

**REEVALUATION D'AGREAL, gélules (véralipride)**  
**DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE EUROPEENNE D'ARBITRAGE**  
**Juillet 2007**

## 1. INTRODUCTION

Le 19 juillet 2007, le Comité Européen des Spécialités Pharmaceutiques (CHMP) a proposé un retrait de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'AGREAL, gélules (véralipride) dans le cadre d'une procédure d'arbitrage au niveau européen sur la base de l'Article 31 de la Directive Européenne 2001/83/EC.

Le principe actif de cette spécialité est le véralipride, neuroleptique de la famille des benzamides. AGREAL a obtenu une AMM en France le 3 décembre 1979 dans l'indication "*traitement des bouffées vasomotrices invalidantes associées aux manifestations psycho-fonctionnelles de la ménopause confirmée*".

La posologie est de 100 mg, soit une gélule par jour, par cure de 20 jours par mois. La durée de traitement a été limitée à trois mois (AMM actualisée en 2006).

### Contexte de la procédure réglementaire

Le véralipride était commercialisé dans 6 Etats européens : la Belgique, l'Espagne, la France, l'Italie, le Luxembourg, et le Portugal, où les AMM étaient nationales. Certains Etats ont réévalué la balance bénéfique/risque en 2005.

#### **- Réévaluations nationales de la balance bénéfique/risque effectuées en 2005 :**

##### **En France :**

*Une enquête officielle de pharmacovigilance sur les effets neurologiques et psychiatriques rapportés avec le véralipride a été mise en place le 16 février 2005 en raison d'une augmentation du taux de notification d'effets extrapyramidaux rapportés dans la base nationale de pharmacovigilance. Les résultats de cette enquête ont été présentés à la Commission Nationale de Pharmacovigilance le 31 mai 2005 (voir annexe).*

*Les effets indésirables neurologiques d'AGREAL, effets pharmacologiques attendus des neuroleptiques, sont des manifestations extrapyramidales dont des dyskinésies tardives. La gravité de ces dernières réside dans la persistance possible de séquelles. Dans l'enquête présentée, les dyskinésies tardives sont survenues principalement chez des patientes traitées en continu et au long cours, d'où l'importance d'une limitation de la durée de traitement à 3 mois maximum avec des cures de 20 jours par mois.*

*Concernant les effets indésirables psychiatriques (principalement dépression et anxiété), on peut distinguer ceux survenant en cours de traitement, qui ne constituent pas, de par leur nombre ou leur nature, un problème majeur, et ceux plus nombreux, survenant lors des intervalles libres entre deux cures ou à l'arrêt du traitement. Ces derniers sont probablement liés au traitement, mais les effets psychiatriques constatés dans cette enquête ne présentaient pas le même caractère de gravité que les dyskinésies tardives.*

*Il est à noter que le taux de notification d'effets indésirables neurologiques et psychiatriques était faible et stable dans le temps.*

La Commission d'AMM, saisie par la Commission Nationale de Pharmacovigilance, a revu la balance bénéfique/risque du véralipride en juillet 2005. Elle a conclu que la balance bénéfique/risque était favorable chez les patientes répondant au traitement, mais nécessitait de renforcer l'information du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sur les modalités et les risques du traitement et de limiter le traitement à une durée totale de trois mois. Il a notamment été ajouté un encadré mentionnant qu'il s'agit d'un neuroleptique qui peut entraîner des dyskinésies et des syndromes parkinsoniens, ainsi que la possibilité de survenue de troubles de l'humeur et d'anxiété, notamment entre deux cures ou à l'arrêt du traitement.

## **Dans les autres Etats européens :**

En 2005, l'Italie et le Portugal ont conclu, comme la France, que la balance bénéfique/risque restait favorable. Ces pays ont renforcé les informations sur les effets indésirables de ce médicament et ont également limité la durée totale de traitement à trois mois.

L'Espagne a également réévalué la balance bénéfique/risque du véralipride, principalement du fait d'événements indésirables psychiatriques et de syndromes de sevrage (essentiellement dépression et anxiété), et a décidé de retirer l'AMM du produit le 27 juin 2005.

