

# Conflit d'intérêt potentiel dans l'évaluation des effets indésirables d'origine médicamenteuse présumée

## Prise de cérivastatine et risque de rhabdomyolyse

Bruce M. Psaty, MD, PhD

Curt D. Furberg, MD, PhD

Wayne A. Ray, PhD

Noel S. Weiss, MD, DrPH

Dans les années 1970, le practolol, un  $\beta$ -bloquant autorisé au Royaume-Uni, a fait rapidement l'objet de signalements de cas de péritonite sclérosante et a été retiré du marché britannique en 1976, avant qu'il n'ait eu le temps d'entrer sur le marché américain.<sup>1</sup> Avant cela, la thalidomide avait eu une histoire du même type. Plus récemment, la proportion de nouvelles entités moléculaires introduites pour la première fois aux Etats-Unis est passée de 2 à 3 % au début des années 1980 à 60 % en 1998.<sup>2</sup> Pour les médicaments qui sont efficaces, une autorisation de mise sur le marché (AMM) rapide permet un accès rapide aux bénéfices pour la santé du nouveau médicament. En même temps, les patients américains sont de plus en plus souvent les premiers à recevoir ces nouveaux médicaments, dont on découvrira par la suite pour certains qu'ils ont des effets indésirables graves. En conséquence, la tâche difficile de détecter précocement ces effets nocifs repose de plus en plus sur les systèmes de post-commercialisation américains.

Autorisée à peu près à la même époque en Europe et aux Etats-Unis, la cérivastatine sodique, un inhibiteur de la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl coenzyme A réductase (statine), a été commercialisée aux Etats-Unis début 1998 (voir **Tableau 1**). Aux doses initialement autorisées de 0,2 mg et 0,3 mg, la baisse du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) associée à la cérivastatine était moins importante que celle obtenue avec les autres

**Contexte** Ces dernières années, les patients américains ont été de plus en plus souvent les premiers à recevoir les nouveaux médicaments. Pour certains de ces médicaments, on découvre par la suite des réactions indésirables pour lesquelles un lien avec le médicament est suspecté. En conséquence, c'est désormais en grande partie aux systèmes américains de post-commercialisation qu'incombe la tâche difficile de détecter précocement ces réactions.

**Objectif** Examiner l'association entre la prise de cérivastatine sodique et le risque de rhabdomyolyse afin d'illustrer le fonctionnement et les limites du système américain actuel de surveillance et de sécurité d'emploi des médicaments après leur commercialisation.

**Sources et sélection des données** Pour la littérature publiée, nous avons utilisé des revues déjà effectuées et nous avons recherché dans Medline l'ensemble des publications jusqu'à la fin de l'année 2003. Pour la littérature non publiée, nous avons utilisé des documents internes du laboratoire qui ont été rendus publics au cours d'un procès dans le comté de Nueces, au Texas.

**Synthèse des données** Dans la littérature publiée, la cérivastatine était associée à des risques de rhabdomyolyse beaucoup plus importants que les autres statines. Un petit pourcentage seulement de patients sous cérivastatine prenaient aussi du gemfibrozil mais la moitié environ des cas rapportés de rhabdomyolyse est survenue chez des patients prenant ce traitement combiné et l'existence d'une interaction cérivastatine-gemfibrozil a été confirmée par les résultats d'une étude pharmacocinétique sur 3 jours. Les documents internes du laboratoire montraient que plusieurs cas rapportés en 1998, dans les 100 jours environ après le lancement du médicament, suggéraient l'existence d'une interaction médicamenteuse; cependant, il s'est passé plus de 18 mois avant que le laboratoire n'ajoute sur la notice du médicament une contre-indication concernant la prise simultanée de gemfibrozil et de cérivastatine. Des données non publiées, disponibles en juillet 1999, suggéraient également l'existence d'une augmentation du risque de rhabdomyolyse associée à des doses élevées de cérivastatine en monothérapie. Fin 1999 et début 2000, les scientifiques du laboratoire ont mené des analyses de bonne qualité à partir des données du système de signalement des événements indésirables de la FDA (*Food and Drug Administration*). Ces analyses suggéraient que, comparée à l'atorvastatine calcique, la cérivastatine en monothérapie augmentait notablement le risque de rhabdomyolyse. A notre connaissance, ces résultats n'ont été ni publiés ni diffusés. Le laboratoire a continué à effectuer des études sur la sécurité d'emploi du produit, dont certaines n'étaient pas correctement conçues pour pouvoir évaluer le risque de rhabdomyolyse, jusqu'à ce que la cérivastatine soit retirée du marché en août 2001.

