

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

Fumarate de quétiapine

QUETIAPINE
ITALFARMACO 25 mg/mL,

suspension buvable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 6 mai 2026

- Schizophrénie / Troubles bipolaires
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le traitement de la schizophrénie et dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

- QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) est une option thérapeutique dans :
 - 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.

La forme à libération immédiate en suspension orale présente un intérêt en cas d'instauration de traitement ou d'adaptation posologique. Elle est adaptée aux patients ayant une altération du jugement, un syndrome catatonique, des troubles de la déglutition ou de la vigilance, des difficultés d'adhésion ou de prise du traitement, ainsi qu'en cas de simulation d'observance, notamment dans les situations d'épisodes aigus caractérisés ou de leurs prodromes dans les troubles schizophréniques et bipolaires.

La Commission préconise que la quétiapine soit utilisée avec précaution chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement, en réduisant la vitesse d'ajustement de dose et en prescrivant une dose thérapeutique quotidienne plus faible que celle utilisée chez des patients plus jeunes. D'après le RCP, la sécurité et l'efficacité de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans ayant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires. A noter que la quétiapine n'est

pas approuvée dans le traitement des patients âgés atteints de psychose liée à une démence.

Aussi, la Commission souligne l'importance de maintenir une vigilance particulière sur :

- le risque d'erreur médicamenteuse lié à la forme buvable avec une expression de la dose en mg/mL (seringue et gobelet doseur gradués en mL), et au passage de la forme LP à la forme LI,
- les modalités de prescription, de dispensation et d'administration concernant la mesure des doses de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) sous forme de suspension buvable. La Commission souligne l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des patients et des aidants,
- les situations de mésusage, de surdosage volontaire ou d'usage détourné, notamment chez des patients ayant des comorbidités psychiatriques ou addictologiques.

➔ QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine.

A noter que, contrairement aux spécialités à base de quétiapine LP, QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) ne dispose pas d'une indication AMM dans 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.

Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement 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. – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	– Traitement de la schizophrénie et traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires : pas de progrès par rapport aux spécialités à base de quétiapine disponibles (ASMR V). – Prévention des récurrences chez les patients ayant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif : sans objet.
Population cible	– La population cible est estimée à : • environ 285 443 patients dans le traitement de la schizophrénie, • environ 1 843 patients dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, • environ 68 164 patients dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.

	– Prévention des récurrences chez les patients ayant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif : sans objet.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	➔ Conditionnements Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) est disponible sous forme de suspension buvable en boîte de 1 ou 2 flacons de 50 mL. D'après le RCP, la posologie usuelle efficace varie de 150 à 800 mg par jour selon l'indication. Pour une période de traitement d'un mois, le nombre de boîtes nécessaires varie entre 4 et 18 pour le conditionnement en boîte de 1 flacon ou entre 2 et 9 pour le conditionnement en boîte de 2 flacons. La Commission recommande la mise à disposition de conditionnements supplémentaires en flacon plus volumineux.

Sommaire

1.	Contexte	5
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	8
2.3	Couverture du besoin médical	12
3.	Synthèse des données	13
3.1	Données disponibles	13
3.2	Profil de tolérance	13
4.	Conclusions de la Commission de la Transparence	20
4.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
4.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
4.3	Service Médical Rendu	21
4.4	Amélioration du Service Médical Rendu	23
4.5	Population cible	24
4.6	Demande de données	26
4.7	Autres recommandations de la Commission	26

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 25 mg/mL, suspension buvable, est un médicament hybride de la spécialité de référence SEROQUEL (quétiapine LI) 25 mg, sous forme de comprimé pelliculé, non disponible en France et non évaluée par la Commission à ce jour. Les deux spécialités diffèrent par leur forme pharmaceutique. QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) possède des indications AMM comparables à celles des spécialités à base de quétiapine LP (XEROQUEL LP et génériques), disponibles sous forme de comprimé à libération prolongée dans le traitement de la schizophrénie et dans le traitement des troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères et épisodes dépressifs majeurs). La Commission a considéré dans son avis de renouvellement d'inscription des spécialités XEROQUEL (quétiapine LP) du 21/09/2016¹ que le service médical rendu (SMR) restait : – important dans le traitement de la schizophrénie et dans le traitement troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères et épisodes dépressifs majeurs), – insuffisant dans la prévention des récives des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine. A noter que QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) ne dispose pas d'indication AMM dans 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, contrairement à la spécialité XEROQUEL LP (quétiapine LP) pour laquelle la Commission a octroyé un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans son avis d'inscription du 08/06/2011².
Indications concernées par l'évaluation	Périmètre de l'indication concerné par la demande : « QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 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. » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la Commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Fumarate de quétiapine (N05AH04) QUETIAPINE ITALFARMACO 25 mg/mL, suspension buvable – 1 flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) de 50 mL avec fermeture de sécurité enfant avec une seringue polypropylène polyéthylène de 5 mL et un gobelet doseur polypropylène de 20 mL (CIP : 34009 303 202 8 0)

¹ Avis de la Commission de la Transparence des spécialités XEROQUEL LP (quétiapine LP) du 21/09/2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15332_XEROQUEL_PIS_RI_Avis2_CT15332.pdf (consulté en ligne le 15/04/2026).

² Avis de la Commission de la Transparence des spécialités XEROQUEL LP (quétiapine LP) du 08/06/2011. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-07/xeroquel_-_ct-9399.pdf (consulté en ligne le 06/05/2026).

	– 2 flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) de 50 mL avec fermeture de sécurité enfant avec une seringue polypropylène polyéthylène de 5 mL et un gobelet doseur polypropylène de 20 mL (CIP : 34009 303 256 9 8)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	EFFIK (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 28/05/2025 Spécificités : Plan de Gestion des Risques (PGR) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Différents schémas posologiques existent pour chaque indication. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antipsychotique de deuxième génération.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : prise en charge en Espagne dans l'indication AMM. – Pour les Etats-Unis : pas de prise en charge.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 6 mai 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

2.1.1 Schizophrénie

Description de la maladie

La schizophrénie est une maladie psychiatrique caractérisée par la présence, à différents degrés de sévérité, de symptômes dits « positifs » (idées délirantes, hallucinations, troubles de la pensée et du langage, agitation et troubles psychomoteurs), de symptômes dits « négatifs » (démotivation, apathie et retrait sociaux, dépersonnalisation) et enfin, de symptômes dits « dissociatifs » (désorganisation de la pensée, des paroles, des émotions et des comportements corporels). Son étiologie est complexe et repose à la fois sur des facteurs génétiques et socio-environnementaux (notamment le stress ou la consommation de substances psychogènes).