### **- Procédure d'arbitrage au niveau européen déclenchée en septembre 2006 :**

*Devant les différences de conclusions entre les différents Etats européens, un arbitrage sur la balance bénéfique/risque du véralipride dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause a été déclenché par le CHMP saisi par la Commission Européenne le 7 septembre 2006. La France et la Hollande ont été désignées rapporteurs pour la procédure d'arbitrage.*

*Les données d'efficacité du dossier clinique déposé par le titulaire de l'AMM dans le cadre de la procédure d'arbitrage étaient similaires à celles déposées lors de la réévaluation nationale. Les données de sécurité d'emploi ont été complétées par les données internationales de pharmacovigilance notifiées depuis 2005.*

## **2. DONNEES PHARMACODYNAMIQUES**

Le véralipride est un neuroleptique qui présente expérimentalement une activité antagoniste de la dopamine. Il stimule la sécrétion de prolactine. Le véralipride est dénué de toute activité hormonale ou stéroïdienne.

## **3. DONNEES CLINIQUES**

### **3.1. SCHEMA THERAPEUTIQUE**

Une étude a comparé en double insu, l'efficacité et la tolérance d'une administration continue et d'une administration discontinuée (20 jours par mois) de véralipride administré à la posologie de 100 mg/j pendant 3 mois chez 39 patientes ménopausées et présentant des bouffées de chaleur. L'efficacité sur la fréquence et l'intensité des bouffées de chaleur n'était pas significativement différente entre les 2 groupes de traitement. La tolérance clinique était comparable dans les 2 groupes. Par contre, la tolérance biologique a été meilleure sous traitement discontinu, avec une moindre augmentation de la prolactinémie que sous traitement continu.

Le profil de sécurité d'emploi du schéma d'administration discontinu semble plus favorable que celui du schéma continu, tout en préservant l'efficacité du traitement.

### **3.2. EFFICACITE CLINIQUE**

Le véralipride a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1979. Par conséquent, les études d'efficacité sont généralement anciennes (réalisées entre 1975 et 1994), et présentent une méthodologie correspondant aux standards alors en vigueur. La plupart de ces études ont inclus un petit nombre de patientes, et étaient de courte durée, en général inférieure ou égale à 3 mois.

Le dossier clinique contenait 19 études d'efficacité, dont 11 études comparatives *versus* placebo (10 en double-insu et une en simple-insu) et 2 études comparatives *versus* estrogènes conjugués équiniques.

Dix études comparatives *versus* placebo en double-insu ont évalué l'efficacité de l'administration de cures de 20 jours de véralipride. Au total, 543 femmes ont été incluses dans ces études, dont 327 ont reçu du véralipride.

Les principales caractéristiques de ces études sont les suivantes :

- Le nombre de femmes analysées était compris entre 32 et 144 selon les études (dont 13 à 77 dans le groupe véralipride) ;
- La durée de traitement était comprise entre 1 et 4 cures consécutives de 20 jours par mois ;
- L'ancienneté de la ménopause ainsi que la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur à l'inclusion n'étaient pas toujours spécifiées ;
- Dans la plupart des études le critère d'efficacité était un score incluant la fréquence et la sévérité des bouffées de chaleur. Seulement 2 études ont étudié l'effet du véralipride spécifiquement sur la fréquence des bouffées de chaleur, et une étude spécifiquement sur la sévérité des bouffées de chaleur.

*L'ensemble des études a montré une efficacité du véralipride supérieure à celle du placebo sur les bouffées de chaleur de la ménopause. La diminution du nombre de bouffées de chaleur était d'environ 60 % sous véralipride et de 35 % sous placebo. L'efficacité du véralipride était maintenue sur la durée totale de traitement, soit au moins 3 mois.*

*Peu de patientes ont été exposées au véralipride plus de 3 mois, la plupart dans des études non comparatives.*

*Les estrogènes sont le traitement de référence des symptômes vasomoteurs de la ménopause. Deux études de petite taille ont comparé le véralipride aux estrogènes conjugués équins. La méthodologie et le petit nombre de femmes incluses dans ces études ne permettent pas de quantifier la différence d'efficacité entre les deux traitements.*

*En conclusion, sur la base des données soumises, l'efficacité à court terme du véralipride sur les bouffées de chaleur de la ménopause, selon le schéma posologique recommandé (cures de 20 jours par mois), est démontrée. Cette efficacité est cependant modérée.*

### **3.3. PROFIL DE SECURITE D'EMPLOI**

Le suivi international de pharmacovigilance, depuis la 1<sup>ère</sup> commercialisation du véralipride, couvre 27 années, soit 1,8 millions années-traitement, dont environ 75 % en France et 9 % en Espagne.

