

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Seroquel/Seroquel XR et noms associés (voir annexe I)

La quétiapine est un antipsychotique atypique. Avec son métabolite actif, la norquétiapine, elle interagit avec un grand nombre de récepteurs de neurotransmetteurs tels que les récepteurs de la sérotonine (sérotonine 5-hydroxytryptophane - 5HT_{2A}) de type 2, les récepteurs D1 et D2 de la dopamine, ceux de l'histamine ainsi que les récepteurs adrénergiques (principalement, α 1). Le métabolite actif, la norquétiapine, présente une affinité plus prononcée pour les récepteurs 5-HT_{2A} et est un inhibiteur du transporteur de la norépinephrine.

Tout comme pour d'autres antipsychotiques, le mode d'action précis de la quétiapine demeure inconnu. Cependant, la combinaison de l'action antagoniste aux récepteurs et l'affinité accrue pour les récepteurs 5HT₂ par comparaison aux récepteurs D2 pourraient contribuer à son action psychotrope et à ses propriétés stabilisatrices de l'humeur.

Seroquel (quétiapine) et Seroquel XR (quétiapine à libération prolongée) sont employés dans le traitement de la schizophrénie et de trouble bipolaire, tandis que Seroquel XR est également utilisé pour le traitement adjuvant chez les patients présentant un trouble dépressif majeur.

Seroquel a été approuvé pour la première fois au Royaume-Uni, en 1997, et est commercialisé sous forme de comprimés à libération immédiate de 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg et 300 mg. Seroquel XR ou XL a été approuvé pour la première fois aux États-Unis, en mai 2007, et est commercialisé sous la forme de comprimés de 50 mg, 150 mg, 200 mg et 400 mg. Il est commercialisé sous forme de comprimés à libération prolongée dans tous les États membres de l'Union européenne (UE), à l'exception de la Bulgarie et de la Pologne. Il est approuvé par procédure nationale, reconnaissance mutuelle (MRP) ou par procédures décentralisées (DCP).

En raison de la combinaison des AMM octroyées par procédure nationale, MRP et DCP, certaines informations divergentes ont été détectées dans les informations sur le produit (IP) concernant Seroquel et Seroquel XR. Ainsi, ces médicaments ont été inscrits sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation des IP établie par le CMD(h) au titre de l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE. En raison des décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant l'autorisation des produits susmentionnés (et noms associés), la Commission européenne a notifié au Secrétariat de l'EMA/CHMP la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE afin de résoudre les divergences entre les IP ayant obtenu l'autorisation nationale et, ainsi, d'harmoniser leurs IP divergentes dans toute l'UE.

Le CHMP a soumis une liste de questions au titulaire des AMM (TAMM), en soulignant les rubriques des RCP où des divergences existaient. L'harmonisation des résumés des caractéristiques des produits a tenu compte de toutes les orientations thérapeutiques et réglementaires de l'UE. La proposition présentée par le TAMM reflétait les informations scientifiques les plus récentes.

Nous présentons, ci-dessous, un résumé des principaux points abordés en vue de l'harmonisation des différentes rubriques des RCP.

Rubrique 4.1 - Indications thérapeutiques

Seroquel et Seroquel XR sont indiqués pour le traitement de la schizophrénie et du trouble bipolaire. Seroquel XR est également indiqué pour le traitement adjuvant d'épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM) et ayant répondu de façon insuffisante à une monothérapie d'antidépresseur.

- *traitement de la schizophrénie*

Parmi tous les États membres de l'UE où Seroquel est approuvé, un seul proposait une formulation différente du RCP par MRP, ayant ajouté le texte suivant: « traitement de la psychose aiguë et chronique, y compris la schizophrénie et les épisodes maniaques associés au trouble bipolaire » Le CHMP a soutenu la décision du TMM stipulant que la formulation harmonisée concernant cette indication est alignée sur le texte du RCP approuvé par MRP, c'est-à-dire, séparant les indications « schizophrénie » et « épisodes maniaques du trouble bipolaire » Le traitement de la psychose aiguë et chronique est une indication plus large que la schizophrénie et, en tant que telle, elle doit être dûment établie. La simple extrapolation d'essais sur la schizophrénie à d'autres psychoses n'est pas encouragée par les lignes directrices relatives à l'investigation clinique des médicaments, y compris les préparations à libération prolongée dans le traitement de la schizophrénie (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1). Par conséquent, la formulation harmonisée pour cette indication est « Traitement de la schizophrénie »

