



SERVICE-
Pharmaceutique

Résumé des caractéristiques du
produit et Notice

[Consulter](#)





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 juin 2011

XEROQUEL LP 50 mg, comprimé à libération prolongée

B/10 (CIP : 497 395-2)

B/30 (CIP : 497 396-9)

B/100 (CIP: 578 763-1)

XEROQUEL LP 300 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP : 497 402-9)

B/60 (CIP : 497 403-5)

B/100 (CIP : 578 766-0)

XEROQUEL LP 400 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP : 497 404-1)

B/60 (CIP : 497 405-8)

B/100 (CIP : 578 767-7)

Laboratoire AstraZeneca

Quétiapine

Code ATC : N05AH04

Liste I

Date de l'AMM (procédure décentralisée) : 23/11/2010

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

1.1. Principe actif

Quétiapine

1.2. Indications thérapeutiques

« XEROQUEL est indiqué dans :

- le traitement de la schizophrénie.

- le traitement des troubles bipolaires :
 - dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.
 - dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.
 - dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.

- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Avant de débiter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de XEROQUEL. »

1.3. Posologie (cf. RCP)

« Traitement de la schizophrénie et des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

XEROQUEL doit être pris au moins une heure avant un repas. La posologie quotidienne de départ est de 300 mg au jour 1 et 600 mg au jour 2. La posologie quotidienne recommandée est de 600 mg, mais elle peut être augmentée jusqu'à 800 mg par jour suivant les besoins cliniques.

La dose sera adaptée dans l'intervalle de doses efficaces allant de 400 à 800 mg/jour, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie pour le traitement d'entretien de la schizophrénie.

Traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires

XEROQUEL doit être pris au moment du coucher. La dose quotidienne totale pendant les 4 premiers jours de traitement est de : 50 mg (jour 1), 100 mg (jour 2), 200 mg (jour 3) et 300 mg (jour 4). La dose recommandée est de 300 mg par jour.

Les études cliniques ont montré qu'une réduction de la dose à un minimum de 200 mg peut être envisagée en cas de problème de tolérance individuelle. Dans les essais cliniques, aucun bénéfice additionnel n'a été observé dans le groupe de patients traités avec 600 mg par rapport au groupe traité avec 300 mg par jour (voir rubrique 5.1). Certains patients peuvent tirer bénéfice d'une dose de 600 mg. Les doses supérieures à 300 mg ne doivent être instaurées que par des médecins expérimentés dans le traitement des troubles bipolaires.

Prévention des récurrences dans les troubles bipolaires

Pour la prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs dans les troubles bipolaires, les patients ayant répondu à XEROQUEL dans le traitement aigu des troubles bipolaires doivent continuer le traitement par XEROQUEL à la même dose, administrée au moment du coucher. XEROQUEL peut être ajusté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance individuelle du patient dans l'intervalle de dose de 300 mg à 800 mg par jour. Il est important d'utiliser la dose minimale efficace dans le traitement de maintien.

Utilisation en traitement adjuvant dans les épisodes dépressifs majeurs du Trouble Dépressif Majeur unipolaire (TDM)

XEROQUEL doit être administré avant le moment du coucher. La posologie quotidienne de départ est de 50 mg aux jours 1 et 2, et de 150 mg aux jours 3 et 4. Un effet antidépresseur a été constaté à des doses de 150 et 300 mg/jour au cours d'essais à court terme en traitement adjuvant (avec l'amitriptyline, le bupropion, le citalopram, la duloxétine, l'escitalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine – cf. RCP) et à la dose de 50 mg/jour lors d'essais à court terme en monothérapie. Le risque d'effets indésirables augmente avec la dose. Le prescripteur doit donc s'assurer que la dose minimale efficace est utilisée pour le traitement, en commençant à la posologie de 50 mg/jour. La nécessité d'augmenter la dose de 150 à 300 mg/jour reposera sur une évaluation individuelle du patient. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

N	Système nerveux
N05	Psycholeptiques
N05A	Antipsychotiques
N05AH	Diazépines, oxazépines et thiazépines
N05AH04	Quétiapine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération

DCI (spécialités par voie orale)	Indications de l'AMM*	SMR
Aripiprazole (ABILIFY)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de la schizophrénie chez l'adulte et l'adolescent âgé de 15 ans ou plus. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaques et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole. 	important
Olanzapine (ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de la schizophrénie. Chez les patients ayant initialement répondu au traitement, l'olanzapine a démontré son efficacité à maintenir cette amélioration clinique au long cours. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères. Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque. 	important
Risperidone (RISPERDAL, RISPERDALORO et génériques)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de la schizophrénie. Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires. 	important
Amisulpiride (SOLIAN et génériques)	<ul style="list-style-type: none"> Traitement de la schizophrénie. 	important
Clozapine (LEPONEX et génériques)	<ul style="list-style-type: none"> Patients schizophrènes résistants au traitement et patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger. La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante. 	important

* seules sont citées les indications dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires ou des troubles dépressifs majeurs

- Antipsychotiques conventionnels ou de première génération

DCI (spécialités par voie orale)	Indications de l'AMM*	SMR
Cyamémazine (TERCIAN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. ▪ En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines. 	important
Chlorpromazine (LARGACTIL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	important
Flupentixol (FLUANXOL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. ▪ Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques. 	important
Fluphénazine (MODITEN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	important
Halopéridol (HALDOL et génériques)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	important
Lévomépromazine (NOZINAN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. ▪ En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur. Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines. 	important
Loxapine (LOXAPAC)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	important
Pimozide (ORAP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques chroniques. 	important
Pipotiazine (PIPORTIL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	important
Propériciazine (NEULEPTIL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	important
Sulpiride (DOGMATIL et génériques)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques aigus et chroniques. 	important
Zuclopthérixol (CLOPIXOL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Etats psychotiques chroniques. ▪ Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques. 	important

* seules sont citées les indications dans le traitement de la schizophrénie, des troubles bipolaires ou des troubles dépressifs majeurs

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Médicaments indiqués dans le traitement des troubles bipolaires (n'appartenant pas à la classe des antipsychotiques) :

DCI (spécialités)	Indications de l'AMM dans le traitement des troubles bipolaires	SMR
Lithium (NEUROLITHIUM, TERALITHE, TERALITHE LP)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents. ▪ Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. 	important
Carbamazépine (TEGRETOL, TEGRETOL LP et génériques)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium. ▪ Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque. 	important
Divalproate de sodium (DEPAKOTE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitements des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode. 	important
Valpromide (DEPAMIDE)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine. L'efficacité de DEPAMIDE n'a pas été démontrée dans le traitement des accès aigus survenant au cours des troubles bipolaires (épisodes maniaque ou dépressif). 	important
Lamotrigine (LAMICTAL)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs. LAMICTAL n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs. 	important

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La quétiapine est commercialisée sous une forme à libération immédiate (LI) depuis 1997 (AMM initiale au Royaume-Uni). La quétiapine sous forme à libération prolongée (LP) a obtenu une AMM en 2007 (Etats-Unis) et est actuellement commercialisée dans 73 pays¹.

Les données présentées dans ce dossier sont issues d'études réalisées avec la quétiapine LI et/ou LP.

D'après le RCP, lorsqu'on compare XEROQUEL LP, administré 1 fois par jour, à une même dose quotidienne de quétiapine comprimé à libération immédiate, administré 2 fois par jour, l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps est équivalente, la concentration plasmatique maximum (Cmax) est inférieure de 13 % à l'état d'équilibre.

3.1. Efficacité dans le traitement de la schizophrénie

3.1.1. Dans le traitement des exacerbations aiguës

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande les résultats de trois études randomisées en double aveugle comparant quétiapine LP au placebo (cf. tableau 1).

Ces trois études visaient à démontrer la supériorité de quétiapine LP sur le placebo chez des patients présentant une exacerbation des symptômes de schizophrénie. Le bras quétiapine LI était un comparateur interne visant à évaluer l'efficacité et la tolérance relative de quétiapine LP et de quétiapine LI.

Tableau 1. Description des études réalisées dans le traitement des exacerbations aiguës de schizophrénie

Etude	Méthodologie	n ITT ^{m†}	Population étudiée	Traitements	Critère principal	Durée* (semaines)
132 ²	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	573	- Age 18-65 ans - Diagnostic de schizophrénie (DSM-IV) - score PANSS total ≥ 70 - score de 4 à l'un des 4 items de la PANSS : délire, désorganisation conceptuelle, comportement hallucinatoire, suspicion/persécution - score CGI-S ≥ 4 avec aggravation depuis 3 semaines - patients hospitalisés ou ambulatoires	Quétiapine LP : 400, 600, 800 mg Placebo Quétiapine LI : 400 mg	Diminution du score PANSS total	6
133	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	544	Idem	Quétiapine LP : 400, 600, 800 mg Placebo Quétiapine LI : 800 mg	Diminution du score PANSS total	6
041	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	498	Idem sauf : - score PANSS total ≥ 60 - patients hospitalisés pendant les 10 premiers jours de traitement (phase de titration)	Quétiapine LP : 300, 600, 800 mg Placebo Quétiapine LI : 300, 600 mg	Diminution du score PANSS total	6

* durée de la phase randomisée ; [†] population en intention de traiter modifiée : patients pour lesquels étaient disponibles l'évaluation du score PANSS à l'inclusion et au moins une mesure du score PANSS postérieure à l'inclusion

¹ XEROQUEL LP a obtenu une AMM dans 73 pays dans l'indication schizophrénie, dans 57 pays dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires, dans 48 pays dans le traitement de la dépression bipolaire, dans 33 pays en prévention des récurrences des troubles bipolaires. L'indication en traitement adjuvant des troubles dépressifs majeurs a été octroyée en Europe, au Canada, en Australie, au Brésil et aux Philippines. XEROQUEL LP est indiqué dans le trouble anxieux généralisé dans 3 pays.