**Conclusions** Malgré les limites des données disponibles, le contraste entre les informations connues du laboratoire et celles portées à la connaissance des patients et des médecins est frappant. Des éléments subjectifs interviennent lorsqu'un laboratoire cherche à savoir si l'apparition d'un événement fâcheux chez les utilisateurs d'un médicament précis est réellement ou non la conséquence de l'utilisation de ce médicament, et, avec le système actuel, l'évaluation par un laboratoire pharmaceutique d'un effet indésirable d'origine médicamenteuse présumée peut être influencée par des considérations économiques. Il serait bon qu'une telle évaluation soit effectuée par un groupe indépendant. Le Congrès américain devrait désigner un organisme pour effectuer des synthèses indépendantes et analyser les données de pharmacovigilance, et lui apporter le soutien nécessaire.

JAMA. 2004; 292: 2622-2631.

www.jama.com

**Les affiliations, les liens financiers et les démentis** sont indiqués à la fin de cet article.

**Correspondance** : Bruce M. Psaty, MD, PhD, Cardiovascular Health Research

Unit, Suite 1360, 1730 Minor Ave, Seattle, WA 98101 (psaty@u.washington.edu).

Voir aussi p. 25, 41, 48, 52 et 55.

## CONFLIT D'INTÉRÊT POTENTIEL

**Tableau 1.** Quelques dates-clés dans l'histoire de la cériavastatine.

Date	Informations publiques	Informations internes du laboratoire
<b>1997</b>		
26 juin	AMM donnée à la cériavastatine sodique pour des dosages de 0,2 mg et 0,3 mg	
<b>1998</b>		
18 février	Communiqué de presse annonçant le lancement de la cériavastatine	
28 mai		5 des 6 cas américains de rhabdomyolyse-SADR associés à la cériavastatine sont survenus chez des patients prenant également du gemfibrozil <sup>5</sup>
21 juillet	Mise à jour de la monographie : rhabdomyolyse rajoutée dans les mises en garde*	
16 août	Demande d'AMM complémentaire pour un dosage à 0,4 mg	
<b>1999</b>		
mars		Mise au point sur la sécurité d'emploi : "la prise concomitante de gemfibrozil était impliquée dans l'écrasante majorité des cas." <sup>4</sup>
1 <sup>er</sup> avril	Première publication d'une série de cas de rhabdomyolyse associés au traitement combiné cériavastatine + gemfibrozil	
mai	AMM complémentaire pour le dosage à 0,4 mg. Mise à jour de la monographie : gemfibrozil rajouté dans les mises en garde†	
juillet		Un essai clinique avec la cériavastatine à la dose de 1,6 mg révèle "une incidence élevée (environ 12 %) d'élévation majeure de la CPK... en partie reliée aux symptômes..." <sup>6</sup>
août		Le comité décide de ne pas publier les résultats de l'essai effectué avec le dosage de 1,6 mg <sup>7</sup>
22 septembre	Demande d'AMM complémentaire pour un dosage à 0,8 mg <sup>8</sup>	
19 octobre		e-mail : "la fréquence de la prise concomitante de gemfibrozil dans ces cas est d'environ 60 %" <sup>9</sup>
décembre	Mise à jour de la monographie : la coprescription de gemfibrozil est contre-indiquée	<p>Annonce d'un projet d'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'interaction statine-gemfibrozil<sup>10</sup></p> <p>Des analyses internes des données SADR suggèrent que le risque de rhabdomyolyse conféré par la cériavastatine en monothérapie est 10 fois plus élevé qu'avec une monothérapie par une autre statine<sup>10</sup></p>
<b>2000</b>		
10 mars		Les scientifiques du laboratoire rapportent : "Les données [SADR] indiquent que chez les patients prenant une monothérapie, la cériavastatine augmente nettement le risque de rhabdomyolyse par comparaison avec les autres statines" <sup>11</sup>
6 juillet		Dans le dossier médical de demande d'autorisation d'un nouveau dosage à 0,8 mg, les femmes minces et âgées sont identifiées comme étant à risque augmenté d'élévation de la CPK à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale. <sup>8</sup>
21 juillet	AMM donnée pour le dosage à 0,8 mg	
<b>2001</b>		
4 avril		Compte-rendu de l'APZ relatant les résultats de l'étude pharmacocinétique sur l'interaction cériavastatine-gemfibrozil <sup>12</sup>
20 avril	Mise à jour de la monographie : une note indiquant que la dose de départ de cériavastatine devrait être de 0,4 mg est rajoutée	
15 juin		Rapport final de l'étude d'observation 1 sur le risque de myopathie <sup>13</sup>
8 août	La cériavastatine est retirée du marché américain	
20 août	Public citizen envoie une pétition à la FDA <sup>14</sup>	
<b>2002</b>		
14 février	Les scientifiques de la FDA publient les données concernant les rhabdomyolyses mortelles <sup>15</sup>	
2 juillet	Hyman publie des données de cohortes sur la rhabdomyolyse <sup>16</sup>	
décembre	Backman et coll. <sup>17</sup> publient des données sur l'interaction pharmacocinétique cériavastatine-gemfibrozil	
<b>2003</b>		
2 avril	Thompson et coll. <sup>18</sup> publient une revue des données SADR	

Abréviations : AMM = autorisation de mise sur le marché ; APZ = Action Committee on Adverse Events ; CPK = créatine phosphokinase ; FDA = Food and Drug Administration ; SADR = suspected adverse drug reaction (réactions indésirables pour lesquelles un lien avec le médicament est suspecté).

