

# Modalités d'initiation de la formulation trimestrielle de palmitate de palipéridone en pratique clinique : résultats de l'étude française en vie réelle OPTIMUS

C. Gary<sup>1</sup>, C. Déal<sup>1</sup>, J. Boursicot-Beuzelin<sup>1</sup>, P. Guillon<sup>2</sup>, B. Falissard<sup>3</sup>, J.Y. Giordana<sup>4</sup>, E. Fakra<sup>5</sup>, L. Samalin<sup>6</sup>, S. Bouju<sup>1</sup>.

1. Janssen, Département des Affaires Médicales, Issy-les-Moulineaux, France ; 2. Janssen, Département Économie de la Santé, Issy-les-Moulineaux, France ; 3. Université Paris-Descartes, Maison de Solenn, Paris, France ; 4. Association Hospitalière Sainte-Marie – CH Sainte-Marie, Nice, France ; 5. Centre Hospitalier Universitaire de Saint-Étienne, Hôpital de la Charité, Saint-Étienne, France ; 6. Université de Clermont Auvergne, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, France.

## INTRODUCTION

La formulation trimestrielle de palmitate de palipéridone (PP3M) est un traitement d'entretien pour les patients atteints de schizophrénie dont les symptômes ont été stabilisés avec la formulation mensuelle de palmitate de palipéridone administrée (PP1M) [1].

PP3M a été évalué en se basant sur deux études pivotales randomisées contrôlées (ERC) [2,3]. Les ERC étant un environnement contrôlé et se concentrant sur des patients sélectionnés, l'utilisation de PP3M en vie réelle et l'impact d'intervalles d'administration plus longs sur les soins aux patients reste encore à examiner.

## MÉTHODES

**Objectif :** Cette étude visait à décrire les caractéristiques de l'initiation du traitement par PP3M dans la pratique clinique française.

### Conception de l'étude

Étude observationnelle transversale en vie réelle, approuvée par un comité d'éthique français.

### Critères d'inclusion et d'exclusion

Patients âgés de  $\geq 18$  ans ; initiation de PP3M dans les 4 mois précédant l'inclusion dans un contexte ambulatoire ; non-opposition au recueil de données ; aucune participation à des essais cliniques dans les 30 jours qui précèdent.

### Populations

- Population totale : tous les patients inclus dans l'étude.
- Population initiée selon le bon usage : patients initiés sous PP3M selon les recommandations des sections Indications thérapeutiques (4.1) et Posologie et mode d'administration (4.2) du RCP.

### Critères primaires

Proportion de patients initiés sous PP3M selon le bon usage, description des caractéristiques des patients, raisons de prescription de PP3M et évolution des traitements non-pharmacologiques après initiation de PP3M.

- **Initiation de PP3M selon le bon usage :** (1) Patients ayant reçu un diagnostic de schizophrénie, (2)  $\geq 18$  ans, (3) précédemment traités par PP1M pendant au moins 4 mois, (4) préalablement stabilisés par PP1M (même posologie de PP1M pour les deux dernières injections de PP1M), (5) avec une dose initiale de PP3M appropriée (dose de PP3M 3,5 fois plus élevée que la dose de PP1M) et (6) injection de PP3M à la place de la prochaine dose de PP1M ( $\pm 7$  jours) [1].

- **Caractéristiques des patients :** profil sociodémographique et clinique, statut clinique (Clinical Global Impression – Severity, CGI-S) et fonctionnement (Shortened Functional Remission of General Schizophrenia - mini-FROGS), croyances du patient sur les médicaments (Beliefs about Medicines Questionnaire, BMQ).

### Raisons de prescription de PP3M

- **Traitements non pharmacologiques concomitants :** description et évolution.

- **Autres résultats :** description et évolution dans les traitements pharmacologiques concomitants et fréquence du suivi par les professionnels de la santé.

Tous les résultats présentés ici sont décrits dans la population ayant initié PP3M selon le bon usage, sauf pour la proportion d'initiation selon le bon usage, qui est décrite dans la population totale.

### Données de tolérance

Recueil et description des événements indésirables

## RÉSULTATS

### Investigateurs et centres

- Tous les psychiatres français ont été contactés (n = 13.283), 439 réponses reçues (3,3 %), dont 242 (55,1 %) ayant accepté de participer. 120 centres ont été ouverts, dans lesquels 87 étaient actifs.

### Répartition des patients

- 402 patients ont été sélectionnés dans toute la France entre mai 2018 et décembre 2018.
- 390 ont été inclus dans la population totale, parmi lesquels 278 ont été inclus dans la population initiée selon le bon usage.

