectables longue durée d'action chez des patients non stabilisés (absence de flexibilité de dose, risques en termes de tolérance),
- de la difficulté à définir le groupe de patients susceptibles de bénéficier de XEPLION en l'absence de définition précise des notions de "réponse précédente", de "symptômes légers à modérés" et de "nécessité" de traitement injectable à action prolongée.

Données d'efficacité à long terme

Les données d'efficacité de XEPLION dans le traitement d'entretien de la schizophrénie reposent sur deux études :

- Une étude de 52 semaines comparative versus placebo (PSY-3001) sur la prévention des rechutes de schizophrénie interrompue à l'issue d'une analyse intermédiaire montrant que XEPLION était supérieur au placebo sur le délai de rechute chez des patients préalablement stabilisés sous ce traitement.
- Une étude à 53 semaines comparative versus RISPERDALCONSTA LP (PSY-3002) qui n'a pas permis de conclure à la non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP sur l'amélioration du score PANSS. Dans cette étude, la dose de XEPLION administrée à J1 et J8 a été de 50 mg, ce qui est inférieur à la dose recommandée dans le cadre de l'AMM (150 mg à J1 et 100 mg à J8).

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.

Il est à noter que la palipéridone sous forme orale n'est pas disponible en France.

Données de tolérance

Les données de tolérance issues des études cliniques sont cohérentes avec le profil de tolérance connu de la palipéridone orale et des autres antipsychotiques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été : insomnie, céphalée, prise de poids, réactions au site d'injection, agitation, somnolence, akathisie, nausée, constipation, sensation de vertige, tremblement, vomissement, infection des voies aériennes supérieures, diarrhée et tachycardie. Parmi ces effets indésirables, l'akathisie est apparue dose-dépendante (cf. RCP).

L'effet indésirable lié au site d'injection le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques a été la douleur. La majorité de ces réactions a été rapportée comme étant de sévérité légère à modérée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

XEPLION est un traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone (non disponible en France) ou la rispéridone. Selon l'AMM, XEPLION peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral dans un groupe restreint de patients (chez les patients adultes sélectionnés atteints de schizophrénie et ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement injectable à action prolongée est nécessaire).

Le rapport efficacité/effets indésirables de XEPLION est important.

Les alternatives médicamenteuses sont l'ensemble des antipsychotiques.

Intérêt de Santé publique :

Le fardeau de santé publique que représentent les psychoses schizophréniques, compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité, est important.

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004¹³, GTNDO¹⁴).

Au vu des données des essais disponibles (notamment non infériorité non démontrée versus RISPERDALCONSTA LP), il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité XEPLION en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

Malgré la meilleure praticité théorique de cette forme injectable particulière de rispéridone LP, la spécialité XEPLION ne devrait donc pas être en mesure d'apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité XEPLION dans cette indication.

Dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone :

La Commission de la transparence regrette que le schéma de dose préconisé par l'AMM n'ait pas été évalué 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.

Les résultats de l'étude PSY-3002 à 53 semaines sont négatifs mais le schéma d'administration du produit dans cette étude (posologie et site d'injection) ne correspond pas à celui finalement retenu par l'AMM.

¹³ Loi de Santé Publique 2004- 806 du 9 août 2004 : Objectif sur les affections neuropsychiatriques

¹⁴ GTNDO : Groupe Technique National de Définitions des Objectifs (DGS- 2003)

Compte-tenu par ailleurs :

- de la démonstration d'une efficacité supérieure à celle du placebo sur la prévention des rechutes chez des patients stabilisés (étude PSY-3001),
- de la démonstration d'une non-infériorité de XEPLION par rapport à RISPERDALCONSTA LP sur le contrôle symptomatique de la schizophrénie à 13 semaines (étude PSY-3006),

le service médical rendu de XEPLION est **important** dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.

Dans le traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral¹⁵ :

En l'état actuel des connaissances et des pratiques, compte-tenu :

- des réserves sur l'utilisation des antipsychotiques longue durée d'action chez des patients non stabilisés (absence de flexibilité de dose, risques en termes de tolérance),
- de la difficulté à définir le groupe de patients susceptibles de bénéficier de XEPLION en l'absence de définition précise des notions de "réponse précédente", de "symptômes légers à modérés" et de "nécessité" de traitement injectable à action prolongée,

le service médical rendu de XEPLION est **insuffisant** dans le traitement de la schizophrénie sans stabilisation préalable par un traitement oral¹⁵.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{16,17,18}

Les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence de la schizophrénie. La prescription d'une forme injectable longue durée d'action peut être envisagée dans un contexte d'alliance thérapeutique chez un patient stabilisé.

XEPLION représente une alternative thérapeutique aux autres antipsychotiques injectables longue durée d'action indiqués dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients stabilisés par la rispéridone orale.

¹⁵ Indication de l'AMM : « 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. »

¹⁶ 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>

¹⁷ Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.

¹⁸ Haute Autorité de Santé. ALD n° 23. Schizophrénie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_ald23_schizophr_juin_07.pdf

4.4. Population cible

D'après l'European Brain Council¹⁹, environ 300 000 personnes souffrent de schizophrénie en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription de XEPLION sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone ».

Avis défavorable à l'inscription de XEPLION sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « 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 ».

¹⁹ Andlin-Sobocki et al. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol. 2005;12 Suppl 1:1-27.