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (entre la fin de l'adolescence et le début de l'adulte jeune) et de son retentissement personnel, social,

familial ou professionnel³. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquents dans la maladie. Elle est souvent associée à des comorbidités psychiatriques et somatiques.

Épidémiologie

Il s'agit d'une maladie fréquente qui toucherait environ 0,7 à 1% de la population mondiale⁴. Les troubles schizophréniques débutent le plus souvent chez les jeunes adultes (pic d'incidence entre 18 et 25 ans). La maladie concerne aussi bien les femmes que les hommes, ces derniers semblant touchés par des formes plus précoces et invalidantes^{5,6}.

2.1.2 Troubles bipolaires

Description de la maladie

Les troubles bipolaires sont des troubles chroniques de l'humeur caractérisés par l'alternance d'épisodes thymiques de polarité opposée : des phases d'élévation de l'humeur (manie ou hypomanie) et des phases dépressives, entrecoupées d'intervalles libres (euthymie). Les troubles bipolaires se déclinent en deux types principaux, définis selon la nature des épisodes thymiques vécus : le trouble de type I se caractérise par la survenue d'au moins un épisode maniaque tandis que le trouble de type II se caractérise par une succession d'épisodes dépressifs majeurs et d'épisodes hypomaniaques, sans épisode maniaque avéré. Les épisodes maniaques se manifestent notamment par une augmentation pathologique de l'humeur et de l'énergie ou de l'activité, et peuvent s'accompagner d'irritabilité. Les épisodes dépressifs associent, quant-à-eux des sentiments de tristesse, perte d'intérêt et un ralentissement psychomoteur. L'étiologie est multifactorielle, associant des facteurs génétiques et environnementaux.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les troubles bipolaires sont une pathologie sévère en raison de leur retentissement important sur la vie personnelle, sociale et professionnelle. L'évolution est généralement chronique, marquée par la répétition d'épisodes thymiques pouvant se compliquer par l'apparition de cycles rapides, définis par au moins 4 épisodes dépressifs ou maniaques au cours de l'année. La maladie est fréquemment associée à des comorbidités psychiatriques, addictologiques et somatiques, ainsi qu'à des conduites à risque. Le risque suicidaire est particulièrement élevé avec une proportion de décès estimée entre 15 à 20%⁷. La mortalité est également augmentée en lien avec les comorbidités somatiques, principalement cardiovasculaires⁸.

³ Hasan A., et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic induced side effects. The World Journal of Biological Psychiatry. 2013;14:2–44.

⁴ INSERM. Dossier schizophrénie – intervenir au plus tôt pour limiter la sévérité des troubles. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/schizophrénie> (consulté en ligne le 01/04/2026).

⁵ OMS. Schizophrénie. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> (consulté en ligne le 01/04/2026).

⁶ Santé Publique France. Schizophrénie et autres troubles psychotiques. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/schizophrénie-et-autres-troubles-psychotiques/la-maladie/#tabs> (consulté en ligne le 01/04/2026).

⁷ Monson E.T., Shabalin A.A., Docherty A.R., et al. Assessment of suicide attempt and death in bipolar affective disorder: a combined clinical and genetic approach. Transl Psychiatry. 2021. 7;11(1):379.

⁸ Biazus T.B., Beraldi G.H., Tokeshi L., et al. All-cause and cause-specific mortality among people with bipolar disorder: a large-scale systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry. 2023;28(6):2508-2524.

Épidémiologie

Les troubles bipolaires une pathologie fréquente qui toucherait environ 0,5% de la population mondiale⁹. La maladie débute le plus souvent entre 15 et 25 ans, bien que le diagnostic soit fréquemment tardif (9 ans en moyenne après le début des symptômes)¹⁰. Les troubles bipolaires peuvent également être diagnostiqués plus tardivement, vers l'âge de 50 ou 60 ans à l'occasion d'un épisode dépressif résistant¹⁰. La prévalence est comparable chez les hommes et les femmes pour les troubles bipolaires de type I, tandis qu'une prédominance féminine est observée pour les troubles de type II¹¹.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge de la schizophrénie et des troubles bipolaires est globale et comprend plusieurs axes thérapeutiques : pharmacologique, psychothérapeutique (patient et aidants) et social (réhabilitation psycho-sociale et accompagnement médico-social).

Dans la schizophrénie, les antipsychotiques constituent le traitement pharmacologique de référence¹². Ils sont utilisés dans le traitement de la phase aiguë et en traitement d'entretien dans la prévention des rechutes. Le choix de l'antipsychotique tient compte de la réponse aux traitements reçus antérieurement, du profil de tolérance des molécules, de la susceptibilité individuelle du patient aux effets indésirables et du contexte social. Les antipsychotiques de seconde génération sont à privilégier en première intention car ils disposent d'une meilleure tolérance que les antipsychotiques de première génération.

Dans les troubles bipolaires, les recommandations françaises et internationales préconisent principalement comme traitement pharmacologique les thymorégulateurs, notamment les sels de lithium¹³ ; certains antiépileptiques (notamment le divalproate de sodium, le valpromide, la carbamazépine et la lamotrigine) et antipsychotiques (notamment l'aripiprazole, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et l'halopéridol) peuvent également être prescrits¹⁴. En cas de réponse insuffisante à une monothérapie, une association médicamenteuse peut être envisagée, notamment par l'ajout d'un antipsychotique à un thymorégulateur¹³. L'utilisation d'antidépresseurs, notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), reste discutée et doit être réalisée avec prudence (hors AMM), en association à un thymorégulateur en seconde intention uniquement¹⁵. Le choix thérapeutique doit être individualisé en fonction du patient. Il dépend de la polarité de l'épisode (maniaque ou dépressif), des antécédents du patient, de la tolérance aux traitements et du contexte global¹⁵. Concernant la quétiapine, le RCP précise que les données sur son association avec le divalproate ou le lithium dans le traitement des épisodes maniaques aigus modérés à sévères sont limitées.

⁹ OMS. Trouble bipolaire. 2025. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder> (consulté en ligne le 21/04/2026).

¹⁰ Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées. Santé mentale : vivre avec un trouble bipolaire. Disponible sur : [Santé mentale : vivre avec un trouble bipolaire - Ministère de la Santé, de la Famille, de l'Autonomie et des Personnes handicapées](#) (consulté en ligne le 23/03/2026).