Au total, 588 notifications ont été enregistrées dans la base de Pharmacovigilance internationale du titulaire de l'AMM jusqu'au 31 Août 2006. La plupart des cas comportaient des événements indésirables psychiatriques (61 % des cas) ou neurologiques (52 % des cas) (une notification pouvant rapporter plusieurs événements indésirables). Parmi ces notifications, 54 % ont été rapportées en Espagne (dont 96 % à la suite de la communication relative au retrait de l'AMM espagnole).

#### **Effets indésirables neurologiques**

Les principaux troubles neurologiques sont des symptômes extrapyramidaux, rarement des dyskinésies tardives. Ces événements indésirables sont liés au profil pharmacologique antagoniste dopaminergique du véralipride. Ils ont été principalement notifiés en Espagne (54 %, dont 99 % après le retrait d'AMM) et en France (40 %).

Les dyskinésies tardives (16 % des cas) sont des événements indésirables potentiellement graves étant donné le risque d'irréversibilité (49 % des cas). La durée de traitement était supérieure à 3 mois dans 86 % des cas. Dans 31 % des cas, un traitement concomitant ou des antécédents pouvant contribuer à la survenue de la dyskinésie tardive ont été identifiés. L'analyse des cas français met en évidence un délai de survenu généralement long (de 1 an à plus de 10 ans).

#### **Effets indésirables psychiatriques**

Les principaux troubles psychiatriques rapportés sont une dépression et une anxiété, dont 37 % survenus après arrêt du traitement ou entre 2 cures. Parmi ces cas, 13 % ont été rapportés en France, et 81 % en Espagne (dont 97 % après le retrait de l'AMM).

Parmi les cas français :

- 61 % sont survenus à l'arrêt du traitement ou entre 2 cures, aucun de ces cas n'a été codé grave et l'imputabilité a été jugée vraisemblable dans 12 % d'entre eux ;
- 33 % sont survenus en cours de traitement, dont un cas de dépression codé grave, l'imputabilité n'a été jugée vraisemblable que dans un cas.

Dans un certain nombre de cas, ces troubles ont persisté après l'arrêt du traitement par véralipride et malgré la mise en place de traitements adéquats, pouvant suggérer un trouble sous-jacent préexistant plutôt qu'un effet indésirable lié au traitement par véralipride.

Bien qu'un effet de classe de type syndrome de sevrage aux antagonistes dopaminergiques ne puisse être exclu, certains éléments ne sont pas en faveur de cette éventualité. D'une part, comparativement aux autres antagonistes dopaminergiques, la nature des événements indésirables survenus après arrêt du traitement par véralipride est différente. D'autre part, le retentissement des symptômes vasomoteurs et la période de transition de la pré-ménopause à la post-ménopause sont des facteurs prédisposant à la survenue de troubles de l'humeur, indépendamment de tout effet pharmacologique.

**En conclusion**, sur une période de plus de 20 ans de suivi après commercialisation, le taux d'événements indésirables neurologiques et psychiatriques rapportés est faible (en France, respectivement 0,25 et 0,096 cas par million de jours de traitement).

La limitation de la durée de traitement à 3 cures avait pour objectif d'améliorer le profil de sécurité d'emploi du véralipride. En effet, 78 % des cas incluant un trouble psychiatrique, 68 % des cas incluant des troubles extrapyramidaux, et 86 % des cas incluant une dyskinésie tardive sont survenus au-delà de 3 mois de traitement.

#### **4. BALANCE BENEFICE/RISQUE**

Les études cliniques montrent, malgré des limites méthodologiques, que le véralipride a une efficacité modérée sur les bouffées de chaleur de la ménopause. Cette efficacité apparaît inférieure aux estrogènes mais supérieure à celle du placebo, et se maintient pendant au moins 3 cures.