² Kahn et al. Efficacy and tolerability of once-daily extended release quetiapine fumarate in acute schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. 2007 Jun;68(6):832-42.

Critère principal : diminution du score total sur l'échelle des symptômes psychotiques PANSS³ après 6 semaines de traitement.

Résultats

Critère principal (cf. tableau 2)

Dans les trois études, le score PANSS total après 6 semaines a diminué dans tous les groupes de traitement, y compris dans le groupe placebo. L'analyse statistique a montré la supériorité des différents dosages de quétiapine LP sur le placebo dans l'étude 132 mais pas dans les études 133 et 041.

Dans l'étude 132, la supériorité sur le placebo a été démontrée pour les 3 groupes de traitement quétiapine LP 400 mg, 600 mg et 800 mg/j. Un effet dose-réponse a été retrouvé avec les doses de 600 mg et 800 mg de quétiapine LP (test de Jonckheere-Terpstra, $p=0,013$), suggérant que le bénéfice (réduction du score total de PANSS) était plus important à ces deux doses qu'à celle de 400 mg.

Dans l'étude 041, la supériorité sur le placebo a été démontrée pour quétiapine LP 600 mg/j mais pas dans les autres groupes de traitement.

Dans l'étude 133, l'analyse statistique n'a pas montré de différence entre les groupes quétiapine LP, quétiapine LI et le placebo.

Tableau 2. Evolution du score PANSS à 6 semaines (études 132, 133, 041)

Etude	n MITT*	Sorties prématurées %	PANSS à l'inclusion (moyenne, DS)	PANSS évolution
132	573			
Quétiapine LP 400 mg	111	25	95,8 (13,9)	- 24,8**
Quétiapine LP 600 mg	111	17	96,8 (14,1)	- 30,9*
Quétiapine LI 800 mg	117	23	97,3 (14,7)	- 31,3**
Quétiapine LI 400 mg	119	19	96,5 (16,0)	- 26,6**
Placebo	115	26	96,2 (13,3)	- 18,8
133	544			
Quétiapine LP 400 mg	113	35	91,1 (13,4)	- 13,8
Quétiapine LP 600 mg	101	40	93,1 (14,0)	- 16,8
Quétiapine LP 800 mg	110	38	92,6 (13,2)	- 14,8
Quétiapine LI 800 mg	109	43	93,0 (13,5)	- 15,0
Placebo	111	39	90,8 (11,9)	- 12,1
041	544			
Quétiapine LP 300 mg	83	59	91,5 (19,2)	- 5,0
Quétiapine LP 600 mg	87	55	92,4 (17,2)	- 13,0*
Quétiapine LP 800 mg	85	51	89,0 (14,9)	- 11,2
Quétiapine LI 300 mg	85	52	89,5 (15,7)	- 9,4
Quétiapine LI 600 mg	80	59	88,6 (17,3)	- 6,9
Placebo	78	67	91,1 (16,3)	- 5,2

* population ITT modifiée définie comme les patients randomisés ayant reçu le traitement et pour lesquels il y avait au moins

Note : * : $p<0,05$; ** : $p<0,01$; *** : $p<0,001$ versus placebo

Les hypothèses avancées pour expliquer les résultats négatifs des études 041 et 133 :

Une des hypothèses avancées pour expliquer les résultats négatifs de l'étude 041 est le taux élevé de sortie prématurée d'étude (plus de 50 % des sujets dans tous les groupes de traitement). Les critères d'inclusion et modalités de déroulement ont été modifiées dans les études suivantes 132 et 133 (score PANSS requis à l'inclusion plus élevé, hospitalisation non nécessaire et durée de titration plus courte). Le taux de sortie prématurée d'étude a été plus faible dans ces études (19 % à 28 % dans l'étude 132 et 35 % à 47 % dans l'étude 133). En ce qui concerne l'étude 133, l'inclusion de patients modérément atteints a pu être à l'origine de l'absence de différence entre les bras quétiapine et le placebo (près de 55 % des sujets étaient modérément atteints sur l'échelle de gravité des symptômes CGI-S [score ≤ 4] contre 25 % dans l'étude 132).

³ L'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) est un instrument d'évaluation des symptômes positifs et des symptômes négatifs de la schizophrénie. La PANSS est une échelle à 30 items, cotés de 1 (absent) à 7 (extrême). Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items).

3.1.2. Dans la prévention des rechutes

Les données sur la prévention des rechutes sont issues d'une étude randomisée en double aveugle « d'arrêt de traitement » comparant quétiapine LP au placebo chez des patients schizophrènes cliniquement stables précédemment traités en ouvert par quétiapine (étude 004)⁴.

Critère principal : le délai de survenue d'une rechute.

La rechute était définie par l'un des critères suivants : une hospitalisation pour aggravation de la schizophrénie, une élévation du score total de la PANSS d'au moins 30 % par rapport au score au moment de la randomisation, une aggravation importante ou très importante sur l'échelle CGI-I⁵ (score de 6 ou 7), des symptômes psychotiques nécessitant un autre médicament antipsychotique.

Déroulement de l'étude : l'étude comportait une première phase ouverte de traitement par quétiapine LP d'une durée de 16 semaines. Les doses de quétiapine pouvaient être adaptées par l'investigateur de 400 à 800 mg/j en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les patients stabilisés étaient ensuite randomisés et recevaient quétiapine LP (doses entre 400 mg et 800 mg/j) ou le placebo jusqu'à la survenue d'une rechute ou pendant un an.

Population étudiée : les sujets inclus dans la phase de stabilisation en ouvert devaient avoir un diagnostic de schizophrénie (DSM-IV) depuis au moins 2 ans et cliniquement stables sous traitement antipsychotique (score total PANSS \leq 60 et CGI-S⁶ \leq 4 et aucune modification du traitement antipsychotique depuis 4 semaines).

Les patients inclus dans la phase randomisée devaient être cliniquement stables sous quétiapine LP. La stabilité clinique était définie sur la base des critères suivants : CGI-S \leq 4 et score total PANSS \leq 60 et non différent du score PANSS au début de la phase ouverte (différence < 10 points).

Des analyses intermédiaires avaient été planifiées après 45, 60 et 90 rechutes observées. L'étude a été interrompue à l'issue des résultats de la première analyse intermédiaire (45 rechutes observées) qui montrait une supériorité de quétiapine LP sur le placebo.

Résultats

Dans la phase ouverte de l'étude, 327 patients ont été inclus. Au moment de l'analyse intermédiaire, 171 patients stabilisés pendant la phase ouverte avaient été randomisés et traités par quétiapine LP (dose moyenne 669 mg/j) ou placebo (87 dans le bras placebo et 84 dans le bras quétiapine). La durée médiane de traitement pendant la phase randomisée a été de 106 jours (minimum : 13 ; maximum : 270).

Sur les 45 premières rechutes, 9 sont survenues dans le bras quétiapine et 36 dans le bras placebo.

⁴ Peuskens et al. Prevention of schizophrenia relapse with extended release quetiapine fumarate dosed once daily: a randomized, placebo-controlled trial in clinically stable patients. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4:34-50.

⁵ L'échelle CGI-I (Clinical Global Impression Improvement scale) est un instrument d'évaluation de l'impression clinique globale de l'investigateur. Le score varie de 1 "très fortement amélioré" à 7 "très fortement aggravé".

⁶ L'échelle CGI-S (Clinical Global Impression Severity scale) est un instrument d'évaluation de l'impression clinique globale de l'investigateur sur la gravité de l'état clinique du patient. Le score varie de 1 "normal, pas du tout malade" à 7 "parmi les patients les plus malades".

Tableau 3. Nombre de patients en rechute (étude 004)

	Placebo (n = 87)	Quétiapine LP 400 à 800 mg/j (n = 84)	HR* IC 95 %
Rechutes	36	9	0,16 [0,08 ; 0,34]
Hospitalisation	3	0	
Augmentation du score PANSS \geq 30 %	12	4	
CGI \geq 6	18	4	
Traitement antipsychotique supplémentaire	3	1	

* HR (hazard ratio) mesurés par un modèle de Cox

3.1.3. Conclusion dans le traitement de la schizophrénie

Dans le traitement des exacerbations aiguës de schizophrénie, après 6 semaines de traitement, la quétiapine LP a été supérieure au placebo dans une étude (étude 132), non différente du placebo dans une étude (étude 133) tandis que dans une autre étude (étude 041) les résultats sont fonction de la dose de quétiapine : supériorité sur le placebo démontrée pour quétiapine LP 600 mg/j mais pas pour les autres doses de traitement.

Dans la prévention des rechutes, la quétiapine LP a été supérieure au placebo dans une étude (étude 044) arrêtée à l'issue d'une première analyse intermédiaire (après 45 rechutes) montrant des résultats favorables à quétiapine.

On comprend mal le choix d'études sans comparateur actif au plan éthique (pathologie sévère) et scientifique (nombreuses alternatives médicamenteuses).