¹¹ Dell'Osso B., Cafaro R., Ketter T.A. Has bipolar disorder become a predominantly female gender-related condition? Analysis of recently published large sample studies. Int J Bipolar Disord. 2021;9(1):3.

¹² Haute Autorité de Santé. Guide ALD Schizophrénies. 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-08/ald_n23_-_schizophrenies_-_actualisation_juillet_2025.pdf (consulté en ligne le 15/04/2026).

¹³ National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management – Recommendations. London: NICE; 2014 (updated 2025). Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/recommendations#how-to-use-medication> (consulté le 21/04/2026).

¹⁴ Haute Autorité de Santé. Guide ALD Troubles bipolaires. 2025. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/ald_n23_actes_et_prestations_sur_les_troubles_bipolaires_-_actualisation_janvier_2025.pdf (consulté en ligne le 15/04/2026).

¹⁵ Keramatian K, Chithra NK, Yatham LN. The CANMAT and ISBD guidelines for the treatment of bipolar disorder: summary and a 2023 update of evidence. Focus (Am Psychiatr Publ). 2023;21(4):344-353.

Les recommandations internationales citent la quétiapine parmi les options thérapeutiques de référence dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires, sans distinction entre les formulations à libération immédiate et prolongée^{15,16}. Le choix de la formulation repose en pratique sur des considérations pharmacocinétiques et cliniques, ainsi que sur les caractéristiques des patients telles que l'âge et la présence de comorbidités addictives^{17,18}.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indications de l'AMM
Antipsychotiques de seconde génération par voie orale	
LEPONEX et génériques (clozapine) <i>Viatrix Médical</i>	Patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.
SOLIAN et génériques (amisulpride) <i>Sanofi-Aventis-Aventis</i>	Traitement de la schizophrénie.
XEROQUEL LP et génériques (quétiapine LP) <i>Cheplapharma Arzneimittel GmbH</i>	– Traitement de la schizophrénie, – Traitement des troubles bipolaires : • dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères, • dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs. • dans la prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine.
RISPERDAL et génériques (rispéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	– Traitement de la schizophrénie, – Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires.
ZYPREXA, ZYPREXA VELOTAB et génériques (olanzapine) <i>Cheplapharma</i>	– Traitement de la schizophrénie, – 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.
ABILIFY et génériques (aripiprazole) <i>Otsuka Pharmaceutical</i>	– Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I, – Prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole.
LATUDA* (lurasidone) <i>Acraf SPA</i>	Traitement de la schizophrénie chez les adultes.
INVEGA* (palipéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement de la schizophrénie chez l'adulte.

¹⁶ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Quetiapine for Schizophrenia. 2025. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK619960/pdf/Bookshelf_NBK619960.pdf (consulté en ligne le 21/04/2026).

¹⁷ Catherine D., Berggren L, Patel JB, Eriksson HE. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clinical Therapeutics*. 2009;31(3):492–502.

¹⁸ Hallinen T, Soini EJ, Granström O, Ovaskainen Y, Leinonen E, Koponen HJ, et al. Differential use of extended and immediate release quetiapine: a retrospective registry study of Finnish inpatients with schizophrenia spectrum and bipolar disorders. *BMJ Open*. 2012;2(4):e000915.

SYCREST* (asénapine) <i>Organon</i>	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires de type I chez l'adulte.
REAGILA* (cariprazine) <i>Gedeon Richter Ltd</i>	Traitement de la schizophrénie chez les adultes.

Antipsychotiques de première génération par voie orale

NOZINAN (lévomépromazine) <i>Neuraxpharm</i>	– Etats psychotiques aigus. – Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
NEULEPTIL (propériciazine) <i>Neuraxpharm</i>	
DOGMATIL et génériques (sulpiride) <i>Neuraxpharm</i>	
LOXAPAC et génériques (loxapine) <i>CNX Therapeutics</i>	
LARGACTIL (chlorpromazine) <i>Neuraxpharm</i>	
TERCIAN (cyamémazine) et génériques <i>Atnahs Pharma</i>	
PIPORTIL* (pipotiazine) <i>Laboratoire Delbert</i>	
FLUANXOL (flupentixol) <i>Lundbeck</i>	– Traitement de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif. – Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés au trouble bipolaire de type I.
HALDOL et génériques (halopéridol) <i>Essential Pharma</i>	
CLOPIXOL (zuclopenthixol) <i>Lundbeck</i>	
ORAP (pimozide) <i>Eumedica Pharmaceuticals</i>	
SEMAP* (penfluridol) <i>Efsciens</i>	– États psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
ACEMAP* (penfluridol) <i>ACE Pharmaceuticals</i>	
	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les adultes.

Antipsychotiques de seconde génération par voie injectable

ABILIFY MAINTENA (ariprazole) <i>Otsuka Pharmaceutical</i>	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés sous aripirazole oral.
RISPERIDALCONSTA LP et génériques (rispéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.
OKEDI* (rispéridone) <i>Laboratorios Farmaceuticos</i>	Traitement de la schizophrénie chez les adultes pour lesquels la tolérance et l'efficacité ont été établies avec la rispéridone orale.
TREVICTA (palmitate de palipéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone.

XEPLION et génériques (palmitate de palipéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone.
BYANLI* et génériques (palmitate de palipéridone) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles ou trimestrielles de palmitate de palipéridone.
ZYPADHERA (olanzapine) <i>Cheplapharm</i>	Traitement de maintien chez les patients adultes schizophrènes suffisamment stabilisés par olanzapine orale lors de la phase initiale du traitement.

Antipsychotiques de première génération par voie injectable

HALDOL DECANOAS (décanoate d'halopéridol) <i>Essential Pharma</i>	Traitement d'entretien de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif chez les patients adultes actuellement stabilisés par l'halopéridol oral.
FLUANXOL LP (décanoate de flupentixol) <i>Lundbeck</i>	Traitement au long cours des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
PIPORTIL L4 (palmitate de pipotiazine) <i>Laboratoires Delbert</i>	
CLOPIXOL ACTION PROLONGEE (décanoate de zuclopenthixol) <i>Lundbeck</i>	
CLOPIXOL A ACTION SEMI-PROLONGEE (acétate de zuclopenthixol) <i>Lundbeck</i>	– Traitement initial des états psychotiques aigus. – Traitement initial des états psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).