Le profil de sécurité d'emploi du véralipride est celui d'un neuroleptique. Les effets indésirables neurologiques sont des effets pharmacologiques connus des neuroleptiques, qui peuvent entraîner notamment des dyskinésies tardives qui peuvent s'avérer irréversibles. La morbidité associée aux effets indésirables psychiatriques, tels qu'insomnie, dépression et anxiété, en cours de traitement, entre deux cures ou à l'arrêt du traitement, est faible. Le taux de notification et la nature des effets indésirables rapportés sont stables, hormis l'augmentation observée en Espagne en 2005 et 2006 à la suite du retrait de l'AMM espagnole.

Le CHMP a considéré que l'efficacité modérée du véralipride ne compensait pas le risque d'évènements indésirables neurologiques et psychiatriques, particulièrement de dyskinésies tardives non prévisibles et qui peuvent s'avérer irréversibles, auquel s'ajoute le risque d'hyperprolactinémie.

La proposition de la firme de limiter la durée totale de traitement à 3 mois n'a pas été retenue par le CHMP : d'une part parce qu'elle ne permettrait pas de prévenir complètement les évènements indésirables, qui peuvent survenir avant 3 mois, et d'autre part parce qu'elle ne permettrait pas de traiter les bouffées de chaleur de durée prolongée.

#### **5. CONCLUSION**

Selon les conclusions de l'Arbitrage européen, il est proposé le 19 juillet 2007 que l'AMM du véralipride soit retirée. En effet, le CHMP a estimé que la balance bénéfice/risque du véralipride était insuffisante pour justifier le maintien de l'AMM. Ce retrait doit être entériné par la Commission Européenne au mois de septembre 2007.

## ANNEXE

### ENQUETE OFFICIELLE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES ET PSYCHIATRIQUES OBSERVES AVEC AGREAL (VERALIPRIDE) EN FRANCE

Les résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance ont été présentés à la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 31 mai 2005. Le véralipride est commercialisé depuis 1980. L'étude couvre la période de 1985 à mars 2005. Les cas analysés sont issus de la base de données française de pharmacovigilance et des notifications au fabricant.

Le nombre de femmes traitées en France est estimé entre 122 463 et 489 852, sur l'hypothèse d'un respect du schéma thérapeutique (et selon différentes hypothèses de durée de traitement au cours d'une année (3, 6 et 12 mois).

#### - Effets neurologiques extrapyramidaux :

Au total, 119 notifications ont été retenues. Les observations sont caractérisées comme graves dans 29 cas, non graves dans 35 cas. Cette notion n'a pas pu être précisée dans 55 cas. Certains patients associent plusieurs types de manifestations extrapyramidales.

Les tableaux cliniques neurologiques étaient :

- 45 syndromes parkinsoniens (parkinsonisme) : le délai de survenue varie entre 2 jours (aggravation de la maladie de Parkinson antérieure ?) et 20 ans. L'apparition est progressive et insidieuse. Dans 8 cas, le schéma posologique était celui recommandé dans le RCP (dose quotidienne, cure de 20 jours/mois, traitement de courte durée) mais dans deux cas la durée a été prolongée. Dans les autres cas, le schéma d'administration était en continu, sans fenêtre thérapeutique, sur une durée moyenne de 3,5 ans  $\pm$  5,4 (maximum 20 ans). L'évolution est favorable dans 23 cas, inconnue ou avec un recul insuffisant dans 16 cas, correspond à la persistance de manifestations parkinsoniennes avec des reculs variant de 1 mois à 1 an dans 6 cas.
- 39 cas de dyskinésies aiguës : le délai de survenue moyen des dyskinésies est de 13,4 jours  $\pm$  39,4 jours avec des extrêmes entre quelques heures et 120 jours. La médiane est de 2,5 jours témoignant d'un effet précoce. L'âge des patients est plus faible que dans les observations de syndromes parkinsoniens. L'évolution est, dans les cas renseignés, très rapidement favorable après l'arrêt du traitement.
- 26 cas de dyskinésies tardives : le schéma posologique recommandé n'est le plus souvent pas respecté, notamment en terme d'absence de fenêtre thérapeutique (20 cas de traitement continu, 6 cas de traitement en discontinu) ou en terme de durée (21 cas > 6 mois de traitement). Le délai de survenue est généralement long (de 1 an à plus de 10 ans). La disparition des dyskinésies tardives après arrêt du véralipride est rapportée dans 5 cas. Dans 15 cas, il est fait état de la persistance des phénomènes dyskinétiques avec un recul variant entre un mois et neuf ans.
- 6 dyskinésies sans qu'il soit possible d'être plus précis, 11 tremblements d'attitude, 2 dystonies, et 2 troubles extrapyramidaux sans plus de précision.