La formulation du Seroquel XR n'était pas harmonisée dans le cas d'un État membre où le texte suivant: « Traitement de la schizophrénie, y compris la prévention de la récurrence chez les patients schizophrènes stables qui prennent Seroquel XR en tant que traitement d'entretien » était omis, par comparaison au RCP approuvé par MRP. Le CHMP a convenu que la formulation ne pouvait pas être incluse dans le texte harmonisé, parce que la prévention de la récurrence est considérée comme faisant partie de la bonne pratique clinique dans le traitement de la schizophrénie et, en tant que telle, il n'est pas nécessaire de la citer expressément dans la rubrique relative aux indications thérapeutiques des informations sur le produit. La formulation harmonisée pour cette indication est « Traitement de la schizophrénie. »

- *traitement du trouble bipolaire*
 - *pour le traitement d'épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires*

Dans quatre États membres, la formulation « modérés à sévères » ne figurait pas dans l'indication thérapeutique. Les études cliniques pivotales pour cette indication ont été menées sur une population de patients présentant des épisodes maniaques modérés à sévères dans le cadre de troubles bipolaires. La formulation harmonisée pour le RCP et trouvée dans la majorité des États membres de l'UE, c'est-à-dire, « modérés à sévères », est considérée comme appropriée et fournit au médecin qui prescrit le médicament des informations utiles sur la population à laquelle l'administration de Seroquel apportera un bénéfice.

- *pour le traitement d'épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires*

L'indication « épisodes dépressifs majeurs » dans le RCP de la MRP avait été approuvée en novembre 2008, date à laquelle l'indication pour le traitement de la dépression bipolaire a été approuvée pour la première fois. Néanmoins, une formulation divergente a été identifiée dans sept États membres où le terme « majeurs » n'était pas repris dans l'indication. Par conséquent, le texte harmonisé convenu est « pour le traitement d'épisodes dépressifs majeurs dans le trouble bipolaire. »

- *pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients souffrant de trouble bipolaire qui ont répondu de façon satisfaisante au traitement à la quétiapine.*

Trois États membres présentaient la formulation suivante: « Pour la prévention de la récurrence chez les patients souffrant de trouble bipolaire, chez les patients dont les épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs ont répondu de façon satisfaisante au traitement à la quétiapine », tandis que vingt autres États membres présentaient le RCP approuvé par MRP, sans le terme « mixte ».

Les données limitées dont nous disposons sur le traitement des épisodes mixtes ne permettaient pas d'étudier l'efficacité et la sécurité de la quétiapine dans les épisodes mixtes et n'ont fait apparaître qu'une tendance positive non significative dans ce sous-groupe. Par conséquent, le texte harmonisé convenu est: « pour la prévention de la récurrence des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients souffrant de trouble bipolaire qui ont répondu de façon satisfaisante au traitement à la quétiapine ».

Rubrique 4.2 - Posologie et mode d'administration

Dans plusieurs États membres, des divergences ont été identifiées dans la rubrique 4.2, en raison des différences dans les indications. En outre, les recommandations concernant l'augmentation de la posologie et la dose quotidienne dans certaines indications, p.ex., la schizophrénie, les épisodes sévères dans le cadre du trouble bipolaire et les épisodes dépressifs majeurs dans le cadre du trouble bipolaire étaient différents entre les États membres. Il existait également des divergences dans les recommandations concernant des groupes spécifiques, à savoir, la population gériatrique et pédiatrique, l'administration avec ou hors repas.

Toutes les divergences ont été identifiées et il a été convenu que le texte harmonisé soit aligné sur la formulation des RCP de la MRP pour Seroquel et Seroquel XR. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Rubrique 4.4 - Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Risques métaboliques

L'information fournie dans cette rubrique était, en grande partie, cohérente dans les RCP de Seroquel et Seroquel XR de tous les États membres. Toutefois, le CHMP a recommandé de déplacer cette mise en garde afin d'en accroître la visibilité dans cette rubrique et d'attirer l'attention sur le risque de développement d'un syndrome métabolique associé au traitement à la quétiapine.