\* Section "Mises en garde" : "Muscles squelettiques : de rares cas de rhabdomyolyse (certains avec insuffisance rénale aiguë secondaire à la myoglobinurie) ont été rapportés avec la cériavastatine et d'autres médicaments de cette classe... L'utilisation combinée d'inhibiteurs de l'HMG-CoA [3-hydroxy 3-méthyl glutaryl coenzyme A] et de fibrates doit être évitée en général." Section "Effets indésirables" : "Les événements suivants ont été rapportés avant la mise sur le marché. Bien que ces événements aient été associés dans le temps à la prise de Baycol, une relation de cause à effet avec la prise de Baycol ne peut pas être affirmée formellement du fait du caractère spontané des signalements d'événements médicaux et du manque de groupe témoin : hépatite, myosite, rhabdomyolyse, certaines étant associées à une insuffisance rénale (la plupart des cas impliquant une prise concomitante de gemfibrozil), urticaire, œdème de Quincke, troubles visuels, vision trouble... Un traitement concomitant entre les inhibiteurs de l'HMGCoA réductase et ces agents [médicaments immunosuppresseurs, dérivés de l'acide fibrique, érythromycine, antifongiques azolés ou acide nicotinique à dose hypolipémiante] est généralement à éviter."

† La partie "muscles squelettiques" des Mises en garde indique que : "l'utilisation combinée de cériavastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus de l'effet sur les taux de lipides ne dépassent l'augmentation du risque de cette association médicamenteuse." Il est indiqué dans la section "Précautions d'emploi," sous la mention "gemfibrozil" : "la possibilité d'interaction ayant une importance clinique entre le gemfibrozil et la cériavastatine n'a pas été évaluée. Cependant, lors de la surveillance post-commercialisation, les patients sous cériavastatine qui ont eu une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale prenaient également dans la plupart des cas du gemfibrozil." (Citations provenant de documents complémentaires [respectivement, monographie du produit Baycol de novembre 1998 et monographie du produit Baycol de mai 1999] adressés le 12 mars 2004, avec une lettre au Dr. Drummond Rennie, par le Dr. Allen H. Heller, vice-président des affaires réglementaires pour l'Amérique du Nord de Bayer Pharmaceuticals Corp.).

**Tableau 2.** Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)\*

	Atorvastatine calcique	Fluvastatine sodique	Lovastatine	Pravastatine sodique	Simvastatine	Cérvastatine sodique
Gamme posologique, mg	10-80	10-80	10-80	10-40	10-80	0,2-0,3
Baisse du LDL-C, %	26-60	19-35	21-40	22-34	14-47	25-28
Dose nécessaire pour réduire le LDL-C de 30 %, mg	5	60	20	30	10	0,3
Métabolisme	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Ne passe pas par CYP	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C8
Autorisé dans l'indication de :						
Réduction des lipides	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Prévention primaire	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
Prévention secondaire	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non

Abréviations : HMG-CoA = 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl coenzyme A ; LDL-C (*low-density lipoprotein cholesterol*) = cholestérol des lipoprotéines de basse densité.  
\* Les données proviennent de Cada et coll.<sup>19</sup> et de Williams et Feely.<sup>20</sup>

statines disponibles. Avec la dose la plus forte de cérvastatine initialement autorisée, la baisse de cholestérol LDL était, en effet, seulement à peu près équivalente à celle obtenue avec la plus faible dose d'atorvastatine calcique (voir Tableau 2). Pour obtenir des réductions des taux de cholestérol comparables à celle des autres statines, le laboratoire a fait des demandes d'autorisations complémentaires pour des doses de 0,4 mg et de 0,8 mg. Peu après la commercialisation, des signalements spontanés ont été faits de cas de rhabdomyolyse, pathologie peu courante dans laquelle l'éclatement des cellules des muscles squelettiques provoque douleurs et faiblesse et, dans certains cas, une insuffisance rénale et la mort. De nombreux cas, mais pas tous, sont survenus chez des patients qui prenaient à la fois de la cérvastatine et du gemfibrozil. Après plusieurs modifications de la monographie, des études et des lettres aux professionnels de la santé, le médicament a finalement été retiré du marché par le fabricant en août 2001 (voir Tableau 1).