Une réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte par la Commission de la transparence est actuellement en cours. Les données sur l'efficacité et la tolérance de la quétiapine seront réévaluées à cette occasion en tenant compte des données publiées sur la quétiapine LI disponible dans l'indication schizophrénie depuis 1997 dans de nombreux pays.

3.2. Efficacité dans le traitement des troubles bipolaires

3.2.1. Dans le traitement des épisodes aigus maniaques (en monothérapie ou en association à un thymorégulateur)

Les données d'efficacité de la quétiapine dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires sont issues de cinq études randomisées en double aveugle comparatives versus placebo dont une avec quétiapine LP (cf. tableau 4) :

- une étude avec quétiapine LP en monothérapie : étude 004 ;
- deux études avec quétiapine LI en monothérapie : études 104 et 105 ;
- deux études avec quétiapine LI en association au lithium ou au divalproate : études 99 et 100.

Deux études comportaient un bras de validation actif : l'étude 104, un bras halopéridol et l'étude 105, un bras lithium.

Tableau 4. Description des études réalisées dans le traitement des épisodes maniaques dans les troubles bipolaires

Etude	Méthodologie	n (ITT)	Traitements	Durée (semaines)
Quétiapine en monothérapie				
004	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	308	Quétiapine LP 400 à 800 mg/j Placebo	3
104 ⁷	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	299	Quétiapine LI 200 à 800 mg/j Placebo Halopéridol 2-8 mg/j	12
105 ⁸	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	300	Quétiapine LI 200 à 800 mg/j Placebo Lithium 0,6-1,4 mEq/L	12
Quétiapine en association à un thymorégulateur				
99 ⁹	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	170	Quétiapine LI 200 à 800 mg/j Placebo + lithium 0,7-1,0 mEq/L ou divalproate 50-100 µg/ml	3
100 ¹⁰	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	200	Quétiapine LI 200 à 800 mg/j Placebo + lithium 0,7-1,0 mEq/L ou divalproate 50-100 µg/ml	6

Critère principal : dans les cinq études, le critère principal était la variation du score total sur l'échelle de manie YMRS¹¹ après 3 semaines de traitement.

Population étudiée : les critères d'inclusion étaient comparables dans les cinq études. Il s'agissait de patients hospitalisés pour un épisode maniaque (ou mixte pour l'étude 004) d'un trouble bipolaire de type 1 (DSM-IV). L'épisode maniaque était défini sur la base des critères suivants : un score ≥ 20 sur l'échelle de manie YMRS, un score ≥ 4 pour 2 des 4 items majeurs de l'échelle, et un score sur l'échelle CGI-BP-S¹² ≥ 4 ou plus.

⁷ McIntyre et al. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15:573-85.

⁸ Bowden et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2005;66:111-21.

⁹ Sachs et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Bipolar Disord. 2004;6:213-23.

¹⁰ Yatham et al. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of quetiapine as an add-on therapy to lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. Int Clin Psychopharmacol. 2007;22:212-20.

¹¹ L'échelle YMRS (Young Mania Rating Scale) permet d'évaluer la sévérité d'un épisode maniaque (score > 20) chez des patients présentant un trouble bipolaire. Le score obtenu va de 0 à 60. (cf. détails en annexe)

¹² L'échelle CGI-BP-S (Impression Clinique Globale - Gravité du trouble bipolaire) permet l'estimation par l'investigateur de la sévérité des symptômes bipolaires allant du score "non malade" à "extrêmement sévère" (7 points). (cf. détails en annexe)

Résultats

Au total, 1 322 sujets atteints d'un épisode maniaque ou mixte d'un trouble bipolaire de type 1 ont été inclus et randomisés dans les cinq études.

Tableau 5. Evolution du score YMRS à 3 semaines (études 004, 104, 105, 99, 100)

Etude	Traitements	n (ITT)	Sorties prématurées (%)	Score YMRS à l'inclusion (moyenne, ET)	Evolution du score YMRS à 3 semaines (moyenne des MC)
Quétiapine en monothérapie					
004	Quétiapine LP	149	28,4	28,8 (5,4)	-14,3**
	Placebo	159	27,9	28,4 (5,1)	-10,5
104	Quétiapine LI	101	46,1	34,0 (6,1)	-12,3**
	Placebo	100	58,4	33,1 (6,6)	-8,3
	Halopéridol	98	45,5	32,3 (6,0)	-15,7***
105	Quétiapine LI	107	32,7	32,7 (6,4)	-14,6***
	Placebo	95	71,2	34,0 (6,9)	-6,7
	Lithium	98	31,6	33,3 (7,1)	-15,2**
Quétiapine en association à un thymorégulateur					
99	Quétiapine LI + lithium/divalproate	81	37,4	31,5 (5,8)	-13,8*
	Placebo + lithium/divalproate	89	51,0	31,1 (5,5)	-9,9
100	Quétiapine LI + lithium/divalproate	104	33,0	32,3 (7,2)	-15,2
	Placebo + lithium/divalproate	96	39,8	32,6 (7,0)	-13,2

ET : écart-type ; MC : moindres carrés ; † diminution du score MADRS ≥ 50 % ; ‡ score MADRS ≤ 12

Note : * : p<0,05 ; ** : p<0,01 ; *** : p<0,001 versus placebo

a) **En monothérapie (études 004, 104, 105)**

La diminution des symptômes maniaques (score YMRS) à 3 semaines a été supérieure dans les groupes quétiapine (quétiapine LI dans les études 104 et 105 et quétiapine LP dans l'étude 004) par rapport aux groupes placebo (cf. tableau 5).

Dans l'étude 104, la diminution du score YMRS à 3 semaines a été moins importante dans le groupe quétiapine que dans le groupe halopéridol (-12,3 versus -15,7, p <0,05).

Dans l'étude 105, la diminution du score YMRS à 3 semaines a été comparable dans le groupe lithium et quétiapine.

Le taux de sortie prématurée d'étude a été de 28 à 46 % dans les groupes quétiapine et 28 à 71 % dans les groupes placebo.

b) **En association à un thymorégulateur (études 99, 100)**

Dans l'étude 99, l'association quétiapine + lithium ou divalproate a été supérieure au lithium ou divalproate + placebo sur la réduction des symptômes maniaques (score YMRS) à 3 semaines. Dans l'étude 100, l'amélioration de la symptomatologie maniaque a été comparable dans les deux groupes.

3.2.2. Dans le traitement des épisodes dépressifs (en monothérapie)

Les données d'efficacité de la quétiapine dans le traitement des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires sont issues de cinq études randomisées en double aveugle comparatives versus placebo dont une avec quétiapine LP (cf. tableau 6).

Deux études comportaient un bras de validation actif : lithium dans l'étude Embolden I et paroxétine dans l'étude Embolden II.

Tableau 6. Description des études réalisées dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

Etude	Méthodologie	n (ITT)	Traitements	Durée (semaines)
Quétiapine LP				
002 ¹³	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	270	Quétiapine LP 300 mg/j Placebo	8
Quétiapine LI				
Bolder I ¹⁴	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	511	Quétiapine 300 mg/j Placebo	8
Bolder II ¹⁵	idem	467	Quétiapine 300 mg/j Quétiapine 600 mg/j Placebo	8
Embolden I ¹⁶	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	783	Phase aigue Quétiapine 300 mg/j Quétiapine 600 mg/j Lithium 0,5-1,2 mEq/L Placebo	8
Embolden II ¹⁷	idem	700	Phase aigue Quétiapine 300 mg/j Quétiapine 600 mg/j Paroxétine 20 mg/j Placebo	8

Critère principal : dans les 5 études, le critère principal a été l'évolution du score de symptômes dépressifs sur l'échelle MADRS¹⁸ après 8 semaines de traitement.

Population étudiée : les critères d'inclusion étaient superposables dans les 5 études. Les sujets inclus devaient être âgés de 18 à 65 ans et avoir un diagnostic de trouble bipolaire de type 1 ou 2 (DSM IV). Au moment de la randomisation, le score global de symptômes dépressifs de l'échelle de Hamilton HAM-D₁₇¹⁹ devait être d'au moins 20 et le score de l'item 1 "humeur dépressive" de cette échelle d'au moins 2 points. Le score de symptômes maniaques sur l'échelle YMRS ne devait pas dépasser 12.

Traitements concomitants : seuls les traitements de l'insomnie, le lorazepam (2 mg/j au maximum) et les anticholinergiques étaient autorisés.

¹³ Suppes et al. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. J Affect Disord. 2010;121:106-15.

¹⁴ Calabrese et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. Am J Psychiatry. 2005;162:1351-60.

¹⁵ Thase et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). J Clin Psychopharmacol. 2006;26:600-9.

¹⁶ Young et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). J Clin Psychiatry. 2010;71:150-62.

¹⁷ Mc Elroy et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). J Clin Psychiatry. 2010;71:163-74.

¹⁸ Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale) permet d'évaluer l'intensité de la symptomatologie dépressive. Le score maximal est de 60.

¹⁹ L'échelle de dépression de Hamilton permet de surveiller la gravité de la dépression majeure au travers de 17 items (incluant l'humeur dépressive, le sentiment de culpabilité, le comportement suicidaire, l'insomnie, etc). Le score total s'échelonne de 0 à 50 : un score de 7 ou moins peut être considéré comme normal; de 8 à 13 comme étant des symptômes légers; de 14 à 18 comme étant des symptômes modérés; de 19 à 22 comme étant des symptômes graves et un score supérieur à 23 comme étant un état très grave.