En outre, le CHMP a demandé que des modifications supplémentaires soient apportées à cette rubrique afin d'inclure l'information sur la nécessité de contrôler les paramètres métaboliques, à savoir, le poids, la glycémie et la lipidémie, avant d'entamer le traitement et, régulièrement, durant le traitement. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Somnolence et vertiges

Dans deux États membres, le titre est « Somnolence » au lieu de « Somnolence et vertiges ». Ils sont dorénavant harmonisés. Le CHMP a convenu que cette mise en garde comportait des informations redondantes concernant l'hypotension orthostatique et le vertige lié, puisqu'elle reprenait l'information déjà incluse à la sous-rubrique 'Cardiovasculaire' (à présent, hypotension orthostatique). Par conséquent, le contenu a été reformulé et harmonisé parmi tous les États membres. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Hypotension orthostatique

L'information fournie dans cette rubrique était, en grande partie, cohérente dans les RCP de Seroquel et Seroquel XR de tous les États membres. Toutefois, une partie de l'information contenue dans cette rubrique vient du titre « Somnolence », comme expliqué ci-dessus. Il a été convenu que la mise en garde concernant le système cardiovasculaire serait dorénavant reprise sous ce titre, c'est-à-dire, « hypotension orthostatique », dont le nom a été modifié. Malgré le fait qu'il n'existait pas de divergences majeures dans la formulation, il a été convenu d'un texte plus concis concernant le système cardiovasculaire afin d'éviter la répétition et de fournir au médecin des informations spécifiques au produit plutôt qu'un savoir commun sur les symptômes et les effets de l'hypotension orthostatique. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Neutropénie sévère et agranulocytose

L'information fournie dans cette rubrique était, en grande partie, cohérente parmi les RCP de tous les États membres. Toutefois, les informations sur le risque d'agranulocytose ont été considérées comme peu claires. Par conséquent, cette mise en garde a été reformulée de manière à indiquer clairement que, durant le traitement au Seroquel, les patients doivent rapporter immédiatement l'apparition de

symptômes renvoyant à l'agranulocytose ou à une infection et que le médecin doit procéder au contrôle du nombre de leucocytes (WBC) et du nombre absolu de neutrophiles (ANC), en l'absence de facteurs de prédisposition.

En outre, le TAMM a passé en revue les données concernant ce risque et a confirmé qu'il n'existait pas de cas fatal d'agranulocytose dans l'ensemble des données de l'essai clinique. Toutefois, étant donné que des cas de décès liés à l'agranulocytose ont été rapportés après mise sur le marché, la formulation harmonisée reflète cette information.

Le rétablissement étant sous-entendu plus loin, dans le même texte, le texte redondant concernant la régression de la leucopénie et/ou de la neutropénie après arrêt du traitement à la quétiapine, c'est-à-dire, « Surveiller les patients à la recherche de signes et de symptômes d'une infection et contrôler les taux de neutrophiles jusqu'à ce qu'ils dépassent $1.5 \times 10^9/l$ » a été retiré.

Enfin, un changement d'ordre administratif a été apporté au titre de la rubrique et la fréquence de la neutropénie grave a été modifiée pour préserver la cohérence par rapport à l'information contenue dans la rubrique 5.1. du RCP. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Cardiomyopathie et myocardite

La mise en garde relative à la cardiomyopathie et à la myocardite a été incluse par le biais d'une modification de type II qui a été finalisée lors de l'évaluation de cette procédure de saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE. La formulation approuvée par la modification est la suivante : « *Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été rapportés dans le cadre d'essais cliniques et après mise sur le marché, toutefois, il n'a pas été établi de rapport causal entre ces décès et la quétiapine. Il convient de réévaluer le traitement à la quétiapine chez les patients dont on suspecte qu'ils puissent être atteints de cardiomyopathie ou de myocardite.* » Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Effets hépatiques

Seul un État membre proposait une mise en garde concernant les effets hépatiques. Cette mise en garde indiquait que « *Si un ictère se développe, il convient d'interrompre le traitement.* » Les RCP des autres États membres n'incluent pas cette information.

L'ictère est un événement indésirable enregistré et rare lié à la quétiapine (dans la rubrique 4.8 du RCP). Interrompre le traitement antipsychotique chez des patients stabilisés est particulièrement préoccupant, tout comme le développement de l'ictère. La proposition d'harmonisation du TAMM n'était pas en faveur de cette mise en garde. Étant donné que le TAMM s'était déjà engagé à soumettre une revue cumulée portant sur les effets hépatiques dans le cadre du Rapport périodique de sécurité (PSUR) prévu pour septembre 2014, le CHMP a convenu que la formulation harmonisée concernant les effets hépatiques sera évaluée et convenue lors du prochain PSUR.