Cette revue décrit les circonstances qui ont conduit au retrait de la cérvastatine du marché. Elle comprend non seulement les données des études publiées sur le risque de rhabdomyolyse – études identifiées à partir de revues existantes et de recherches dans Medline englobant l'ensemble des publications jusqu'à la fin 2003 – mais aussi des informations scientifiques provenant de documents internes du laboratoire non publiés mais accessibles désormais au public. (Nous avons demandé et obtenu du greffe du comté de Nueces les pièces à conviction utilisées lors du procès Hollis N. Haltom contre Bayer Corporation et al [*Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.*]). L'objectif de notre travail est non seulement d'analyser le fonctionnement du système de pharmacovigilance, qui durant un temps n'a pas protégé correctement la santé de la population, mais également d'attirer l'attention sur les sources de cette défaillance et sur le difficile conflit d'intérêt que le système

actuel impose aux laboratoires pharmaceutiques qui doivent identifier les effets indésirables des produits qu'ils vendent et prendre des mesures contre ces effets indésirables.

### HISTOIRE NATURELLE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS VENDUS SUR PRESCRIPTION

Les évaluations faites par la FDA (*Food and Drug Administration*) des dossiers de demandes d'AMM des nouveaux médicaments sont conçues pour qu'il y ait une probabilité maximale que les médicaments autorisés soient sûrs et efficaces dans les indications prévues.<sup>21</sup> Le processus complexe d'autorisation comprend habituellement l'examen de plusieurs petits essais cliniques contrôlés randomisés effectués à court-terme. Pour les statines, le critère de jugement de l'efficacité est la baisse des lipides et certains critères de jugement de la sécurité d'emploi incluent les taux d'enzymes musculaires et hépatiques. Au moment de l'AMM pour chacune des statines, plusieurs milliers de patients-années d'exposition avaient été accumulés.

Friedman et ses collaborateurs de la FDA notent que « lors de l'évaluation des médicaments en vue de leur autorisation, la FDA a une attitude pragmatique : les bénéfices démontrés surpassent-ils les risques connus ? »<sup>2</sup> Au moment de l'autorisation réglementaire, un certain nombre de problèmes reste inconnu pour la plupart des médicaments : l'apparition de rares mais graves événements indésirables d'origine médicamenteuse, les interactions médicamenteuses, les événements survenant tardivement au cours du traitement ou après son arrêt, les effets durant la grossesse et les différents effets dans des sous-groupes définis par l'âge, le sexe ou la race. Dans le cas des statines, on ne savait pas au moment de leur autorisation si les effets favorables sur les lipides auraient pour conséquence une amélioration du devenir clinique des patients. L'histoire naturelle, après leur AMM, des médicaments

vendus sur ordonnance, inclut l'accumulation de nouvelles informations sur les risques et bénéfiques. L'autorisation réglementaire pour l'utilisation en clinique « ne garantit pas et ne peut pas garantir la sécurité d'emploi. »<sup>22</sup> Entre 1975 et 1999, 548 nouvelles entités chimiques ont reçues de la FDA une AMM.<sup>23</sup> Parmi ces 548 produits, 56 (10,2 %) ont dû mettre en évidence sur l'emballage 1 ou plusieurs mises en garde (n = 45) ou ont été retirés du marché (n = 16).

Contrastant avec l'évaluation très structurée précédant la commercialisation, la surveillance après la commercialisation est mal organisée. Selon Gale,<sup>22</sup> : « le processus réglementaire crée une zone sans données scientifiques au moment du lancement d'un nouveau médicament. » Les laboratoires pharmaceutiques promettent souvent qu'ils feront des essais cliniques après la commercialisation, ce qui est une condition à l'autorisation, mais, en pratique, plus de la moitié de ces études promises ne démarrent pas.<sup>24</sup> Les règlements de post-commercialisation de la FDA demandent seulement que les laboratoires pharmaceutiques collectent, analysent et signalent à la FDA toutes les réactions indésirables pour lesquelles un lien avec le médicament est suspecté (*SADR, suspected adverse drug reactions*).<sup>25,26</sup> Le bon moment pour signaler une SADR varie en fonction de sa gravité et de son caractère inattendu.<sup>26</sup> La FDA et les laboratoires pharmaceutiques peuvent analyser les données SADR et recommander des mesures, telles que des modifications de la monographie, des mises en garde supplémentaires ou de nouvelles études. Cependant, les règlements de la FDA se concentrent essentiellement sur les procédures de signalement et n'indiquent donc pas clairement qui est responsable de la mise en œuvre de telles mesures.