Thymorégulateurs

TERALITHE (carbonate de lithium) <i>Laboratoires Delbert</i>	– Prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents. – Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.
---	---

Antiépileptiques

DEPAKOTE (divalproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.
DEPAMIDE (valpromide) <i>Sanofi-Aventis</i>	Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valpromide lors de l'épisode aigu.
LAMICTAL (lamotrigine) et génériques <i>GlaxoSmithKline</i>	Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.
TEGRETOL (carbamazépine) et génériques <i>Novartis Pharma</i> * : non commercialisé	– 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.

La Commission a octroyé à l'ensemble des spécialités mentionnées dans le tableau ci-dessus un SMR important, à l'exception des spécialités REAGILA (cariprazine) et ZYPADHERA (olanzapine) qui ont obtenu un SMR modéré, et la spécialité RXULTI (brexpiprazole) qui a obtenu un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale. L'ensemble des spécialités disposant d'un SMR suffisant sont à ce jour prises en charge par la solidarité nationale.

A noter que les spécialités XEROQUEL (quétiapine LP) ont obtenu un SMR insuffisant uniquement dans l'indication de prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine. Elles bénéficient d'un SMR suffisant dans les autres indications AMM.

D'autres spécialités à base de quétiapine LI, QUETIAPINE HEC PHARM, comprimé pelliculé, et QUELIVA 25 mg/mL, suspension orale, disposent d'une AMM dans les mêmes indications que la spécialité QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) mais ne sont pas encore évaluées ou sont en cours d'évaluation par la Commission. Ces deux spécialités sont considérées comme des comparateurs cliniques pertinents dans l'attente de leur évaluation par la Commission.

A noter que les spécialités à base de quétiapine LP dosées à 50 mg, 300 mg et 400 mg rencontrent des tensions d'approvisionnement en France. L'ANSM recommande la préparation et la dispensation, à titre exceptionnel et temporaire, de préparations magistrales de quétiapine à libération immédiate en gélule de 50 mg, 100 mg et 150 mg¹⁹.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les mesures non médicamenteuses (prise en charge psychologique, mesures d'accompagnement et de réinsertion socio-professionnelle) sont utilisées pour la prise en charge de la schizophrénie et des troubles bipolaires.

2.3 Couverture du besoin médical

2.3.1 Traitement de la schizophrénie

Malgré le grand nombre de spécialités disponibles dans le traitement de la schizophrénie chez l'adulte, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses efficaces et mieux tolérées permettant également d'améliorer la qualité de vie ainsi que l'acceptabilité et l'observance du traitement. Le besoin médical est donc partiellement couvert par les alternatives disponibles.

2.3.2 Traitement des troubles bipolaires

Il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives médicamenteuses efficaces et bien tolérées permettant également d'améliorer la qualité de vie ainsi que l'acceptabilité et l'observance du traitement. Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

¹⁹ ANSM. Fortes tensions d'approvisionnement en quétiapine (XEROQUEL LP et génériques) : nouvelles conduites à tenir. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/fortes-tensions-dapprovisionnement-en-quetiapine-xeroquel-lp-et-generiques-premieres-conduites-a-tenir> (consulté en ligne le 15/04/2026).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni une étude de phase I de bioéquivalence (étude RES-6041-C3, non publiée), randomisée, en ouvert, en *cross-over*, menée chez 43 adultes sains démontrant une bioéquivalence de la quétiapine LI à la dose de 25 mg entre la forme en suspension buvable (25 mg/mL x 1 mL) et la forme en comprimé pelliculé (25 mg), administrées en dose unique à jeun, avec des ratios (formes suspension buvable/comprimé pelliculé) $AUC_{0-t} = 101,7\%$ (IC90% [95,7 ; 108,1]) et $C_{max} = 111,1\%$ (IC90% [101,3 ; 121,9]), inclus dans le seuil d'acceptabilité de l'IC90% de 80,00 – 125,00%.

Le laboratoire a également fourni deux études de phase I de bioéquivalence (études RES-6041-C1 et RES-6041-C2, non publiées) entre les formes en suspension buvable et en comprimé pelliculé de quétiapine LI à la dose de 25 mg réalisées antérieurement à l'étude de phase I RES-6041-C3 décrite ci-dessus. Toutefois, ces deux études ne seront pas décrites dans le présent avis compte-tenu de leurs limites méthodologiques (bioéquivalence non démontrée).

3.2 Profil de tolérance

3.2.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) (version 0.2 du 10/09/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Symptômes extrapyramidaux – Somnolence – Prise de poids – Modifications lipidiques (augmentation du cholestérol, y compris du LDL ; augmentation des triglycérides ; diminution du HDL) – Hyperglycémie et diabète sucré – Facteurs de risque métaboliques – Suicide et risque suicidaire
Risques importants potentiels	– Événements indésirables cérébrovasculaires chez les patients non âgés – Événements indésirables cérébrovasculaires chez les patients âgés – Cardiopathie ischémique – Torsades de pointes – Risque d'utilisation hors AMM et d'erreurs de dosage – Abus et mésusage
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients recevant des médicaments cardiovasculaires concomitants – Utilisation chez les patients recevant de l'acide valproïque en concomitance – Utilisation chez les femmes enceintes ou allaitantes

Des mesures de minimisation de risque de routine ou additionnelles sont mises en place pour ces risques.

3.2.2 Données issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

– D'après le paragraphe « 4.4. Mises en garde et précaution d'emploi » du RCP :

« Population pédiatrique

L'utilisation de la quétiapine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, en raison du manque de données justifiant son utilisation dans cette tranche d'âge. Les essais cliniques portant sur la quétiapine ont révélé que, en plus du profil de sécurité connu identifié

chez les adultes (voir rubrique 4.8), certains effets indésirables s'étaient produits à une fréquence plus élevée chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes (appétit augmenté, augmentation de la prolactine sérique, vomissements, rhinite et syncope) ou pouvaient avoir des implications cliniques différentes pour les enfants et les adolescents (symptômes extrapyramidaux et irritabilité) et un effet indésirable qui n'avait pas été observé chez les adultes a été identifié (augmentation de la pression artérielle). Des modifications ont été observées lors de l'exploration de la fonction thyroïdienne chez les enfants et les adolescents.

En outre, les effets du traitement par quétiapine sur la sécurité à long terme en termes de croissance et de maturation n'ont pas été étudiés au-delà de 26 semaines. On ne connaît pas les implications à long terme du traitement pour le développement cognitif et comportemental.

Lors d'essais cliniques contrôlés contre placebo menés chez des enfants et des adolescents, la quétiapine a été associée à une incidence accrue de symptômes extrapyramidaux (SEP) par rapport au placebo chez les patients traités pour une schizophrénie, une dépression bipolaire et une manie bipolaire (voir rubrique 4.8 du RCP).