Constipation et occlusion intestinale

La formulation concernant la « Constipation et l'occlusion intestinale » était déjà harmonisée. Toutefois, le CHMP a demandé que cet avertissement soit renforcé pour ce qui est du besoin de prendre en charge les patients souffrant d'occlusion intestinale ou d'iléus, en ajoutant le suivi et les soins d'urgence. Par conséquent, il a été ajouté la formulation suivante « *Les patients atteints d'occlusion intestinale / iléus doivent être pris en charge avec suivi étroit et soins d'urgence* ». Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

D'autres mises en garde de cette rubrique, c'est-à-dire, symptômes extrapyramidaux, dyskinésie tardive, crises d'épilepsie, interactions, poids, hyperglycémie, patients âgés souffrant de psychose liée à la démence et à la dysphagie, ont également été harmonisées après que des divergences mineures

eussent été identifiées parmi les RCP approuvés dans les divers États membres. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Rubrique 4.5 - Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Dans la comparaison entre la rubrique 4.5 courante des RCP de Seroquel et Seroquel XR approuvés au niveau national et les RCP de Seroquel et Seroquel XR plus récemment approuvés par MRP, il n'a été identifié que quelques divergences mineures. Elles portent principalement sur l'information manquante concernant les enfants et adolescents auxquels il est administré du valproate, de la quétiapine ou les deux, et où une incidence supérieure de leucopénie et de neutropénie a été constatée dans le groupe recevant le traitement combiné, par comparaison aux groupes sous monothérapie. Il a été convenu que la formulation harmonisée concernant la rubrique 4.5. est la formulation du RCP de Seroquel et Seroquel XR déjà approuvé. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Rubrique 4.6 - Fertilité, grossesse et allaitement

Au début de cette procédure, la formulation de la rubrique 4.6. était en cours d'évaluation dans le cadre d'une modification de type II de MRP. La formulation réexaminée dans la procédure de modification a été fournie dans les réponses apportées par le TAMM à la liste de questions transmise par le CHMP au titre de cette procédure d'harmonisation visée à l'article 30.

La formulation proposée était conforme à la note explicative courante et il était possible d'établir une distinction claire entre les données concernant le premier trimestre (potentiel d'anomalies congénitales) et le troisième trimestre (symptômes de sevrage du nouveau-né). Les discussions ont principalement porté sur la quantité de données actuellement disponibles concernant le premier trimestre.

Plusieurs études cliniques ont été publiées récemment (p.ex., Haberman et al 2013) et indiquent qu'il n'existe pas de risque tératogène majeur lié à l'emploi d'antipsychotiques atypiques. Des sources communes (Briggs et al., 2011; Base de données Reprotox) ont passé en revue divers rapports de cas et certaines publications portant sur un nombre limité de grossesses. Le CHMP a examiné toutes les données disponibles concernant plus de 300 cas d'exposition durant la grossesse. Les données limitées disponibles n'indiquent pas de risque d'anomalies congénitales. Le CHMP a convenu qu'il n'est pas possible de tirer de conclusion définitive quant aux risques durant la grossesse, sur la base des données disponibles. Le texte final était convenu dans le cadre de cette procédure d'harmonisation et a pris en compte la note explicative fournie dans les lignes directrices relatives à l'évaluation des risques des médicaments sur la reproduction humaine et l'allaitement: des données à l'étiquetage (EMA/CHMP/203927/2005), qui mentionne les données disponibles et l'absence d'effets tératogènes jusqu'à présent, mais indique également qu'il n'est pas possible de tirer de conclusions quant au risque.

Les études menées sur les animaux, comme expliqué à la rubrique 5.3 du RCP, ont fait apparaître une toxicité pour la reproduction.

À la rubrique portant sur l'allaitement, il est indiqué que le degré de sécrétion dans le lait maternel est inégal. Il n'a pas été fourni de littérature étayant cette conclusion. Il est connu que la sécrétion dans le lait est faible. En général, la dose reçue par le nourrisson demeure inférieure à 0,5% de la dose maternelle, voire, inférieure. Toutefois, les données disponibles sont très limitées et il est, par conséquent, recommandé de prendre une décision quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement au Seroquel, en comparant les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant aux bénéfices du traitement pour la mère.

Le fait que la quétiapine n'a pas été étudiée du point de vue de la fertilité humaine est, dorénavant, harmonisé dans cette sous-rubrique. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Rubrique 4.8 - Effets indésirables

Cette rubrique a été mise à jour suivant le format des effets indésirables présentés selon le modèle QRD. Cette rubrique a également été modifiée de manière à refléter l'information déjà incluse dans la notice concernant l'exacerbation probable d'un diabète préexistant. La formulation harmonisée finale résout toutes les divergences identifiées, par exemple, les différences de fréquence des événements indésirables signalés, tels que la rhinite. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Rubrique 4.9. - Surdosage

Au début de cette procédure, la formulation de la rubrique 4.9. était en cours d'évaluation dans le cadre d'une modification de type II de MRP. La formulation réexaminée a été fournie dans les réponses apportées par le TAMM à la liste de questions transmise par le CHMP au titre de cette procédure d'harmonisation visée à l'article 30.