MedWatch, le programme de signalements volontaires des événements indésirables et d'informations sur la sécurité d'emploi des médicaments de la FDA encourage les médecins

à déclarer une SADR « quand il existe une suspicion qu'un médicament ou un dispositif médical ait un lien avec un effet indésirable grave. »<sup>27</sup> En 2001, par exemple, la FDA a reçu 286 755 signalements d'événements indésirables d'origine médicamenteuse.<sup>28</sup> Le système SADR est mieux adapté à l'identification des événements indésirables graves et rares d'origine médicamenteuse qui surviennent rapidement dans le cours du traitement et qui ne sont pas liés à la maladie pour laquelle le médicament a été prescrit. Temple<sup>29</sup> cite l'exemple de la rhabdomyolyse associée au traitement combinant simvastatine et dichlorhydrate de mibéfradil. Bien qu'elles soient souvent incomplètes et de qualité inférieure à celles provenant des essais cliniques ou des études épidémiologiques bien contrôlées ayant une puissance adéquate, les données SADR sont une source – parfois la seule source – d'informations venant en temps opportun sur les événements indésirables associés aux médicaments récemment commercialisés.

Pour pouvoir commercialiser les statines dans l'indication de prévention des maladies cardiovasculaires et non pas seulement dans celle de réduction des taux de lipides, l'industrie pharmaceutique a dû, sur demande de la FDA, mener des études post-commercialisation ayant des critères de jugement cliniques.<sup>22</sup> Ces essais, vastes et à long terme, souvent financés par l'industrie pharmaceutique elle-même, ont finalement fourni des informations valables sur les bénéfices pour la santé de la lovastatine, de la pravastatine sodique, de la simvastatine et plus récemment de l'atorvastatine.<sup>30-37</sup> Dans la *Heart Protection Study*,<sup>35</sup> par exemple, la simvastatine était associée à une baisse de 13 % de la mortalité totale (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 6 % – 19 %) et à une réduction de 27 % de l'ensemble des événements coronariens (IC à 95 % : 21 % – 33 %). En se basant sur ces essais, la FDA a donné des autorisations à la lovastatine, la pravastatine, la simvastatine et l'atorvastatine pour les indications de prévention primaire ou secondaire de la maladie coronaire (voir **Tableau 2**). Ces essais à long terme étaient la seule façon de déterminer si les modifications favorables obtenues au niveau des critères de substitution, tels que la baisse du cholestérol, amélioraient le devenir clinique des patients sans augmenter à l'excès l'incidence des événements indésirables, tels que la rhabdomyolyse.<sup>38</sup> Dans des essais post-commercialisation incluant 15 000 patients prenant de la pravastatine pendant plusieurs années, aucun cas de rhabdomyolyse n'a été constaté.<sup>32</sup> Il a fallu

10 ans environ après la première autorisation du produit par la FDA dans l'indication de réduction des lipides pour montrer ce « profil sûr »<sup>32</sup> de la pravastatine.

A la fin des années 1980 et au début des années 1990, ce n'est pas pour qu'il ait plus d'évaluations de l'innocuité des médicaments que les laboratoires pharmaceutiques, comme les patients, ont fait pression mais pour que le temps nécessaire pour obtenir une AMM soit réduit.<sup>39</sup> Pour répondre à ceux qui reprochaient à la FDA ces délais trop longs pour obtenir une AMM, le Congrès américain a mis en place en 1992 des « droits d'usager ». Les laboratoires pharmaceutiques qui faisaient des demandes d'AMM pour des médicaments ont dû alors payer des droits permettant à la FDA d'engager du personnel supplémentaire et la FDA a dû remplir de nouvelles conditions pour que les autorisations soient données pour les nouveaux médicaments en temps utile.<sup>40</sup> Durant la période où la cérivastatine est restée autorisée (voir **Tableau 1**), cependant, la loi sur les droits d'usager de 1992, prolongée en 1997, interdisait à l'agence de dépenser les sommes ainsi recueillies « pour la pharmacovigilance ou d'autres programmes concernant la sécurité d'emploi des médicaments. »<sup>41</sup> La FDA ne recevait aucun fonds supplémentaire du Congrès pour surveiller l'innocuité des médicaments après leur commercialisation en dépit du fait qu'un grand nombre de nouveaux médicaments étaient commercialisés en premier aux Etats-Unis. En 2001, par exemple, le centre de recherche et d'évaluation des médicaments de la FDA a autorisé 66 nouveaux médicaments, dont 24 étaient de nouvelles entités moléculaires qui n'avaient jamais été commercialisées auparavant aux Etats-Unis.<sup>21</sup> Cette approche – de nouvelles AMM plus nombreuses et plus rapides sans fonds supplémentaires alloués pour la surveillance de l'innocuité des médicaments – impliquait que l'on comptait de plus en plus sur l'industrie pharmaceutique pour mener ses propres évaluations de la sécurité d'emploi des médicaments après leur commercialisation.

#### DONNÉES PUBLIÉES SUR L'INCIDENCE DE LA RHABDOMYOLYSE CHEZ LES UTILISATEURS DE STATINE

Cette partie de l'article a pour objectif de fournir un bref résumé de la littérature existante sans tenir compte de la chronologie des publications.