Suicide/pensées suicidaires ou aggravation clinique

La dépression est associée à un risque accru de pensées suicidaires, d'automutilation et de suicide (événements de type suicidaire). Ce risque persiste jusqu'à la survenue d'une rémission significative. L'amélioration pouvant ne pas se manifester pendant les quelques premières semaines ou plus du traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à l'obtention de cette amélioration. L'expérience clinique générale révèle que le risque de suicide peut augmenter au tout début du rétablissement.

De plus, les médecins doivent prendre en compte le risque potentiel d'événements de type suicidaire après l'arrêt brutal du traitement par quétiapine, en raison des facteurs de risque connus de la maladie traitée.

D'autres troubles psychiatriques pour lesquels la quétiapine est prescrite peuvent également être associés à un risque accru d'événements de type suicidaire. En outre, ces troubles peuvent être accompagnés d'épisodes dépressifs majeurs. Les mêmes précautions que celles prises lors du traitement de patients présentant des épisodes dépressifs majeurs doivent donc être observées lors du traitement de patients souffrant d'autres troubles psychiatriques.

Les patients présentant des antécédents d'événements de type suicidaire, ou ceux présentant un degré significatif de pensées suicidaires avant le début du traitement sont connus pour présenter un risque accru de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et devront donc faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement.

Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés contre placebo portant sur l'utilisation d'antidépresseurs chez des patients adultes souffrant de troubles psychiatriques a révélé un risque accru de comportement suicidaire avec les antidépresseurs par rapport au placebo chez les patients âgés de moins de 25 ans.

Une surveillance étroite des patients, et particulièrement des patients à risque élevé est nécessaire en cas de traitement médicamenteux, surtout au début du traitement et après un ajustement posologique. Les patients (et les personnes qui les soignent) doivent être informés de la nécessité de détecter la survenue d'une aggravation clinique, d'un comportement suicidaire, de pensées suicidaires et de tout changement inhabituel du comportement, et de consulter immédiatement un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Lors d'études à court terme contrôlées contre placebo chez des patients présentant des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, une augmentation du risque d'événements de type suicidaire a été observée chez des jeunes adultes (âgés de moins de 25 ans) traités par quétiapine

par rapport à ceux sous placebo (3,0 % versus 0 %, respectivement). Une étude rétrospective basée sur la population de l'utilisation de quétiapine pour le traitement des patients présentant un trouble dépressif majeur a révélé un risque accru d'automutilation et de suicide chez les patients âgés de 25 à 64 ans sans antécédents d'automutilation lors de l'utilisation de la quétiapine avec d'autres antidépresseurs.

Risque métabolique

Compte tenu du risque d'aggravation du profil métabolique, incluant des modifications au niveau du poids, de la glycémie (voir hyperglycémie) et des lipides, observé au cours des études cliniques, les paramètres métaboliques des patients devront être évalués lors de l'instauration du traitement et régulièrement contrôlés au cours du traitement. Une aggravation de ces paramètres doit être prise en charge de manière cliniquement appropriée (voir également rubrique 4.8 du RCP).

Symptômes extrapyramidaux

Lors d'essais cliniques contrôlés contre placebo chez des patients adultes, la quétiapine a été associée à une augmentation de la fréquence des symptômes extrapyramidaux (SEP) par rapport au placebo chez les patients traités pour des épisodes dépressifs majeurs dans le cadre d'un trouble bipolaire (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

L'utilisation de la quétiapine a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une agitation subjectivement désagréable ou pénible et un besoin de bouger souvent accompagné d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Ces symptômes surviennent principalement au cours des premières semaines du traitement. Une augmentation de la dose peut s'avérer préjudiciable chez les patients qui développent ces symptômes.

Dyskinésie tardive

En cas d'apparition de signes ou symptômes de dyskinésie tardive, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par quétiapine doit être envisagé(e). Les symptômes de dyskinésie tardive peuvent s'aggraver ou même survenir après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8 du RCP).

Somnolence et sensations vertigineuses

Le traitement par quétiapine a été associé à une somnolence et à des symptômes apparentés, tels qu'une sédation (voir rubrique 4.8 du RCP). Lors d'essais cliniques relatifs au traitement de patients présentant une dépression bipolaire, l'apparition des symptômes était généralement observée dans les 3 premiers jours du traitement et était principalement d'intensité faible à modérée. Les patients qui présentent une somnolence d'intensité sévère peuvent nécessiter un suivi rapproché pendant au moins 2 semaines à partir du début de la somnolence ou jusqu'à amélioration des symptômes ; l'arrêt du traitement pourra être envisagé.

Hypotension orthostatique

Le traitement par quétiapine a été associé à une hypotension orthostatique et à des sensations vertigineuses associées (voir rubrique 4.8 du RCP) qui, comme la somnolence, apparaissent habituellement au cours de la période d'adaptation posologique initiale. Cela peut augmenter la survenue de blessures accidentelles (chute), en particulier dans la population âgée. Par conséquent, il convient donc de conseiller aux patients de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets potentiels du médicament.

La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue, une maladie cérébrovasculaire ou tout autre facteur prédisposant à l'hypotension.

Une réduction de la dose ou une augmentation plus progressive doit être envisagée en cas d'hypotension orthostatique, en particulier chez les patients présentant une affection cardiovasculaire sous-jacente.

Syndrome d'apnée du sommeil

Un syndrome d'apnée du sommeil a été rapporté chez des patients utilisant de la quétiapine. Chez les patients recevant de façon concomitante des dépresseurs du système nerveux central et présentant des antécédents ou étant à risque de survenue d'apnée du sommeil, tels que les personnes en surpoids/obèses ou les hommes, la quétiapine doit être utilisée avec prudence.

Convulsions

Lors d'essais cliniques contrôlés, aucune différence n'a été observée au niveau de l'incidence des convulsions chez les patients traités par quétiapine ou sous placebo. Aucune donnée n'est disponible à propos de l'incidence des convulsions chez les patients présentant des antécédents de troubles épileptiques. Comme avec les autres antipsychotiques, la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant des antécédents de convulsions (voir rubrique 4.8 du RCP).

Syndrome malin des neuroleptiques

Le syndrome malin des neuroleptiques a été associé au traitement antipsychotique, y compris à la quétiapine (voir rubrique 4.8 du RCP). Les manifestations cliniques comprennent une hyperthermie, une altération de la conscience, une rigidité musculaire, une instabilité autonome et une augmentation de la créatine phosphokinase. Dans ce cas, le traitement par quétiapine doit être interrompu et un traitement médical approprié instauré.