### Proportion de patients ayant initié PP3M selon le bon usage (population totale)

- PP3M est initié selon le bon usage (indications thérapeutiques + posologie et mode d'administration) dans 71,8 % des cas (n = 278/387) (Tableau 1). L'utilisation hors AMM (indications thérapeutiques) représentait 14,0 %.

- Les principales raisons pour lesquelles PP3M n'était pas initié selon le bon usage étaient : délai inapproprié entre PP1M et PP3M (12,6 %), diagnostic autre que la schizophrénie (10,3 % ; principalement trouble schizo-affectif et autres troubles psychotiques) et conversion de dose inappropriée (5,2 %).

### Tableau 1. Initiation selon le bon usage

Population totale (n = 390)	
Initiation appropriée de PP3M, n (%)	n = 387
Oui	278 (71,8 %)
Non	109 (28,2 %)

Initiation selon le bon usage : patients âgés de  $\geq 18$  ans atteints de schizophrénie ayant été traités pendant au moins 4 mois et stabilisés sous PP1M avec une dose initiale de PP3M et un délai d'injection entre PP1M et PP3M appropriés<sup>1</sup>.

### Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 2.

### Raisons de prescription de PP3M

Les principales raisons pour prescrire PP3M étaient : simplification du traitement (97,1 %), confort du patient (93,9 %), bonne tolérance de PP1M (92,4 %), efficacité (87,1 %) et profil pharmacocinétique (80,2 %). L'amélioration de l'observance était une raison de prescription dans 62,2 % des cas.

### Tableau 2. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques

Caractéristiques	Selon la population prenant le médicament conformément au bon usage (n = 278)
Homme, n (%)	207 (74,5 %)
Âge (années), n (%)	n = 278
Moyenne (ET)	40,1 (11,9)
< 25 ans	23 (8,3 %)
[25-40[ ans	124 (44,6 %)
[40-60[ ans	114 (41,0 %)
$\geq 60$ ans	17 (6,1 %)
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> ), n (%)	n = 278
Moyenne (ET)	26,748 (5,435)
Insuffisance pondérale	5 (1,8 %)
Normal	110 (39,6 %)
Surpoids	106 (38,1 %)
Obésité	57 (20,5 %)
Patient sous protection juridique <sup>a</sup> , n (%)	80 (28,8 %)
État civil, n (%)	n = 278
Célibataire	200 (71,9 %)
En couple/Marié	52 (18,7 %)
Divorcé	26 (9,4 %)
Logement indépendant, n (%)	246 (88,5 %)
Niveau de scolarité, n (%)	n = 278
Sans diplôme	117 (42,1 %)
Qualifications professionnelles	104 (37,4 %)
Baccalauréat et plus	55 (19,8 %)
Activité professionnelle, n (%)	55 (19,8 %)
Patient ayant besoin d'être accompagné par son aidant <sup>b</sup>	43 (15,5 %)
Patient sous programme de soins	24 (8,6 %)
Durée de la maladie avant l'instauration de PP3M (années), moyenne (ET)	11,01 (9,36)
Schizophrénie** au stade précoce, n (%)	66 (23,9 %)
Comorbidités et facteurs de risque, n (%)	n = 278
Au moins une comorbidité psychiatrique <sup>c</sup>	46 (16,5 %)
Au moins une comorbidité somatique	82 (29,5 %)
Au moins une addiction	73 (26,3 %)
Addiction ou dépendance à l'alcool	33 (11,9 %)
Dépendance au cannabis	48 (17,3 %)
Fumeur actif	163 (58,6 %)
Hospitalisation pour raison psychiatrique dans l'année précédant l'initiation de PP3M, n (%)	86 (30,9 %)
En cas d'hospitalisation, nombre, moyenne (ET)	1,3 (0,7)
Observance générale du patient avant initiation de PP3M <sup>ss</sup> , n (%)	n = 278
Bonne	199 (71,6 %)
Irrégulière/non-observance	79 (28,4 %)
Rémission clinique <sup>d</sup>	97 (34,9 %)
Rémission fonctionnelle <sup>ee</sup>	130 (46,8 %)
Attitude du patient envers le médicament (profil BMQ) <sup>fff</sup>	n = 269
Sceptique	23 (8,6 %)
Indifférent	18 (6,7 %)
Ambivalent	102 (37,9 %)
Ouvert	126 (46,8 %)
Durée du traitement par PP1M avant initiation de PP3M	n = 278
Moyenne (ET), années	1,92 (1,63)
[4 mois ; 6 mois[	65 (23,4 %)
[6 mois ; 12 mois[	57 (20,5 %)
$\geq 12$ mois	156 (56,1 %)