#### Vastes essais à long terme sur les statines

Les vastes essais à long terme effectués sur la simvastatine, la pravastatine, la lovastatine et l'atorvastatine donnent une estimation du

risque de rhabdomyolyse.<sup>30-37</sup> Parmi les 33 683 patients devant recevoir par randomisation une de ces statines et suivis durant un total de 151 000 personnes-années, 8 ont eu une rhabdomyolyse (incidence : 5,3 pour 100 000 personnes-années); parmi les 33 623 patients devant recevoir par randomisation un placebo et suivis durant 150 000 personnes-années, 5 ont eu une rhabdomyolyse (incidence : 3,3 pour 100 000 personnes-années). Dans les essais contre placebo, ces 4 statines n'étaient pas associées à une augmentation appréciable du risque de rhabdomyolyse (risque relatif : 1,59; IC à 95 % : 0,52 – 4,86).

#### Cérivastatine et rhabdomyolyse

Pour la cérivastatine, au contraire, il est apparu un risque de rhabdomyolyse relativement élevé. Entre janvier 1990 et mars 2002, 1 899 (57 %) des 3 339 cas SADR de rhabdomyolyse associée à une statine<sup>18</sup> sont survenus chez des patients prenant de la cérivastatine. Durant approximativement la même période,<sup>15</sup> seulement 9,8 millions (2,0 %) sur les 484 millions de prescriptions de statines aux Etats-Unis concernaient la cérivastatine (voir **Tableau 3**). Avec 57 % des rhabdomyolyses-SADR chez 2 % des utilisateurs, le taux de signalement relatif (TSR) était presque 65 fois plus élevé pour la cérivastatine que pour toutes les autres statines combinées.

Des approches épidémiologiques traditionnelles des données SADR confirment l'intérêt de ce type de résultats descriptifs.<sup>42</sup> Dans une analyse effectuée par des scientifiques de la FDA, qui ont utilisé les données de ventes pour estimer le nombre d'utilisateurs de chaque statine,<sup>15</sup> les taux de décès rapportés par rhabdomyolyse étaient 16 à 86 fois plus élevés pour les utilisateurs de cérivastatine que pour les utilisateurs d'autres statines (voir **Tableau 3**). Après exclusion des utilisateurs de statine prenant également du gemfibrozil, les taux de décès rapportés étaient encore 10 à 50 fois plus élevés pour les patients sous cérivastatine. Ces données suggéraient également une relation directe entre la dose de cérivastatine et le risque de rhabdomyolyse mortelle. Bien qu'un certain nombre de biais potentiels rendent les TSR situés entre 2 et 3 difficiles à interpréter,<sup>29</sup> les TSR de décès étaient si élevés pour la cérivastatine qu'il y avait peu d'autres explications crédibles et il semblait donc justifié de conclure à une relation de cause à effet.

Les données des cohortes de patients pris dans la population générale confirmaient également ces constatations d'un risque de rhabdomyolyse notablement augmenté avec la cérivastatine. Six cas confirmés de rhabdo-

myolyse survenus dans une population d'environ 3 000 patients prenant 0,4 mg de cérvastatine en monothérapie au cours d'une période moyenne de 9 mois ont été rapportés,<sup>16</sup> ce qui correspond à un taux d'incidence d'environ 270 cas pour 100 000 personnes-années. Ce taux d'incidence est environ 50 fois (IC à 95 % : 17 – 145) plus élevé que celui constaté pour les autres statines évaluées dans des essais cliniques à long terme.

### Association cérvastatine-gemfibrozil

Le premier cas publié de rhabdomyolyse associé à la cérvastatine était celui d'une femme qui prenait du gemfibrozil depuis 6 mois, sans effet indésirable apparent, au moment du début de la prise de la cérvastatine.<sup>5</sup> Dans une analyse de données de la FDA,<sup>14</sup> les cas de rhabdomyolyse associés aux statines ont été classés selon l'existence ou non de la prise simultanée d'un fibrate (voir **Tableau 4**). Si l'on examinait les prises de statines en monothérapie, on constatait que la cérvastatine était associée à 35,7 % des rhabdomyolyses-SADR; mais l'examen des associations statine-fibrate permettait d'observer que la cérvastatine était associée à 80,6 % des cas rapportés (voir **Tableau 4**).

Backman et coll.<sup>17</sup> ont évalué l'interaction pharmacocinétique potentielle entre la cérvastatine et le gemfibrozil. Dans une étude de type croisé, randomisée, en double aveugle,

10 patients ont pris 600 mg de gemfibrozil ou un placebo 2 fois par jour pendant 3 jours et une dose unique de 0,3 mg de cérvastatine le troisième jour. L'aire sous la courbe de concentration plasmatique – temps de cérvastatine était augmentée, chez les patients prenant du gemfibrozil, de 559 % en moyenne (138 % à 995 %). L'effet de cette interaction serait, en moyenne, de transformer une dose de cérvastatine de 0,3 mg en une dose réelle de 1,7 mg, qui correspond à plus de 2 fois la dose journalière de 0,8 mg qui a été finalement la plus forte dose autorisée par la FDA.