Syndrome sérotoninergique

L'administration concomitante de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) et d'autres agents sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs de la MAO, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou les antidépresseurs tricycliques, peut entraîner un syndrome sérotoninergique, une affection pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 4.5 du RCP).

Si un traitement concomitant avec d'autres agents sérotoninergiques est cliniquement justifié, il est conseillé de surveiller attentivement le patient, en particulier lors de l'instauration du traitement et des augmentations de la dose. Les symptômes du syndrome sérotoninergique peuvent inclure des modifications de l'état mental, une instabilité autonome, des anomalies neuromusculaires et/ou des symptômes gastro-intestinaux.

En cas de suspicion de syndrome sérotoninergique, une réduction de la dose ou une interruption du traitement doit être envisagée en fonction de la sévérité des symptômes.

Neutropénie sévère et agranulocytose

Au cours d'essais cliniques portant sur la quétiapine, des cas de neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$) ont été rapportés. Dans la plupart des cas, la neutropénie sévère est survenue dans les deux mois suivant l'instauration du traitement par quétiapine. Il n'existait pas de lien évident avec la dose. Des cas d'issue fatale ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation. Les possibles facteurs de risque de neutropénie comprennent la préexistence d'un nombre peu élevé de globules blancs (GB) et des antécédents de neutropénie induite par des médicaments. Cependant, certains cas ont été rapportés chez des patients ne présentant aucun facteur de risque préexistant. Le traitement par quétiapine doit être interrompu chez les patients dont le nombre de neutrophiles est $< 1,0 \times 10^9/L$. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout signe ou symptôme d'infection et le nombre de neutrophiles doit être contrôlé (jusqu'à ce que le nombre dépasse $1,5 \times 10^9/L$) (voir rubrique 5.1 du RCP).

La neutropénie doit être envisagée chez les patients présentant une infection ou de la fièvre, en particulier en l'absence de facteur(s) prédisposant(s) connu(s), et doit être prise en charge de manière cliniquement appropriée.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler immédiatement l'apparition de signes/symptômes compatibles avec une agranulocytose ou une infection (par exemple, fièvre, faiblesse, léthargie, ou maux de gorge) à tout moment au cours du traitement par quétiapine. Une numération leucocytaire et une numération absolue des neutrophiles (NAN) devront être réalisées chez ces patients, en particulier en l'absence de facteurs prédisposants.

Effets anticholinergiques (muscariniques)

La norquétiapine, un métabolite actif de la quétiapine, a une affinité modérée à forte pour plusieurs sous-types de récepteurs muscariniques. Ceci contribue à la survenue d'effets indésirables reflétant les effets anticholinergiques lorsque la quétiapine est utilisée aux doses recommandées, lorsque la quétiapine est utilisée de façon concomitante avec d'autres médicaments ayant des effets anticholinergiques ou en cas de surdosage. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients recevant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (muscariniques). La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un diagnostic actuel ou des antécédents de rétention urinaire, d'hypertrophie de la prostate cliniquement significative, d'occlusion intestinale ou des troubles associés, d'augmentation de la pression intraoculaire ou de glaucome à angle fermé (voir rubriques 4.5, 4.8, 4.9 et 5.1 du RCP).

[...]

Poids

Une prise de poids a été rapportée chez des patients traités par quétiapine. Celle-ci doit être contrôlée et prise en charge sur le plan clinique de manière appropriée conformément aux recommandations sur l'utilisation des antipsychotiques (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

Hyperglycémie

Une hyperglycémie et/ou l'apparition ou l'exacerbation d'un diabète parfois associée à une acidocétose ou un coma ont été rapportées dans de rares cas, dont certains d'issue fatale (voir rubrique 4.8). Dans certains cas, une augmentation antérieure du poids corporel a été rapportée, ce qui peut constituer un facteur prédisposant. Une surveillance clinique appropriée est préconisée conformément aux recommandations sur l'utilisation des antipsychotiques. Chez les patients traités par un antipsychotique, y compris la quétiapine, une recherche régulière de signes et symptômes d'hyperglycémie (tels que polydipsie, polyurie, polyphagie et faiblesse) doit être effectuée et les patients présentant un diabète sucré ou des facteurs de risque de diabète sucré doivent faire l'objet d'une surveillance régulière afin de détecter toute détérioration du contrôle de la glycémie. Le poids doit être contrôlé régulièrement.

Lipides

Des augmentations des triglycérides, du cholestérol-LDL et du cholestérol total, et des diminutions du cholestérol-HDL ont été observées au cours des essais cliniques portant sur la quétiapine (voir rubrique 4.8 du RCP). Les changements lipidiques doivent être pris en charge de manière cliniquement appropriée.

Allongement de l'intervalle QT

Lors des essais cliniques et en cas d'utilisation conforme au RCP, la quétiapine n'était pas associée à un allongement persistant de l'intervalle QT en valeur absolue. Après commercialisation, un allongement de l'intervalle QT a été rapporté avec la quétiapine administrée aux doses thérapeutiques (voir rubrique 4.8 du RCP) et en cas de surdosage (voir rubrique 4.9 du RCP).

Comme c'est le cas pour d'autres antipsychotiques, la prudence est de mise lorsque la quétiapine est prescrite à des patients présentant une maladie cardiovasculaire ou des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT. La prudence est également de rigueur lorsque la quétiapine est prescrite soit avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, soit avec des neuroleptiques, en particulier chez les personnes âgées, chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital,

une insuffisance cardiaque congestive, une hypertrophie cardiaque, une hypokaliémie ou une hypomagnésémie (voir rubrique 4.5 du RCP).

Cardiomyopathie et myocardite

Des cas de cardiomyopathie et de myocardite ont été rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché, mais la relation de cause à effet avec la quétiapine n'a pas été établie. Chez les patients pour lesquels une cardiomyopathie ou une myocardite est suspectée, le traitement par quétiapine doit être réévalué.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères (EICS), y compris un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET), une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), un érythème polymorphe (EP) et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), qui peuvent engager le pronostic vital ou être d'issue fatale, ont été rapportés dans de très rares cas lors du traitement par quétiapine.