Le CHMP a eu l'opportunité de formuler des commentaires, à savoir, il a demandé au TAMM d'éliminer l'information concernant la dose létale, étant donné qu'elle n'est pas conforme aux lignes directrices relatives au RCP. Le texte harmonisé proposé reflète plus exactement les données et les connaissances actuelles concernant Seroquel et Seroquel XR. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Rubrique 5.1 - Propriétés pharmacodynamiques

Au début de cette procédure, la formulation de cette rubrique était en cours d'évaluation dans le cadre d'une modification de type II de MRP. La formulation réexaminée a été fournie dans les réponses apportées par le TAMM à la liste de questions transmise par le CHMP au titre de cette procédure d'harmonisation visée à l'article 30.

Le CHMP a formulé des observations à propos de la formulation, à savoir, sur l'affinité pour la sérotonine 5HT1A et le transporteur de la norépinephrine (NET), en raison des données limitées actuellement disponibles. La formulation finale convenue fait partie des RCP harmonisés de Seroquel et Seroquel XR. Veuillez consulter l'annexe III.

Rubrique 5.2 - Propriétés pharmacocinétiques

Tous les États membres proposent une formulation identique ou similaire dans leurs RCP de Seroquel et Seroquel XR concernant l'absorption, la distribution, l'élimination, le sexe, les personnes âgées et l'insuffisance rénale. Des informations divergentes ont été identifiées dans un État membre concernant l'insuffisance hépatique et la population pédiatrique. Le TAMM a proposé le texte harmonisé conforme au RCP approuvé par MRP qui reflète les données et les connaissances actuelles sur Seroquel et Seroquel XR. La formulation proposée a été adoptée sans réserve par le CHMP. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Rubrique 5.3 - Données de sécurité précliniques

Tous les États membres proposent une formulation identique ou similaire dans leurs RCP de Seroquel et Seroquel XR concernant les données de sécurité précliniques. Toutefois, le CHMP a considéré que la phrase concernant la nécessité d'évaluer les bénéfices par rapport aux risques de la quétiapine était redondante et, par conséquent, il a été convenu de la supprimer. D'autres modifications ont également été apportées à cette rubrique, suite à la modification apportée à la rubrique 4.6. Veuillez consulter les RCP de Seroquel et Seroquel XR, à l'annexe III.

Notice

Suite aux modifications apportées aux RCP, la Notice a été modifiée. La formulation finale de la notice a été convenue par le CHMP. Veuillez consulter les informations sur le produit de Seroquel et Seroquel XR et noms associés, à l'annexe III.

MODULE DE QUALITÉ 3

Le TAMM a présenté une proposition d'harmonisation du module de qualité. Suite à cette procédure d'harmonisation, le Module 3 a été mis à jour afin d'harmoniser l'information parmi les États membres. La fabrication et le contrôle tant du principe actif que du produit fini sont conformes avec les lignes directrices du CHMP/ICH. La qualité du produit est considérée comme satisfaisante.

Le CHMP a adopté un Module 3 harmonisé, sur la base de l'examen des données.

Motifs des modifications des termes de l'autorisation ou des autorisations de mise sur le marché

En conclusion, sur la base de l'évaluation de la proposition et des réponses fournies par le TAMM et à la suite des discussions menées en son sein, le CHMP a adopté des ensembles de documents harmonisés d'information sur le produit pour Seroquel/Seroquel XR et noms associés.

Un module 3 harmonisé a également été adopté. Sur la base de ce qui précède, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Seroquel/Seroquel XR et noms associés est favorable et que les documents harmonisés relatifs à l'information sur le produit peuvent être approuvés,

considérant que

- le comité a examiné la saisine formée au titre de l'article 30 de la directive 2001/83/CE;
- le comité a examiné les divergences détectées pour Seroquel et Seroquel XR et noms associés concernant les rubriques Indications thérapeutiques, Posologie et modes d'administration et Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi, ainsi que dans les autres rubriques des RCP;
- le comité a passé en revue les données présentées par le TAMM relatives aux études cliniques, aux données de pharmacovigilance et à la littérature publiée justifiant l'harmonisation proposée des informations sur le produit;
- le comité a accepté l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et des notices, proposée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Le CHMP a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices figurent à l'annexe III pour Seroquel et Seroquel XR et noms associés (voir annexe I).