Résultats

La majorité des patients inclus dans les études présentait un trouble bipolaire de type 1 (62,2 % à 80,4 %).

La proportion de patients avec des cycles rapides (au moins 4 épisodes au cours de l'année précédente) variait de 5,7 % à 30,6 % selon les études.

Le taux de sortie prématurée d'étude a varié de 23,5 % à 41,3 % dans les bras quétiapine 300 mg/j, 23,5 % à 46,7 % dans les bras quétiapine 600 mg/j et de 27,8 % à 40,9 % dans les groupes placebo.

Critère principal (cf. tableau 7)

Après 8 semaines de traitement, l'amélioration du score de symptômes dépressifs sur l'échelle MADRS a été supérieure dans les groupes quétiapine (quétiapine LI 300 et 600mg/j et quétiapine LP 300 mg/j) à celle des groupes placebo dans les 5 études.

Dans l'étude 002 (quétiapine LP 300 mg/j versus placebo), la diminution du score MADRS a été de 17,4 avec quétiapine LP 300 mg et de 11,9 dans le groupe placebo (différence : - 5,5 ; IC 95 % : [-7,9 ; -3,2]).

Dans les études Embolden I et II, l'évolution du score MADRS à 8 semaines dans les bras lithium et paroxétine n'a pas été différente de celle du groupe placebo.

Dans l'étude Embolden I, deux hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'absence de différence entre le lithium (comparateur interne) et le placebo à 8 semaines : une lithiémie moyenne plutôt basse (0,61 mEq/L) et un délai d'action du lithium de plusieurs semaines dans les épisodes dépressifs (6 à 8 semaines selon Zornberg et al., 1993). Dans l'étude Embolden II, la dose de paroxétine était relativement faible (20 mg/j) alors que les doses efficaces dans les épisodes dépressifs unipolaires sont plutôt de l'ordre de 30 à 40 mg/j.

Tableau 7. Evolution du score MADRS, réponse et rémission à 8 semaines (études 002, Bolder I, Bolder II, Embolden I, Embolden II)

Etude	n (ITT)	Score MADRS initial (moyenne, ET)	Evolution du score MADRS (moyenne des MC)	Réponse [†] (%)	Rémission [‡] (%)
002					
Quétiapine LP 300 mg	133	29,8 (5,2)	-17,4**	65,4**	54,1*
Placebo	137	30,1 (5,5)	-11,9	43,1	39,4
Bolder I					
Quétiapine 300 mg	172	30,3 (5,0)	-16,4***	57,6***	52,9***
Quétiapine 600 mg	170	30,3 (5,3)	-16,7***	58,2***	52,9***
Placebo	169	30,6 (5,3)	-10,3	36,1	28,4
Bolder II					
Quétiapine 300 mg	155	31,1 (5,7)	-16,9***	60,0**	51,6*
Quétiapine 600 mg	151	29,9 (5,6)	-16,0**	58,3*	52,3**
Placebo	161	29,6 (5,4)	-11,9	44,7	37,3
Embolden I					
Quétiapine 300 mg	255	28,1 (0,4)	-15,4***	68,6*	69,8**
Quétiapine 600 mg	263	28,3 (0,4)	-16,1***	69,6**	70,3**
Lithium	136	28,3 (0,5)	-13,6	62,5	62,5
Placebo	129	28,5 (0,5)	-11,8	55,8	55,0
Embolden II					
Quétiapine 300 mg	229	27,1 (0,5)	-16,2***	66,8*	64,6
Quétiapine 600 mg	232	26,5 (0,5)	-16,3***	67,2**	68,5*
Paroxétine	118	27,3 (0,6)	-13,8	55,1	56,8
Placebo	121	27,2 (0,7)	-12,6	52,9	55,4

MC : moyenne des moindres carrés ; [†] diminution du score MADRS ≥ 50 % ; [‡] score MADRS ≤ 12

Note : * : p<0,05 ; ** : p<0,01 ; *** : p<0,001 versus placebo

Réponse et rémission (critères secondaires)

Dans les 5 études, le taux de patients répondeurs (diminution du score MADRS ≥ 50 %) a été plus élevé dans les groupes quétiapine que dans les groupes placebo après 8 semaines de traitement. Dans l'étude 002 (quétiapine LP 300 mg/j versus placebo), le pourcentage de patients répondeurs a été de 65,4 % dans le bras quétiapine LP et de 43,1 % avec le placebo.

Le taux de patients en rémission (score MADRS final ≤ 12) a été plus élevé dans les bras quétiapine que dans le groupe placebo après 8 semaines de traitement (à l'exception du bras quétiapine 300 mg/j dans l'étude Embolden II, $p = 0,081$).

Dans les études Embolden I et II, les taux de patients répondeurs et en rémission dans les bras lithium et paroxétine ne se sont pas différenciés des taux observés dans les groupes placebo.

3.2.3. Dans la prévention des récives (en monothérapie ou en association à un thymorégulateur)

Le laboratoire a soumis à l'appui de sa demande trois études randomisées en double aveugle « d'arrêt de traitement » visant à évaluer la supériorité de quétiapine LI sur le placebo dans la prévention des récives du trouble bipolaire de type 1 (cf. tableau 8) :

- Deux études avec quétiapine LI en association à un thymorégulateur : études 126 et 127 ;
- Une étude avec quétiapine LI en monothérapie : étude 144.

Le laboratoire n'a pas fourni d'étude avec quétiapine LP.

Tableau 8. Description des études réalisées dans la prévention des récives des troubles bipolaires

Etude	Méthodologie	n ^T	Traitements	Durée (semaines)
Quétiapine LI en association à un thymorégulateur				
126 ²⁰	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle après une phase ouverte de stabilisation de 12 à 36 semaines	1 433	Quétiapine 400 mg/j à 800 mg/j Placebo + lithium 0,5-1,2 mEq/L ou divalproate 50-125 µg/ml	104
127 ²¹	idem	1 938	Quétiapine 400 mg/j à 800 mg/j Placebo + lithium 0,5-1,2 mEq/L ou divalproate 50-125 µg/ml	104
Quétiapine LI en monothérapie				
144	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle après une phase ouverte de stabilisation de 4 à 24 semaines	2 428	Quétiapine 300 mg/j à 800 mg/j Placebo Lithium 0,6-1,2 mEq/L	104

^T nombre de patients inclus pendant la phase ouverte

a) En association à un thymorégulateur (études 126 et 127)

La méthodologie des études 126 et 127 est superposable.

Dans un premier temps, les patients éligibles étaient inclus dans une phase ouverte de traitement comprise entre 12 et 36 semaines au cours de laquelle ils recevaient un traitement par quétiapine en association à un thymorégulateur (lithium ou divalproate).

Les doses de quétiapine pouvaient être adaptées par l'investigateur en fonction de l'efficacité et de la tolérance du produit (études 126 et 127 : 400 mg à 800 mg/j) (cf. tableau 8).

Les patients devaient parvenir à la stabilité clinique pendant au moins 12 semaines pour être inclus dans une phase d'entretien randomisée en double aveugle pouvant aller jusqu'à 104 semaines.

Pendant la phase d'entretien, les patients recevaient un traitement par lithium ou divalproate en association à quétiapine ou à un placebo.

Les doses de quétiapine (ou placebo) étaient adaptées en fonction de l'efficacité et de la tolérance entre 400 et 800 mg/j.

²⁰ Vieta et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). J Affect Disord. 2008;109:251-63.

²¹ Suppes et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). Am J Psychiatry. 2009;166:476-88.

Critère principal : délai de survenue d'une récurrence d'un épisode thymique pendant la phase randomisée du traitement.

La récurrence d'un épisode thymique était définie par la survenue d'une des situations suivantes : prescription d'un antipsychotique, d'un antidépresseur, d'un thymorégulateur ou d'un anxiolytique (autre que lorazépam) ; hospitalisation pour manie, dépression ou épisode mixte ; score YMRS \geq 20 ou score MADRS \geq 20 (lors de 2 visites consécutives) ; sortie prématurée de l'étude en raison d'un épisode maniaque, dépressif ou mixte.

Population étudiée : les sujets inclus dans la phase ouverte de l'étude devaient :

- avoir un trouble bipolaire de type 1 (DSM-IV) ;
- présenter au moment de leur inclusion, un épisode maniaque ou dépressif ou mixte en cours ;
- avoir eu au moins un autre épisode dans les deux années précédentes.

Les sujets inclus dans la phase randomisée devaient avoir été en rémission de l'épisode thymique (score total de manie YMRS \leq 12 et score total de dépression MADRS \leq 12) pendant au moins 12 semaines pendant la phase ouverte de l'étude.

Le risque de survenue d'un épisode thymique a été analysé par un modèle de Cox.

Résultats

Au total, 3 371 sujets avec un épisode maniaque, dépressif ou mixte d'un trouble bipolaire de type 1 ont été inclus dans les études 126 et 127. Parmi eux, 1 326 (39 %) ont été inclus dans la phase de maintien randomisée après une stabilisation clinique d'au moins 12 semaines.

A l'inclusion dans la phase ouverte, l'épisode thymique en cours était majoritairement de type maniaque dans l'étude 126 (39,7 % des sujets) et de type mixte dans l'étude 127 (44,3 %).