Les EICS se présentent généralement avec un ou plusieurs des symptômes suivants : rash cutané étendu pouvant être prurigineux ou associé à des pustules, dermatite exfoliative, fièvre, lymphadénopathie et éventuellement éosinophilie ou neutrophilie. La plupart de ces effets sont survenus dans les 4 semaines suivant l'instauration du traitement par quétiapine, certains effets du syndrome DRESS sont survenus dans les 6 semaines suivant l'instauration du traitement par quétiapine. En cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs de ces effets cutanés sévères, le traitement par quétiapine doit être interrompu immédiatement et un autre traitement doit être envisagé.

Sevrage

Des symptômes de sevrage aigus tels qu'insomnie, nausées, céphalées, diarrhée, vomissements, sensations vertigineuses et irritabilité ont été décrits après l'interruption brutale du traitement par quétiapine. Il est conseillé de procéder à un sevrage progressif sur une période d'au moins une à deux semaines (voir rubrique 4.8 du RCP).

Patients âgés atteints de psychose liée à une démence

La quétiapine n'est pas autorisée dans le traitement des patients atteints de psychose liée à une démence.

Lors d'essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo sur des populations atteintes de démence, le risque d'effets indésirables cérébrovasculaires était presque multiplié par 3 avec certains antipsychotiques atypiques. Le mécanisme responsable de ce risque accru n'est pas connu. Un risque accru ne peut être exclu avec d'autres antipsychotiques ou dans d'autres populations de patients. La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

Une méta-analyse portant sur les antipsychotiques atypiques a révélé que les patients âgés atteints de psychose liée à une démence présentaient un risque accru de décès par rapport au placebo. Au cours de deux études de 10 semaines sur la quétiapine, contrôlées contre placebo, menées auprès de la même population de patients (n = 710, âge moyen : 83 ans, intervalle : 56-99 ans), l'incidence de la mortalité chez les patients traités par quétiapine a été de 5,5 % contre 3,2 % dans le groupe placebo. Les patients inclus dans ces essais sont décédés pour des raisons diverses qui étaient prévisibles dans cette population.

Patients âgés atteints de la maladie de Parkinson (MP)/parkinsonisme

Une étude rétrospective basée sur la population et portant sur l'utilisation de la quétiapine dans le traitement des patients présentant un TDM a révélé un risque accru de décès chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cette association n'était pas présente lorsque les patients atteints de la maladie de

Parkinson étaient retirés de l'analyse. La prudence est de mise lorsque la quétiapine est prescrite à des patients âgés atteints de la MP.

Dysphagie

Une dysphagie a été rapportée avec la quétiapine (voir rubrique 4.8 du RCP). La quétiapine doit être utilisée avec prudence chez des patients présentant un risque de pneumonie d'inhalation.

Constipation et occlusion intestinale

La constipation constitue un facteur de risque d'occlusion intestinale. Des cas de constipation et d'occlusion intestinale ont été rapportés avec la quétiapine (voir rubrique 4.8 du RCP).

Parmi eux, des cas d'issue fatale ont été rapportés chez les patients présentant un risque d'occlusion intestinale, y compris ceux recevant, de façon concomitante, plusieurs médicaments diminuant la motilité intestinale et/ou ceux ne rapportant pas de symptômes de constipation. Les patients présentant une occlusion intestinale/un iléus doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une prise en charge en urgence.

Thromboembolie veineuse (TEV)

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été rapportés avec des antipsychotiques. Etant donné que les patients traités par antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque de survenue de TEV doivent être identifiés avant et au cours du traitement par quétiapine, et des mesures préventives doivent être prises.

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés dans les essais cliniques et après la mise sur le marché. Parmi les cas rapportés après la mise sur le marché, bien que des facteurs confondants n'aient pas été retrouvés dans tous les cas, plusieurs patients présentaient des facteurs connus de prédisposition à des pancréatites tels qu'un taux de triglycérides élevé (voir rubrique 4.4 du RCP), des calculs biliaires et une consommation d'alcool.

[...]

Mésusage et abus

Des cas de mésusage et d'abus ont été rapportés. La prudence peut être de mise lorsque la quétiapine est prescrite à des patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. »

– D'après le paragraphe « 4.8. Effets indésirables » du RCP :

« Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés avec la quétiapine (> 10 %) sont les suivants : somnolence, sensations vertigineuses, céphalées, bouche sèche, symptômes de sevrage (à l'arrêt du traitement), augmentation des concentrations sériques de triglycérides, augmentation du cholestérol total (principalement du cholestérol LDL), diminution du cholestérol HDL, prise de poids, diminution du taux d'hémoglobine et symptômes extrapyramidaux. »

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

4.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) est une option thérapeutique dans :

- 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.

La forme à libération immédiate en suspension orale présente un intérêt en cas d'instauration de traitement ou d'adaptation posologique. Elle est adaptée aux patients ayant une altération du jugement, un syndrome catatonique, des troubles de la déglutition ou de la vigilance, des difficultés d'adhésion ou de prise du traitement, ainsi qu'en cas de simulation d'observance, notamment dans les situations d'épisodes aigus caractérisés ou de leurs prodromes dans les troubles schizophréniques et bipolaires.

La Commission préconise que la quétiapine soit utilisée avec précaution chez les patients âgés, en particulier lors de l'instauration du traitement, en réduisant la vitesse d'ajustement de dose et en prescrivant une dose thérapeutique quotidienne plus faible que celle utilisée chez des patients plus jeunes. D'après le RCP, la sécurité et l'efficacité de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'ont pas été évaluées chez les patients âgés de plus de 65 ans ayant des épisodes dépressifs dans le cadre de troubles bipolaires. A noter que la quétiapine n'est pas approuvée dans le traitement des patients âgés atteints de psychose liée à une démence.

Aussi, la Commission souligne l'importance de maintenir une vigilance particulière sur :

- le risque d'erreur médicamenteuse lié à la forme buvable avec une expression de la dose en mg/mL (seringue et gobelet doseur gradués en mL), et au passage de la forme LP à la forme LI,
- les modalités de prescription, de dispensation et d'administration concernant la mesure des doses de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) sous forme de suspension buvable. La Commission souligne l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des patients et des aidants,
- les situations de mésusage, de surdosage volontaire ou d'usage détourné, notamment chez des patients ayant des comorbidités psychiatriques ou addictologiques.

QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine.

A noter que, contrairement aux spécialités à base de quétiapine LP, QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) ne dispose pas d'une indication AMM dans 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.

4.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

4.2.1 Traitement de la schizophrénie

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 4.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2 disposant d'une indication dans le traitement de la schizophrénie.

4.2.2 Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 4.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2 disposant d'une indication dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.

4.2.3 Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 4.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2 disposant d'une indication dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.