*En résumé, l'évolution des effets indésirables neurologiques est favorable dans 85 cas (71 %) après l'arrêt du traitement, alors que des séquelles persistent dans 12 cas (toujours dans le cadre de dyskinésies tardives). Dans 18 cas, il n'y a pas de suivi suffisant après l'arrêt du traitement. Enfin, dans 7 cas, l'évolution est inconnue. Les traitements sont souvent continus et très prolongés.*

*Il faut retenir le caractère souvent spectaculaire des dyskinésies aiguës, non prévisibles mais sans gravité. Les problèmes les plus importants concernent les syndromes parkinsoniens où la relation avec Agréal® n'est pas toujours faite ainsi que les dyskinésies tardives qui sont invalidantes et fréquemment irréversibles.*

#### - Effets indésirables psychiatriques :

En France, 54 cas d'effets indésirables psychiatriques ont été retenus. Ceux-ci peuvent être distingués essentiellement en deux groupes :

- 33 cas (61 %) survenus à l'arrêt du traitement (arrêt définitif ou intervalle entre 2 cures) : 19 cas de dépression (avec ou sans anxiété), 7 cas de syndrome de sevrage (avec ou sans anxiété), et 7 cas d'anxiété. Parmi ces cas, aucun n'a été codé comme grave. Dans 7 cas, les patientes présentent des antécédents psychiatriques. La durée moyenne de traitement était de 29,6 mois, allant jusqu'à 13 ans. L'imputabilité a été jugée vraisemblable dans 4 cas, douteuse dans 28 cas et non évaluable dans 1 cas.
- 18 cas (33 %) survenus en cours de traitement : 9 cas de dépression, 2 cas de somnolence, 2 cas de

troubles de la mémoire, 1 cas d'agitation, manie (imputabilité du véralipride douteuse, autre médicament plus suspect), et 1 cas de cauchemars, dyspareunie, diminution de la libido. Parmi ces cas, un était grave (hospitalisation pour dépression). Dans deux cas, il y avait des antécédents psychiatriques. La durée moyenne de traitement était de 4,2 mois. L'imputabilité apparaît vraisemblable dans 1 cas, douteuse dans 12 cas et non évaluable dans 5 cas.

**- En conclusion :**

Les effets indésirables neurologiques d'Agréal® sont des effets pharmacologiques attendus des neuroleptiques. Parmi les effets neurologiques relevés dans l'enquête, les dyskinésies tardives sont graves dans la mesure où elles sont difficilement régressives et intraitables. Le délai d'apparition des dyskinésies tardives est très variable mais certains facteurs sont connus pour être favorisants : les modifications des doses, la réduction des doses en cas d'apparition de dyskinésie, l'arrêt du traitement ou l'ajout d'un anticholinergique. Dans l'enquête présentée, les dyskinésies tardives sont survenues principalement chez des patientes traitées en continu et au long cours par Agréal® d'où l'importance d'une limitation de la durée de traitement.

Concernant les effets psychiatriques, on peut distinguer ceux apparaissant en cours de traitement, qui ne constituent pas de par leur nombre ou leur nature un problème particulier, et ceux, plus nombreux, apparaissant lors des intervalles libres entre deux cures ou à l'arrêt du médicament. Ces derniers sont en revanche probablement liés au traitement mais les effets psychiatriques constatés dans cette enquête sont moins graves que les effets neurologiques.