La majorité des sujets étaient traités par un thymorégulateur (81,2 % dans l'étude 126 et 58,0 % dans l'étude 127), 19,6 % et 6,5 % recevaient un antipsychotique et respectivement 20,1 % et 21,5 % un antidépresseur.

Dans l'étude 126, pendant la phase randomisée, la dose moyenne de quétiapine a été de 497 mg/j et la durée moyenne d'exposition de 189 jours. Dans l'étude 127, pendant la phase randomisée, la dose moyenne de quétiapine a été de 519 mg/j et la durée moyenne d'exposition de 240 jours.

Critère principal (cf. tableau 9)

L'association thymorégulateur + quétiapine a été supérieure au thymorégulateur + placebo sur le délai de récurrence d'un épisode thymique (maniaque ou dépressif).

Dans l'étude 126, le risque de survenue d'un épisode thymique était diminué dans le groupe quétiapine par rapport au placebo (rapport de risque « Hazard ratio » [HR] : 0,28 ; IC 95 % [0,21 ; 0,37]). Au cours des 104 semaines d'observation, le taux de récurrence d'un épisode thymique a été plus faible dans le groupe quétiapine que dans le groupe placebo (18 % versus 49 %).

Dans l'étude 127, le risque de survenue d'un épisode thymique était diminué dans le groupe quétiapine par rapport au placebo (HR : 0,32 ; IC 95 % [0,24 ; 0,42]). Le taux de récurrence d'un épisode thymique a été plus faible dans le groupe quétiapine que dans le groupe placebo (20 % versus 52 %).

Le risque de survenue d'un épisode thymique était diminué dans le groupe quétiapine par rapport au placebo quel que soient la polarité de l'épisode index, le type de thymorégulateur administré et la présence ou non de cycles rapides.

Tableau 9. Risque de récurrence d'un épisode thymique (études 126, 127)

Etude	Episode thymique	Episode maniaque	Episode dépressif
126			
Quétiapine LI + lithium/divalproate (n = 336) n (%)	62 (18,5)	36 (10,7)	26 (7,7)
Placebo+ lithium/divalproate (n = 367) n (%)	180 (49,0)	96 (26,2)	84 (22,9)
HR* (IC 95 %)	0,28 (0,21-0,37)	0,30 (0,20-0,44)	0,26 (0,17-0,41)
127			
Quétiapine LI + lithium/divalproate (n = 310) n (%)	63 (20,3)	22 (7,1)	41 (13,2)
Placebo + lithium/divalproate (n = 313) n (%)	163 (52,1)	61 (19,5)	102 (32,6)
HR* (IC 95 %)	0,32 (0,21-0,37)	0,30 (0,18-0,49)	0,33 (0,23-0,48)

* HR (hazard ratio) calculés par un modèle de Cox

b) En monothérapie (étude 144)

L'objectif était d'évaluer la supériorité de la quétiapine LI en monothérapie sur le placebo sur la prévention des récurrences des troubles bipolaires chez des patients souffrant d'un trouble bipolaire de type 1 ayant répondu préalablement à un traitement par quétiapine.

L'étude comportait une phase de traitement par quétiapine LI en ouvert (phase de stabilisation, 4 à 24 semaines) puis une phase randomisée en double aveugle (104 semaines) au cours de laquelle les sujets recevaient quétiapine LI en monothérapie, un traitement placebo ou du lithium.

La présence du bras lithium avait pour objectifs :

- d'évaluer la faisabilité (en termes de balance bénéfique / risque) du remplacement de la quétiapine par le lithium chez des patients stabilisés sous quétiapine
- et d'aider à la réalisation d'analyses de sensibilité sur les résultats de l'étude.

Résultats

L'étude a été interrompue prématurément à la suite d'une analyse intermédiaire ayant fait l'objet d'un amendement au protocole²².

Sur les 2 438 sujets inclus dans la phase ouverte, 1 226 (50 %) ont été inclus dans la phase randomisée de l'étude.

Pendant la phase randomisée, la durée moyenne d'exposition au traitement lors de la phase randomisée était de 191 jours (27 semaines) pour la quétiapine, de 118 jours (17 semaines) pour le placebo et de 130 jours (19 semaines) pour le lithium. La dose médiane de quétiapine a été de 546 mg / jour et la lithiémie médiane a été de 0,63 mEq/L.

A la date de l'arrêt prématuré de l'étude, le risque de survenue d'un épisode thymique (maniaque ou dépressif) était diminué dans le groupe quétiapine par rapport au placebo (HR : 0,29 ; IC 95 % [0,23 ; 0,38]).

Au total, 91 sujets (22,5 %) du groupe quétiapine, 208 sujets (51,5 %) du groupe placebo et 95 sujets (26,1 %) du groupe lithium ont présenté un épisode thymique.

²² L'étude 144 a été réalisée postérieurement aux études 126 et 127. Elle prévoyait initialement 2 100 patients randomisés afin d'observer 300 épisodes récurrents maniaques et 300 épisodes dépressifs avec une différence de 0,6 (Hazard Ratio) entre quétiapine et le placebo (puissance 95 %, α 5 %). Cependant les résultats favorables des études 126 et 127 ont suggéré que l'étude 144 pouvait être positive avec un nombre inférieur de sujets randomisés. Une analyse intermédiaire a donc été conduite lorsque 50 % du nombre total d'épisodes récurrents prévus avaient été atteints. Elle a porté sur le critère principal d'évaluation (délai de survenue d'un épisode thymique).

Tableau 10. Risque de survenue d'une récurrence d'un épisode thymique (étude 144)

Etude	Episode thymique	Episode maniaque	Episode dépressif
144			
Quétiapine LI (n = 404) n (%)	91 (22,5)	55 (13,6)	36 (8,9)
Placebo (n = 404) n (%)	208 (51,5)	123 (30,4)	85 (21,0)
Lithium (n = 364) n (%)	95 (26,1)	46 (12,6)	49 (13,5)
HR* quétiapine versus placebo (IC 95 %)	0,29 (0,23-0,38)	0,29 (0,21-0,40)	0,30 (0,20-0,44)
HR* quétiapine versus lithium (IC 95 %)	0,66 (0,49-0,88)	0,78 (0,53-1,16)	0,54 (0,35-0,84)

* HR (hazard ratio) calculés par un modèle de Cox

3.2.4. Conclusion dans le traitement des troubles bipolaires

Le laboratoire a soumis les résultats de treize études comparant quétiapine au placebo dont deux avec la forme LP.

Dans le traitement aigu des épisodes maniaques, en monothérapie la quétiapine a été supérieure au placebo (quétiapine LP : études 004 ; quétiapine LI : études 104, 105) mais en association à un thymorégulateur, la quétiapine n'a pas démontré de supériorité par rapport au thymorégulateur seul (données contradictoires des études 99 et 100 avec quétiapine LI).

Dans le traitement aigu des épisodes dépressifs, en monothérapie après 8 semaines de traitement, la quétiapine a été supérieure au placebo dans cinq études avec quétiapine LI (études Embolden I et II et Bolder I et II) et une étude avec quétiapine LP (étude 002).

Dans la prévention des récurrences chez des patients préalablement stabilisés par quétiapine, la quétiapine en monothérapie a été supérieure au placebo (étude 144 avec quétiapine LI) et dans la prévention des récurrences chez des patients préalablement stabilisés par l'association quétiapine plus thymorégulateur, l'association quétiapine plus thymorégulateur a été supérieure au thymorégulateur seul (études 126, 127 avec quétiapine LI). Les résultats des ces trois études appellent cependant les remarques suivantes :

- La pertinence des études 126 et 127 peut être discutée en l'absence de données montrant que les patients sélectionnés pour la phase ouverte de stabilisation sous quétiapine plus thymorégulateur étaient précédemment en échec sous monothérapie par l'un ou l'autre des traitements. Par ailleurs, la proportion de patients perdus de vue pendant la phase ouverte de stabilisation a été importante (14 % dans l'étude 126 et 25 % dans l'étude 127) ;
- Si l'on s'en tient à la seule comparaison quétiapine versus placebo dans l'étude 144, la quantité d'effet du traitement testé est probablement surestimée pour deux raisons :
 - la sélection des seuls patients répondeurs au traitement testé (quétiapine) après la phase initiale en ouvert (environ 50 % de patients exclus à l'issue de la phase ouverte). La généralisation de ce type de sélection peut en outre être discutée au plan de sa faisabilité en pratique quotidienne. La transposabilité ultérieure des résultats reste également problématique dans ce contexte.
 - l'arrêt prématuré de l'essai décidé lors de l'analyse intermédiaire.

3.3. Efficacité dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande sept études randomisées ayant comparé la quétiapine LP au placebo :

- Deux études (études pivots 6 et 7) ayant évalué l'efficacité d'un traitement adjuvant par la quétiapine LP dans les troubles dépressifs majeurs (TDM) chez des patients pris en charge en ambulatoire ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (cf. tableau 11) ;
- Cinq études ayant évalué l'efficacité de quétiapine LP en monothérapie en première intention dans le TDM. Ces cinq études ne seront pas détaillées puisqu'elles ne correspondent pas à l'indication de l'AMM de quétiapine LP.

Tableau 11. Description des études en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs dans le TDM

Etude	Méthodologie	n ITT	Traitements	Durée (semaines)
6 ²³	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	432	Quétiapine LP : 150, 300 mg Placebo en adjuvant du traitement antidépresseur	6
7 ²⁴	étude multicentrique, randomisée, en double aveugle	487	Quétiapine LP : 150, 300 mg Placebo en adjuvant du traitement antidépresseur	6

L'objectif des études 6 et 7 était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de quétiapine LP comparativement au placebo dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez les patients présentant un TDM ayant insuffisamment répondu à un traitement antidépresseur.