### Résumé

Les données disponibles indiquent que, comparée aux autres statines, la cérvastatine conférait un risque de rhabdomyolyse plus élevé. L'élévation du risque était plus marquée chez les patients prenant simultanément de la cérvastatine et du gemfibrozil bien qu'elle ait été présente également chez les utilisateurs de cérvastatine en monothérapie.

### DONNÉES NON PUBLIÉES SUR LA RHABDOMYOLYSE A LA DISPOSITION DU FABRICANT ET RENDUES PUBLIQUES LORS D'UN PROCÈS

#### Association cérvastatine-gemfibrozil

Dans les 100 jours environ après le lancement du médicament, le laboratoire pharmaceutique

a reçu 7 signalements de cas de patients ayant pris de la cérvastatine et ayant eu une rhabdomyolyse ou une élévation marquée du taux de créatine phosphokinase (CPK)<sup>3</sup> (voir **Tableau 5**). Six des 7 patients étaient apparemment américains et 5 des 6 patients américains avaient également pris du gemfibrozil. Les autres informations disponibles – taux de CPK, ancienneté du traitement, symptômes et complications – étaient suffisantes pour pouvoir évaluer la réalité des diagnostics (voir **Tableau 5**). Pour la lovastatine, il s'était passé une année complète après la mise sur le marché avant que 7 cas de rhabdomyolyse n'aient été signalés en association avec le gemfibrozil.<sup>43</sup>

La proportion importante de cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant à la fois de la cérvastatine et du gemfibrozil suggérait fortement l'existence d'une interaction médicamenteuse. Si 1,5 % de l'ensemble des utilisateurs de cérvastatine prenaient du gemfibrozil,<sup>44</sup> la probabilité pour que 5 des 6 cas américains ait impliqué également le gemfibrozil par le seul fait du hasard aurait été d'environ 1 sur 220 millions. Ou encore, si l'incidence de la rhabdomyolyse avait été de 5,3 pour 100 000 personnes-années, si 1,5 % des utilisateurs de cérvastatine avaient pris aussi du gemfibrozil et si tous les utilisateurs de cérvastatine avaient pris ce produit pendant 3 mois pleins avant le 28 mai 1998, il aurait fallu environ 25 millions

**Tableau 3.** Nombre de cas mortels de rhabdomyolyse rapportés par statine, nombre de prescriptions, taux de signalement par million de prescriptions et taux de signalement relatif pour la cérvastatine versus chacune des autres statines.

	Atorvastatine calcique	Fluvastatine sodique	Lovastatine	Pravastatine sodique	Simvastatine	Sous-total de l'ensemble des statines†	Cérvastatine sodique
Date d'AMM	12/17/96	12/31/93	8/31/87	10/31/91	12/23/91		6/26/97
Prescriptions, nb.	140 360 000	37 392 000	99 197 000	81 364 000	116 145 000	474 458 000	9 815 000
Nb. de cas	6	0	19	3	14	42	31
Taux par million de prescriptions	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,09	3,16
TSR (IC à 95 %)	74 (30-217)	... (≥ 30)	16 (9-31)	86 (27-438)	26 (14-53)	36 (22-58)	

Abréviations : AMM = autorisation de mise sur le marché ; IC = intervalle de confiance ; TSR = taux de signalement relatif pour la cérvastatine comparée à chacune des autres statines et à toutes les autres statines combinées.

... indique qu'avec 0 événement pour la fluvastatine, la division par 0 aboutit à un nombre indéterminé ; 30 représente donc le plus petit IC à 95 %.

\*\* Inclut les cas américains signalés à la FDA avant le 26 juin 2001. Les données viennent de Staffa et coll.<sup>15</sup>

† Cérvastatine exclue.

**Tableau 4.** Cas de rhabdomyolyse associée à une statine déclarés au système de signalement des événements indésirables de la FDA entre octobre 1997 et décembre 2000\*.

	Nb. (%) de cas†						Total
	Atorvastatine calcique	Fluvastatine sodique	Lovastatine	Pravastatine sodique	Simvastatine	Cérvastatine sodique	
Coprescription de fibrate							
Avec	13 (5,2)	2 (0,8)	2 (0,8)	8 (3,2)	23 (9,3)	200 (80,6)	248 (100)
Sans	73 (13,9)	8 (1,5)	30 (5,7)	62 (11,8)	164 (31,3)	187 (35,7)	524 (100)
Total	86 (11,1)	10 (1,3)	32 (4,1)	70 (9,1)	187 (24,2)	387 (50,1)	772 (100)

\* Les données proviennent de Fisher et coll.<sup>14</sup>

† La somme des pourcentages peut être différente de 100 en raison des arrondis.