<sup>a</sup> y compris sous sauvegarde de justice, curatelle et tutelle ; <sup>b</sup> Les patients ayant besoin d'être accompagnés par leur aidant pour les rendez-vous médicaux, l'administration du traitement, etc. ; <sup>c</sup> \*\*Âge < 30 ans ou diagnostic remontant à moins de 2 ans et sous traitement depuis moins de 5 ans ; <sup>d</sup> trouble dépressif majeur ou trouble anxieux ; <sup>e</sup> ss observance évaluée par les psychiatres ; <sup>f</sup> définie comme CGI-S  $\leq 3$  ; <sup>g</sup> chaque item du mini-FROGS  $\geq 3$  ; ET : écart-type ; PP3M : formulation trimestrielle de palmitate de palipéridone ; PP1M : formulation mensuelle de palmitate de palipéridone ; <sup>h</sup> BMQ : Beliefs about Medicines Questionnaire, Sceptique : faible nécessité (besoin perçu), forte préoccupation (préoccupations éventuelles perçues au sujet des événements indésirables du médicament), Indifférent (faible nécessité, faibles préoccupations), Ambivalent (forte nécessité, fortes préoccupations), Ouvert (forte nécessité, faibles préoccupations) [4].

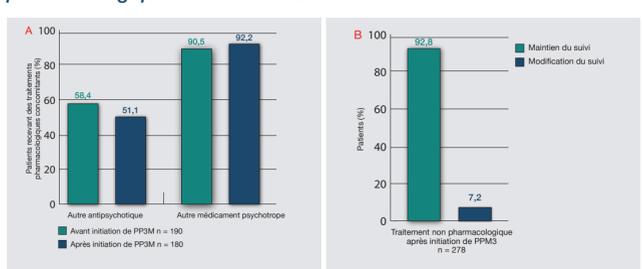
### Implication des patients et des proches dans la prise de décision thérapeutique

Dans une grande majorité, les patients n'étaient pas activement impliqués dans la décision thérapeutique (93,2 %) et leurs proches n'ont pas participé à la discussion (56,5 %).

### Évolution des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques concomitants

Après initiation de PP3M, la polythérapie antipsychotique a paru diminuer légèrement (58,4 % contre 51,1 %) alors qu'une polythérapie avec d'autres psychotropes (90,5 % contre 92,2 %) et que le suivi des patients sous traitement non pharmacologique (92,5 % des patients ayant maintenu le suivi) sont restés essentiellement inchangés (Figure 1).

### Figure 1. Évolution des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques concomitants

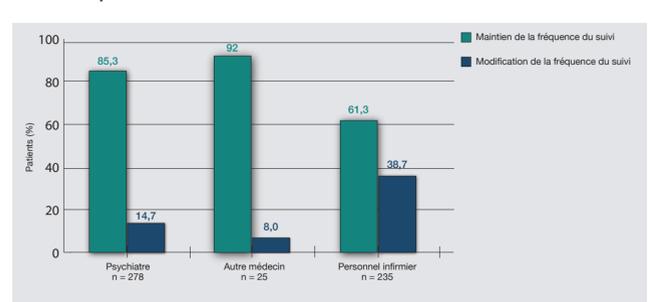


Le suivi du traitement non pharmacologique comprend la thérapie cognitivo-comportementale, la psychothérapie d'inspiration analytique, la méditation en pleine conscience, la thérapie systémique, la psychoéducation, la remédiation cognitive, l'entraînement aux habiletés sociales, la méditation, la relaxation, l'électroconvulsivothérapie et la neuromodulation

### Évolution de la fréquence de suivi par les professionnels de la santé

Pour une grande majorité, l'instauration de PP3M n'a pas eu d'impact sur la fréquence de suivi par le psychiatre (85,3 %) et un autre médecin (92,0 %). La fréquence de suivi par le personnel infirmier a été modifiée dans 38,7 % des cas, avec une diminution de la fréquence dans la plupart des cas, potentiellement en raison d'une fréquence réduite des injections (Figure 2).