Ces deux études ont fait l'objet d'une analyse groupée²⁵.

Critère principal : variation du score de la MADRS à 6 semaines.

Population étudiée : les sujets inclus devaient avoir :

- un âge compris entre 18 et 65 ans,
- un épisode dépressif majeur (DSM IV) pris en charge en ambulatoire,
- reçu pendant au moins 6 semaines un traitement par antidépresseur à la dose adéquate (incluant une augmentation de dose si autorisée) (les antidépresseurs pris en compte étaient les suivants : amitriptyline, bupropion, citalopram et escitalopram, paroxétine, fluoxétine, sertraline, duloxétine, venlafaxine),
- et au moment de l'inclusion, une réponse insuffisante au traitement antidépresseur, définie par un score HAMD-17 \geq 20.

²³ El-Khalili et al. Extended-release quetiapine fumarate as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13:917-32.

²⁴ Bauer et al. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:540-9.

²⁵ Bauer et al. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2010;127:19-30.

Résultats

Au total, 939 patients pris en charge en ambulatoire pour un TDM ont été randomisés dans les études 6 et 7. Il s'agissait en majorité de femmes (65 % à 76 %) avec un trouble dépressif récidivant (DSM IV) (81 % à 94 %) et un âge moyen compris entre 44 et 46 ans. A l'inclusion dans les études, 62 % des patients étaient traités par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), 27 % des patients étaient traités par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), 9,5 % par bupropion et 1,5 % par amitriptyline.

Dans l'étude 6, il y a eu 15 % de sortie prématurée dans le groupe placebo, 23 % dans le groupe quétiapine LP 150 mg/j et 30 % dans le groupe quétiapine LP 300 mg/j. Dans l'étude 7, il y a eu 11 % de sortie prématurée dans le groupe placebo, 13 % dans le groupe quétiapine LP 150 mg/j et 19 % dans le groupe quétiapine LP 300 mg/j.

Critère principal (cf. tableau 12)

Le traitement adjuvant par quétiapine LP à la dose de 300 mg/j a été supérieur au placebo sur l'amélioration de la symptomatologie dépressive à 6 semaines dans les deux études. Quétiapine LP à la dose de 150 mg/j ne s'est pas différencié du placebo dans l'étude 6.

Réponse et rémission

Dans l'étude 6, le taux de réponse (diminution du score MADRS ≥ 50 %) à 6 semaines a été plus important avec quétiapine LP 300 mg/j que sous placebo mais il n'y a pas eu de différence entre quétiapine LP 150 mg/j et le placebo (58,9 % avec quétiapine LP 300 mg/j, 51,7 % avec quétiapine LP 150 mg/j et 46,2 % avec le placebo). Le taux de rémission (score MADRS ≤ 8) a été de 42,5 % avec quétiapine LP 300 mg/j, 35,0 % avec quétiapine LP 150 mg/j et 24,5 % avec le placebo.

Dans l'étude 7, le taux de réponse à 6 semaines a été plus important avec quétiapine LP 300 mg/j que sous placebo mais il n'y a pas eu de différence entre quétiapine LP 150 mg/j et le placebo (57,8 % avec quétiapine LP 300 mg/j, 55,4 % avec quétiapine LP 150 mg/j et 46,3 % avec le placebo). Le taux de rémission a été de 31,1 % avec quétiapine LP 300 mg/j, 36,1 % avec quétiapine LP 150 mg/j et 23,8 % avec le placebo.

Tableau 12. Variation du score MADRS, réponse et rémission à 6 semaines (études 6 et 7)

Etudes	Traitement Xeroquel (mg/j)	n (ITT)	Sorties prématurées (%)	Score MADRS initial (moyenne, ET)	Evolution du score MADRS (moyenne des MC)	Réponse [†] (%)	Rémission [‡] (%)
6	Quétiapine LP 150 mg	143	23,0	27,2 (5,2)	-13,7 ns	51,7 ns	35,0 ns
	Quétiapine LP 300 mg	146	30,0	27,6 (5,0)	-15,0**	58,9*	42,5*
	Placebo	143	15,5	27,6 (5,5)	-11,7	46,2	24,5
7	Quétiapine LP 150 mg	166	12,6	28,6 (5,4)	-15,3***	55,4 ns	36,1*
	Quétiapine LP 300 mg	161	18,6	28,4 (5,5)	-15,0***	57,8*	31,1 ns
	Placebo	160	11,0	28,2 (5,6)	-12,1	46,3	23,8

[†] diminution du score MADRS ≥ 50 % ; [‡] score MADRS ≤ 8

Note : * : p<0,05 ; ** : p<0,01 ; *** : p<0,001 versus placebo

3.3.1. Conclusion dans le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs

En traitement adjuvant des troubles dépressifs majeurs, le laboratoire a soumis deux études comparant la quétiapine LP au placebo. La quétiapine LP a montré une efficacité supérieure au placebo à 6 semaines en adjuvant du traitement antidépresseur chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un traitement antidépresseur en monothérapie.

Compte-tenu,

- De l'absence d'étude comparant quétiapine à un traitement actif ;
- Des doutes sur la pertinence clinique de la différence entre le groupe quétiapine et le placebo sur l'échelle MADRS ;

L'intérêt de la quétiapine dans cette indication est difficile à apprécier.

3.4. Tolérance

Selon le dernier rapport de pharmacovigilance couvrant la période du 01/08/2009 au 31/07/2010, près de 27 000 sujets ont été exposés à la quétiapine LI et la quétiapine LP au cours des essais cliniques et 37 millions de patients ont reçu un traitement par quétiapine dans le monde depuis la commercialisation initiale de ce produit en 1997.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus couramment rapportés avec quétiapine sont :

- Effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) : somnolence, sensations vertigineuses, céphalées, bouche sèche, élévations des concentrations sériques de triglycérides, élévation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, gain pondéral, symptômes de sevrage.
- Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : leucopénie, hyperprolactinémie, augmentation de l'appétit, rêves anormaux et cauchemars, idées suicidaires et comportement suicidaire, syncope, symptômes extrapyramidaux, dysarthrie, tachycardie, vision voilée, hypotension orthostatique, rhinite, constipation, dyspepsie, dysfonction sexuelle, légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, élévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT), diminution du nombre de neutrophiles, élévation de la glycémie jusqu'à des valeurs hyperglycémiques.

Symptômes extrapyramidaux

Lors d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo dans la schizophrénie et la manie bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était similaire au placebo (schizophrénie : 7,8 % pour quétiapine et 8,0 % pour placebo ; manie bipolaire : 11,2% pour quétiapine et 11,4 % pour placebo).

Des taux plus élevés de symptômes extrapyramidaux ont été observés chez des patients traités par quétiapine par comparaison aux patients sous placebo lors d'études cliniques à court terme contrôlées versus placebo dans le trouble dépressif majeur et la dépression bipolaire (dans la dépression bipolaire, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 8,9 % pour la quétiapine comparée à 3,8 % pour le placebo ; dans le trouble dépressif majeur, la fréquence totale des symptômes extrapyramidaux était de 5,4 % pour la quétiapine comparée à 3,2 % pour le placebo). (cf. RCP)

Somnolence

Le traitement par quétiapine est associé à une somnolence (effet indésirable très fréquent, $\geq 1/10$ dans le RCP) et à des symptômes apparentés, tels qu'une sédation.

La somnolence survient généralement en début de traitement et est principalement d'intensité faible à modérée. Dans la dépression bipolaire et le trouble dépressif majeur, une somnolence d'intensité sévère peut nécessiter un suivi rapproché et l'arrêt du traitement peut parfois s'avérer nécessaire. (cf. RCP)

Prise de poids, troubles du métabolisme glucidique et lipidique

La prise de poids, l'élévation des concentrations sériques de triglycérides, l'élévation du cholestérol LDL, la diminution du cholestérol HDL et l'élévation de la glycémie jusqu'à des valeurs hyperglycémiques sont répertoriées comme effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) à très fréquents ($\geq 1/10$) dans le RCP de quétiapine.

Lors des études cliniques à court terme, le pourcentage de patients traités par la quétiapine qui ont eu une prise de poids ≥ 7 % allait de 5,3 % pour la dose de 50 mg par jour à 15,5% pour la dose de 400 mg par jour (avec une prise de poids plus faible aux doses de 600 et 800 mg par jour), comparé à 3,7 % pour les patients sous placebo.

Des essais à plus long terme dans la prévention des rechutes comportaient une période ouverte (de 4 à 36 semaines) pendant laquelle les patients étaient traités par la quétiapine, suivie par une période de sevrage randomisée au cours de laquelle les patients recevaient soit de la quétiapine soit du placebo.