4.2.4 Prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine

Sans objet.

4.3 Service Médical Rendu

4.3.1 Traitement de la schizophrénie

- ➔ La schizophrénie est une maladie sévère compte tenu du handicap qu'elle entraîne, de l'âge de début (fin de l'adolescence, adulte jeune) et de son retentissement personnel, social, familial ou professionnel. Son évolution est le plus souvent chronique, du fait de symptômes résiduels ou de rechutes, fréquentes dans la maladie. Elle est souvent associée à de nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Il s'agit d'une option thérapeutique dans le traitement de la schizophrénie.

→ Intérêt de santé publique

QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la schizophrénie.

4.3.2 Troubles bipolaires

- Les troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Les troubles bipolaires de type I sont essentiellement caractérisés par la survenue d'un ou plusieurs épisodes maniaques ou mixtes. Les troubles bipolaires de type II sont caractérisés par la survenue d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode hypomaniaque. Les troubles bipolaires entraînent pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, et nécessitent 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.

4.3.2.1 Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'une option thérapeutique dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.

→ Intérêt de santé publique

QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.

4.3.2.2 Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'une option thérapeutique dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.

→ Intérêt de santé publique

QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires.

4.3.2.3 Prévention des récurrences chez les patients ayant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif

- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables reste à déterminer, faute de données.

- QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la prévention des récurrences des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine.

→ **Intérêt de santé publique**

QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de la prévention des récurrences chez les patients ayant un trouble bipolaire et ayant répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 25 mg/mL, suspension buvable, est :

- important uniquement dans le traitement de la schizophrénie et dans le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires,
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 25 mg/mL, suspension buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le périmètre retenu et aux posologies de l'AMM,
- défavorable à l'inscription de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 25 mg/mL, suspension buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques couvertes par l'indication AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65%**

4.4 Amélioration du Service Médical Rendu

4.4.1 Traitement de la schizophrénie

La Commission considère que QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 25 mg/mL, suspension buvable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de quétiapine disponibles.

4.4.2 Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

La Commission considère que QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 25 mg/mL, suspension buvable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de quétiapine disponibles.

4.4.3 Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

La Commission considère que QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) 25 mg/mL, suspension buvable, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de quétiapine disponibles.

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

Sans objet.

4.5 Population cible

4.5.1 Traitement de la schizophrénie

La population cible de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) correspond aux patients adultes atteints de schizophrénie.

Selon les données du régime général de l'Assurance Maladie au 31/12/2024²⁰, la prévalence des Affections de Longue Durée (ALD) pour schizophrénie ou autre trouble psychotique (code CIM-10 : F20 à F29) est de 533 pour 100 000 affiliés.

Extrapolé à partir des données démographiques INSEE de la population française adulte au 1er janvier 2026²¹, le nombre de patients pris en charge en ALD pour une schizophrénie est estimé à environ 285 443.

La population cible est estimée à environ 285 443 patients.

4.5.2 Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires

La population cible de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) correspond aux patients adultes atteints d'épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.

²⁰ Assurance Maladie. Effectif, prévalences et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2024.

²¹ INSEE. Population par sexe et groupe d'âges. Données annuelles 2026.

Selon les données du régime général de l'Assurance Maladie au 31/12/2024²², la prévalence des ALD pour troubles bipolaires (code CIM-10 : F31) est de 344 pour 100 000 affiliés.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence ou l'incidence des patients en phase maniaque modérée à sévère dans les troubles bipolaires n'a été retrouvée.

La prévalence des patients peut être approchée à l'aide des données issues d'une étude observationnelle prospective²³ ayant évalué la répartition du temps passé dans les différents états thymiques chez des patients atteints de troubles bipolaires pendant 1 an. Selon cette étude, les patients passeraient en moyenne environ 1% du temps en phase maniaque sur une année.

Après extrapolation à partir des données ALD pour troubles bipolaires et des données démographiques INSEE de la population française adulte au 1er janvier 2026²⁴, et malgré les limites de cette étude observationnelle, environ 1 843 patients serait en phase maniaque sur une année.

La population cible est estimée à environ 1 843 patients.

4.5.3 Traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires

La population cible de QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) correspond aux patients adultes atteints d'épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires.

Selon les données du régime général de l'Assurance Maladie au 31/12/2024²⁵, la prévalence des ALD pour troubles bipolaires (code CIM-10 : F31) est de 344 pour 100 000 affiliés.

Aucune étude épidémiologique française récente permettant d'estimer la prévalence ou l'incidence des patients en phase dépressive majeure dans les troubles bipolaires n'a été retrouvée.

La prévalence des patients peut être approchée à l'aide des données issues d'une étude observationnelle prospective²⁶ ayant évalué la répartition du temps passé dans les différents états thymiques chez des patients atteints de troubles bipolaires pendant 1 an. Selon cette étude, les patients passeraient en moyenne sur une année environ 37% du temps en phase dépressive.

Après extrapolation à partir des données ALD pour troubles bipolaires et des données démographiques INSEE de la population française adulte au 1er janvier 2026²⁷, et malgré les limites de cette étude observationnelle, l'équivalent d'environ 68 164 patients sur une année serait en phase dépressive.

La population cible est estimée à environ 68 164 patients.

²² Assurance Maladie. Effectif, prévalences et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2024.

²³ Kupka R.W., Altshuler L.L., Nolen W.A., et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(5):531–5.

²⁴ INSEE. Population par sexe et groupe d'âges. Données annuelles 2026.

²⁵ Assurance Maladie. Effectif, prévalences et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD en 2024.

²⁶ Kupka R.W., Altshuler L.L., Nolen W.A., et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disord.* 2007;9(5):531–5.

²⁷ INSEE. Population par sexe et groupe d'âges. Données annuelles 2026.

4.5.4 Prévention des récurrences chez les patients ayant un trouble bipolaire et ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif

Sans objet.

4.6 Demande de données

Sans objet.

4.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

QUETIAPINE ITALFARMACO (quétiapine LI) est disponible sous forme de suspension buvable en boîte de 1 ou 2 flacons de 50 mL.

D'après le RCP, la posologie usuelle efficace varie de 150 à 800 mg par jour selon l'indication. Pour une période de traitement d'un mois, le nombre de boîtes nécessaires varie entre 4 et 18 pour le conditionnement en boîte de 1 flacon ou entre 2 et 9 pour le conditionnement en boîte de 2 flacons.

La Commission recommande la mise à disposition de conditionnements supplémentaires en flacon plus volumineux.