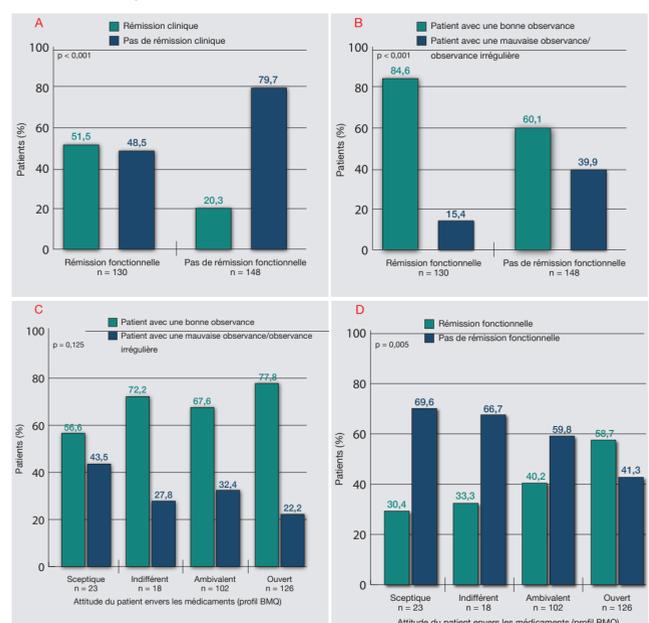
### Figure 2. Évolution de la fréquence du suivi par les professionnels de la santé après initiation de PP3M



### Lien entre la rémission fonctionnelle, la rémission clinique, l'attitude du patient envers les médicaments et l'observance thérapeutique.

Un lien fort a été observé entre la rémission fonctionnelle et la rémission clinique (p < 0,001). L'observance était liée à la fois à la rémission clinique (p < 0,01 ; données non montrées) et à la rémission fonctionnelle (p < 0,001) mais pas à l'attitude des patients envers les médicaments (questionnaire BMQ) [4] (p = 0,125), malgré un lien entre l'attitude du patient (questionnaire BMQ) et la rémission fonctionnelle (p = 0,005) (Figure 3).

### Figure 3. Lien entre la rémission clinique, la rémission fonctionnelle, l'attitude des patients envers les médicaments et l'observance



Rémission clinique définie comme des scores CGI pour la gravité de  $\leq 3$  ; rémission fonctionnelle définie comme chaque élément de l'échelle mini-FROGS  $\geq 3$  ; observance des patients évaluée par les psychiatres

### Sécurité d'emploi

Aucun événement indésirable (EI) grave n'a été rapporté. 2 EI non graves ont été rapportés, dont 1 EI était lié au PP3M (hypersalivation ; survenant 2,5 mois après l'instauration de PP3M).

## CONCLUSION

Cette étude décrit pour la première fois les caractéristiques de l'initiation de PP3M en pratique clinique française. PP3M est principalement initié selon le bon usage pour des raisons de simplification du traitement et de confort pour le patient ainsi qu'une bonne tolérance et efficacité antérieures du traitement par PP1M.

Fait intéressant, PP3M est surtout instauré chez des patients ayant une attitude générale positive envers les médicaments et étant considérés par leur psychiatre comme observants à leur traitement antérieur par PP1M. Similairement, l'observance ne fait pas partie des principales raisons pour la transition à PP3M. Ces résultats suggèrent que l'observance n'est plus un objectif clé du traitement lors du passage à un antipsychotique à très longue durée d'action.

Cette étude montre également que les patients ayant une attitude positive envers les médicaments ont tendance à mieux adhérer au traitement et sont plus susceptibles d'atteindre la rémission fonctionnelle, renforçant l'importance des perceptions du patient à l'égard des traitements. Enfin, la prise en charge des patients reste essentiellement inchangée après le passage à PP3M puisque la fréquence de suivi par le psychiatre et les traitements non pharmacologiques concomitants sont maintenus après l'initiation de PP3M.

## RÉFÉRENCES

- [1] Résumé des caractéristiques du produit Trevicta
- [2] Berwaerts, J., Liu, Y., Gopal, S., Nuamah, I., Xu, H., Savitz, A., Coppola, D., Schotte, A., Remmerie, B., Maruta, N., Hough, D.W., 2015. Efficacy and Safety of the 3-Month Formulation of Paliperidone Palmitate versus Placebo for Relapse Prevention of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Psychiatry 72(8):830-9.
- [3] Savitz, A.J., Xu, H., Gopal, S., Nuamah, I., Ravenstijn, P., Janik, A., Schotte, A., Hough, D., Fleischacker, W.W., 2016. Efficacy and Safety of Paliperidone Palmitate 3-Month Formulation for Patients with Schizophrenia: A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Noninferiority Study. Int J Neuropsychopharmacol. 5:19 (7)
- [4] Samalin L, de Chazeron JE, Blanc O, Brunel L, Fond G, Llorca PM. Attitudes toward antipsychotic medications as a useful feature in exploring medication non-adherence in schizophrenia. Schizophr Res. 2016 Dec ;178 (1-3) :1-5.

## LIENS D'INTÉRÊT

Cette étude a été financée par Janssen-Cilag France. Poster conçu par Gwendoline Moreau et Muriel Tounsi – AXONAL-BIOSTATAM.