Pour les patients randomisés avec la quétiapine, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,56 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise de

poids moyenne était de 3,22 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte. Pour les patients randomisés avec le placebo, la prise de poids moyenne pendant la phase ouverte était de 2,39 kg, et à la semaine 48 de la période randomisée, la prise poids moyenne était de 0,89 kg, par comparaison à la valeur initiale de la phase ouverte. (cf. RCP)

Neutropénie sévère

Lors des études cliniques contrôlées versus placebo avec administration en monothérapie à des patients ayant un nombre de neutrophiles de base $\geq 1,5 \times 10^9/l$, l'incidence d'au moins un événement dans lequel le nombre de neutrophiles était $< 1,5 \times 10^9/l$ était de 1,72 % chez les patients traités par la quétiapine, par rapport à 0,73 % chez les patients sous placebo. Dans toutes les études cliniques (contrôlées versus placebo, ouvertes, comparateur actif; patients ayant un nombre de neutrophiles de base $\geq 1,5 \times 10^9/l$), l'incidence d'au moins un événement dans lequel le nombre de neutrophiles était $< 0,5 \times 10^9/l$ était de 0,21 % chez les patients traités par la quétiapine, et de 0 % chez les patients sous placebo, et l'incidence pour un nombre de neutrophiles $\geq 0,5 - < 1,0 \times 10^9/l$ était de 0,75 % chez les patients traités par la quétiapine, et de 0,11 % chez les patients sous placebo. (cf. RCP)

Suicide/ pensées suicidaires

Lors d'études à court terme contrôlées versus placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements liés au suicide a été observée chez les jeunes adultes (moins de 25 ans) traités par la quétiapine par comparaison avec ceux sous placebo (3,0 % versus 0 %, respectivement). Lors d'études cliniques chez des patients avec un TDM, la fréquence des événements liés au suicide chez les jeunes adultes (de moins de 25 ans) était de 2,1% (3/144) pour la quétiapine et 1,3 % (1/75) pour le placebo. (cf. RCP)

Le traitement par la quétiapine a également été associé à de faibles diminutions des concentrations d'hormones thyroïdiennes liées à la dose, particulièrement la T4 totale et la T4 libre. (cf. RCP)

3.4.1. Données issues des études cliniques avec quétiapine LP

▪ Dans la schizophrénie

Dans les cinq études randomisées avec quétiapine LP, la population totale de tolérance a été de 2 379 patients schizophrènes.

Les événements indésirables les plus fréquents (incidence > 5 %) étaient attendus : bouche sèche, somnolence, sédation, sensation vertigineuse, céphalée, trouble du sommeil, constipation et hypotension orthostatique.

▪ Dans les troubles bipolaires

Dans l'étude 004 dans le traitement des épisodes maniaques (n = 311), le taux de sortie prématurée d'étude pour effet indésirable a été de 2 % dans le bras quétiapine LP et de 2,5 % dans le bras placebo.

Dans l'étude 002 dans le traitement des épisodes dépressifs (n = 277), le taux de sortie prématurée d'étude pour effet indésirable a été de 13,1 % dans le bras quétiapine LP et de 3,6 % dans le bras placebo. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : sédation, somnolence, vertige, bouche sèche, constipation.

▪ En traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs

Dans les deux études pivots randomisées (études 6 et 7), la population totale de tolérance a été de 627 patients atteints de TDM.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : sécheresse de la bouche, somnolence, sédation, fatigue, constipation et prise de poids. Il n'a pas été observé de différence lors de l'association avec un IRS ou un IRSN. L'incidence des sorties prématurées d'étude liées à un effet indésirable a été de 1,9 % sous placebo, 8,9 % sous quétiapine LP 150 mg/j et 15,4% sous quétiapine LP 300 mg/j (majoritairement en raison d'une somnolence ou sédation).

Symptômes extrapyramidaux : l'incidence des symptômes extrapyramidaux était plus élevée dans le groupe quétiapine 300 mg/j (6,4 %) comparativement au placebo (4,2 %) mais comparable au placebo dans le groupe quétiapine 150 mg/j (3,8 %).

Prise de poids : une prise de poids ≥ 7 % du poids initial a été observée chez 1,7 % des sujets dans le groupe placebo et respectivement 3,2 % et 7,2 % dans les groupes quétiapine 150 mg/j et 300 mg/j.

Glycémie : la proportion de patients avec un changement significatif de leur glycémie (≥ 126 mg/dl) était de 5,9 % des sujets dans le groupe placebo et respectivement 5,4 % et 11,6 % dans les groupes quétiapine 150 mg/j et 300 mg/j.

Bilan lipidique : la proportion de patients avec un changement significatif des triglycérides (≥ 200 mg/dl) était de 5,4 % des sujets dans le groupe placebo et respectivement 15,8 % et 15,6 % dans les groupes quétiapine 150 mg/j et 300 mg/j.

3.5. Conclusion

▪ Dans le traitement de la schizophrénie

Dans le traitement des exacerbations aiguës de schizophrénie, après 6 semaines de traitement, la quétiapine LP a été supérieure au placebo dans une étude (étude 132), non différente du placebo dans une étude (étude 133) tandis que dans une autre étude (étude 041) les résultats sont fonction de la dose de quétiapine : supériorité sur le placebo démontrée avec quétiapine LP 600 mg/j mais pas pour les autres doses de traitement.

Dans la prévention des rechutes, la quétiapine LP a été supérieure au placebo dans une étude (étude 044) arrêtée à l'issue d'une première analyse intermédiaire (après 45 rechutes correspondant à une durée médiane de traitement pendant la phase randomisée de 106 jours) montrant des résultats favorables à quétiapine.

On comprend mal le choix d'études sans comparateur actif au plan éthique (pathologie sévère) et scientifique (nombreuses alternatives médicamenteuses).

Le profil de sécurité d'emploi de la quétiapine évalué dans les études cliniques et une expérience post-AMM de plusieurs années avec la forme LI (37 millions de patients exposés à quétiapine depuis sa commercialisation) est proche de celui des autres antipsychotiques : somnolence, sensations vertigineuses, syncopes, bouche sèche, trouble du métabolisme lipidique et glucidique, gain pondéral, symptômes extrapyramidaux, syndrome malin des neuroleptiques, leucopénie, neutropénie et œdèmes périphériques.

Une réévaluation du service médical rendu et de l'amélioration du service médical rendu des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte par la Commission de la transparence est actuellement en cours. Les données sur l'efficacité et la tolérance de la quétiapine seront réévaluées à cette occasion en tenant compte des données publiées sur la quétiapine LI disponible dans l'indication schizophrénie depuis 1997 dans de nombreux pays.

▪ Dans le traitement des troubles bipolaires

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires :
La quétiapine en monothérapie a été supérieure au placebo (quétiapine LP : études 004 ; quétiapine LI : études 104, 105) mais en association à un thymorégulateur, la quétiapine n'a pas démontré de supériorité par rapport au thymorégulateur seul (données contradictoires des études 99 et 100 avec quétiapine LI).

Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires :

La quétiapine en monothérapie a été supérieure au placebo après 8 semaines de traitement dans quatre études avec quétiapine LI (études Embolden I et II et Bolder I et II) et une étude avec quétiapine LP (étude 002).

Dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif :

La quétiapine en monothérapie a été supérieure au placebo (étude 144 avec quétiapine LI) chez des patients ayant préalablement répondu à un traitement par quétiapine et la quétiapine en association à un thymorégulateur a été supérieure au thymorégulateur seul chez des patients ayant préalablement répondu à l'association quétiapine plus thymorégulateur (études 126, 127 avec quétiapine LI).

Compte-tenu,

- De l'absence d'étude méthodologiquement valide versus comparateur actif ;
- Des données insuffisantes sur la tolérance à long terme (effets métaboliques et prise de poids notamment) ;

L'intérêt de la quétiapine dans cette indication est difficile à apprécier.

- Le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.

En traitement adjuvant des troubles dépressifs majeurs, le laboratoire a soumis deux études comparant la quétiapine LP au placebo. La quétiapine LP a montré une efficacité supérieure au placebo en adjuvant du traitement antidépresseur chez des patients ayant répondu de façon insuffisante à un traitement antidépresseur en monothérapie.

Compte-tenu,

- De l'absence d'étude comparant quétiapine à un traitement actif ;
- Des doutes sur la pertinence clinique de la différence entre le groupe quétiapine et le placebo sur l'échelle MADRS ;
- Du profil de tolérance médiocre de quétiapine (somnolence, prise de poids et effets métaboliques notamment) ;
- De l'absence de données de tolérance à long terme.

L'intérêt de la quétiapine dans cette indication est difficile à apprécier.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

▪ Dans le traitement de la schizophrénie

La schizophrénie est caractérisée 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 ou des activités.

L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients ayant 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.

XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique des épisodes aigus et à visée préventive des récives à long terme.

Dans l'attente des résultats de la réévaluation des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte par la Commission de la transparence, le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP dans le traitement de la schizophrénie est important.

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 de 2004²⁶, GTNDO²⁷).

Au vu des données des essais disponibles, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité XEROQUEL LP en termes de morbidité et de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes

La spécialité XEROQUEL LP 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 XEROQUEL LP dans cette indication.

Dans l'attente des résultats de la réévaluation des antipsychotiques atypiques dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte par la Commission de la transparence, le service médical rendu par XEROQUEL LP dans le traitement de la schizophrénie est important.

▪ Dans le traitement des troubles bipolaires

Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Le trouble bipolaire de type 1 est essentiellement caractérisé par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes maniaques ou épisodes mixtes. Le trouble bipolaire de type 2 est caractérisé par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie. Le trouble bipolaire entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et nécessite une prise en charge à vie.

Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

Le fardeau de santé publique que représentent les troubles bipolaires est important compte-tenu de leur fréquence et de leur gravité.

²⁶ Loi de Santé Publique 2004- 806 du 9 août 2004 : Objectif sur les affections neuropsychiatriques

²⁷ GTNDO. Groupe Technique National de Définitions des Objectifs (DGS- 2003)

L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique de 200426, GTNDO27).

Au vu des données disponibles (efficacité versus placebo en monothérapie ou en association, données comparatives insuffisantes) il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie pour la spécialité XEROQUEL LP dans le traitement des épisodes maniaques ou dépressifs aigus, ni en prévention de leurs récurrences, par rapport aux traitements existants.

La spécialité XEROQUEL LP ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XEROQUEL LP dans cette indication.

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires :
XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques représentées principalement par le lithium, le divalproate de sodium, les antipsychotiques ayant une AMM dans cette indication.

Le service médical rendu par XEROQUEL LP dans cette indication est important.

Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires :

XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP est important.

XEROQUEL LP est le seul produit à disposer d'une AMM spécifique dans cette indication.

Le service médical rendu par XEROQUEL LP dans cette indication est important.

Dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif :

XEROQUEL LP est un traitement à visée préventive des récurrences thymiques dans le trouble bipolaire.

Le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP à long terme reste à déterminer.

Il existe des alternatives thérapeutiques dans cette indication représentée principalement par le lithium, le divalproate de sodium, la lamotrigine et les antipsychotiques dans le respect de leurs indications d'AMM.

La Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier et compte-tenu des alternatives disponibles, le service médical rendu par XEROQUEL LP est insuffisant dans cette indication pour une prise en charge par la solidarité nationale.

▪ **Le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.**

Le trouble dépressif majeur se caractérise par une humeur dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir pour presque toutes les activités. Le niveau d'altération fonctionnelle associée à l'épisode dépressif majeur est variable, mais il existe une souffrance et/ou une altération sur le plan social ou professionnel, même en cas d'intensité légère. Les conséquences les plus graves d'un épisode dépressif majeur sont la tentative de suicide et le suicide.

XEROQUEL LP est un traitement à visée symptomatique des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur, et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie.

Compte-tenu des doutes concernant la pertinence clinique de l'efficacité de quétiapine et des préoccupations en termes de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de XEROQUEL LP dans cette indication reste à déterminer.

Chez les patients ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie, il est recommandé :

- d'optimiser le traitement existant : associer ou intensifier une psychothérapie et/ou augmenter la posologie de l'antidépresseur si possible ;
- en deuxième intention, de changer d'antidépresseur ;
- d'utiliser, en complément du traitement existant, un traitement spécifique des symptômes résiduels (anxiolytiques ou hypnotiques pour une courte durée si possible ; traitement des troubles sexuels).

Les épisodes dépressifs majeurs représentent un fardeau de santé publique majeur. L'amélioration de leur prise en charge constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique de 2004²⁶, GTNDO²⁷).

Au vu des données des essais disponibles [efficacité versus placebo uniquement], il n'est pas attendu de la spécialité XEROQUEL LP d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et de qualité de vie en traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs.

La spécialité XEROQUEL LP ne devrait donc pas être en mesure d'apporter de réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité XEROQUEL LP dans cette indication.

La Commission de la transparence considère qu'en l'état actuel du dossier et compte-tenu des alternatives disponibles, le service médical rendu par XEROQUEL LP est insuffisant dans cette indication pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

▪ Dans le traitement de la schizophrénie

En l'absence d'études comparatives à un traitement actif, XEROQUEL LP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR de niveau V**) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans cette indication.

▪ Dans le traitement des troubles bipolaires

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, XEROQUEL LP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR de niveau V**) par rapport aux autres thérapeutiques disponibles dans cette indication en l'absence de démonstration de la supériorité de la quétiapine à un traitement actif.

Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, XEROQUEL LP apporte une **amélioration du service médical rendu de niveau IV** en l'absence d'alternative médicamenteuse ayant l'AMM.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Schizophrénie^{28,29}

La prise en charge médicamenteuse des épisodes aigus de schizophrénie repose sur les médicaments antipsychotiques qui ont fait la preuve de leur efficacité en particulier sur la symptomatologie positive.

Les recommandations actuelles (NICE, PORT) préconisent de choisir l'antipsychotique sur la base des bénéfices relatifs des produits et de leurs profils d'effets secondaires notamment la survenue de symptômes extrapyramidaux et d'effets indésirables métaboliques. Les antipsychotiques atypiques ne sont plus recommandés de façon systématique en première intention.

²⁸ National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia (update): the nice guideline on core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. Nice clinical guideline 82; 2009.

²⁹ Buchanan et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull. 2010;36:71-93.

Le choix de l'antipsychotique en traitement au long cours pour la prévention des rechutes tient compte de la réponse au traitement antipsychotique en aigu, du profil de tolérance des produits et de la susceptibilité individuelle aux effets indésirables des antipsychotiques. La prise en charge des patients schizophrènes repose sur l'association des traitements médicamenteux à des psychothérapies individuelles ou de groupe, à des prises en charge institutionnelles ou familiales et à des interventions sociales.

La quétiapine représente une alternative supplémentaire dans le traitement de la schizophrénie.

4.3.2. Troubles bipolaires^{30,31,32,33,34,35,36}

Dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires :

Le traitement des épisodes aigus maniaques, mixtes et hypomaniaques des troubles bipolaires repose en première intention sur le lithium, le divalproate de sodium³⁷ ou un antipsychotique atypique en monothérapie. En France, quatre antipsychotiques atypiques sont indiqués dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires : olanzapine, rispéridone, aripiprazole et désormais quétiapine.

La carbamazépine et le valpromide peuvent également être utilisés en seconde intention.

Les associations de traitement (antipsychotique atypique en association au lithium ou divalproate) doivent être réservées aux troubles maniaques sévères ou en cas d'échec de la monothérapie.

La quétiapine en monothérapie représente une alternative supplémentaire de traitement en aigu des épisodes maniaques.

La supériorité d'un traitement associant quétiapine à un thymorégulateur au thymorégulateur seul n'a pas été démontrée.

Dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires :

En France, les stratégies de traitement des épisodes dépressifs majeurs du trouble bipolaire privilégient actuellement les thymorégulateurs associés ou non aux antidépresseurs (hors AMM).

La quétiapine ayant démontré de façon consistante une efficacité supérieure au placebo, selon les recommandations internationales (CANMAT 2009, WFSBP 2010, BAP 2009), la quétiapine est un des traitements de première ligne des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires.

Dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif :

Sans objet.

4.3.3. Troubles dépressifs majeurs

Sans objet.

³⁰ Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires. Guide - Affection de longue durée. HAS ; 2009.

³¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Nice clinical guideline 38; 2006.

³² Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. World J Biol Psychiatry 2009;10:85-116. Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry 2010;11:81-109.

³³ Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry 2010;11:81-109.

³⁴ Llorca et al. Recommandations formalisées d'experts. L'Encéphale (2010) Supplément 4, S86-S102

³⁵ Goodwin et al. J Psychopharmacol OnlineFirst, published on March 27, 2009

³⁶ Yatham et al. Bipolar Disorders 2009; 11: 225-255

³⁷ Selon le RCP, le divalproate de sodium est indiqué en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium

4.4. Population cible

▪ Dans les troubles bipolaires

D'après Pini et al.³⁸, la prévalence des troubles bipolaires est estimée à environ 1 % de la population générale (0,5 à 1,1 %).

Sur la base de cette estimation, il y aurait en France, entre 300 000 et 700 000 personnes souffrant de troubles bipolaires.

L'incidence des épisodes maniaques et dépressifs dans cette population n'est pas connue.

▪ Dans la schizophrénie

D'après l'European Brain Council³⁹, environ 300 000 personnes souffrent de schizophrénie en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- le traitement de la schizophrénie.
- le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.
- le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les indications suivantes :

- la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.
- le traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Avant de débuter le traitement, le prescripteur devra prendre en compte le profil de sécurité de XEROQUEL. »

En raison des doutes sur la transposabilité des résultats des études cliniques aux patients français en conditions réelle d'utilisation, la Commission de la transparence demande la mise en place d'une étude de suivi dans les populations concernées par les indications "Schizophrénie" d'une part et "traitement des troubles bipolaires" d'autre part.

Cette étude devra permettre de

- décrire les modalités de prescription (posologie, durée de traitement, co-prescriptions, ...) et les patients traités (données socio-démographiques, histoire et sévérité de la maladie, antécédents, comorbidités, ...),
- évaluer l'impact du traitement sur la santé de la population concernée en termes de morbi-mortalité, en documentant :
 - l'efficacité en vie réelle sur la réduction des symptômes (psychotiques dans les exacerbations aiguës de la schizophrénie, dépressifs ou maniaques chez les patients bipolaires), et sur la diminution du nombre de rechutes chez les patients schizophrènes.
 - la survenue d'évènements indésirables à long terme.
- évaluer l'impact sur l'organisation des soins en documentant l'utilisation des soins et services de santé (notamment le mode de suivi et de surveillance médicale, les consultations, les hospitalisations).

³⁸ Pini et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. Eur Neuropsychopharmacol. 2005;15:425-34.

³⁹ Andlin-Sobocki et al. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol. 2005;12 Suppl 1:1-27.

La durée de l'étude devra être justifiée par un comité scientifique indépendant. Au cas où les études prévues ou en cours, notamment dans le cadre du Plan de Gestion de Risque européen, ne pourraient répondre à l'ensemble des questions posées par la Commission de la transparence, une étude spécifique devra être réalisée.