## CONFLIT D'INTÉRÊT POTENTIEL

d'utilisateurs de cérvastatine aux Etats-Unis pour obtenir 5 cas de rhabdomyolyse chez des personnes prenant à la fois de la cérvastatine et du gemfibrozil. Or, le nombre de nouvelles prescriptions de cérvastatine dans les 4 premières semaines de son lancement aux Etats-Unis était d'environ 3100.<sup>45</sup>

Bien que la monographie du produit ait été révisée afin d'y inclure des mentions concernant la rhabdomyolyse et le gemfibrozil (voir **Tableau 1**), les documents rendus publics n'apportaient aucune preuve pouvant indiquer que ces SADR aient été regardées comme un signal méritant de plus amples investigations. En 2000, « la possibilité d'une interaction ayant une importance clinique entre les fibrates et la cérvastatine » était notée dans une synthèse publiée par les scientifiques du laboratoire,<sup>46</sup> mais l'article n'indiquait aucun projet d'études pharmacocinétiques. Une revue de 36 essais portant sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'un traitement combiné statine-fibrate a été faite; tous ces essais avaient été publiés entre 1988 et 2000 et aucun d'entre eux n'évaluait la cérvastatine.<sup>47</sup>

Après mai 1998, la proportion de cas de rhabdomyolyse chez des patients ayant pris à la fois de la cérvastatine et du gemfibrozil était restée élevée. Selon les *Safety Assurance Monthly*

*Highlights* de mars 1999, « la prise concomitante de gemfibrozil était impliquée dans l'écrasante majorité des cas. »<sup>4</sup> Un courrier électronique du 19 octobre 1999 indiquait que la « fréquence de la prise concomitante de gemfibrozil dans ces cas est d'environ 60 %. »<sup>9</sup> En décembre 1999,<sup>48</sup> plus de 18 mois après les 6 premiers signalements de cas américains, le laboratoire annonçait, tout d'abord dans une lettre d'information aux professionnels de la santé, une modification de la monographie de la cérvastatine contre-indiquant la coprescription de gemfibrozil (voir **Tableau 1**).

Dans le compte-rendu de la réunion du 14 décembre 1999 de l'*Action Committee on Adverse Events* (APZ), il était recommandé: « les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques devraient être étudiées dans des expériences pharmacologiques comparant diverses statines et le gemfibrozil. »<sup>10</sup> Environ 17 mois après et presque 3 ans après les 6 premiers cas américains signalés (voir **Tableau 1**), il était noté dans le compte-rendu de la réunion de l'APZ du 4 avril 2001 que les résultats – jamais publiés – des études pharmacocinétiques « montraient une augmentation de 2 à 7 fois de l'aire sous la courbe et un temps d'excrétion prolongé dans un éventail similaire, »<sup>12</sup> résultats similaires à

ceux de l'étude pharmacocinétique de Backman et coll.<sup>17</sup> réalisée sur 3 jours.

La modification de la monographie en décembre 1999 et les autres tentatives du laboratoire pour informer les patients et les médecins ne semblent pas avoir eu beaucoup d'effets sur les coprescriptions avec le gemfibrozil. De mars 1999 à août 1999, la proportion de cas confirmés de rhabdomyolyse chez les patients prenant à la fois de la cérvastatine et du gemfibrozil était de 63 % (20 cas sur 32); cette proportion était légèrement plus élevée (70 %, 91 cas sur 130) entre septembre 1999 et février 2000, période durant laquelle la contre-indication était annoncée; elle n'a ensuite que légèrement baissé, passant à 62 % (34 cas sur 55) entre mars 2000 et juillet 2000.<sup>49</sup> D'autres faits – il suffit, par exemple, d'étudier l'histoire du cisapride – indiquent que de modifier la monographie est une mesure inefficace pour changer des pratiques de prescription non optimales.<sup>50</sup>

### Cérvastatine en monothérapie

L'incidence de la rhabdomyolyse était également augmentée chez les patients prenant de la cérvastatine en monothérapie. Dans le dossier

**Tableau 5.** Signalements aux Etats-Unis de cas survenus après la commercialisation, à la date du 28 mai 1998 : rhabdomyolyse et cas similaires\*.

Age, ans	Sexe	Etat	Caractéristiques médicales du plaignant	CPK†	Association avec un fibrate	Ancienneté du traitement	Notes
74	Femme	Mississippi	Rhabdomyolyse, insuffisance rénale	15 590	Gemfibrozil	15 jours	Diabétique Hospitalisée A récupéré
65	Femme	Floride	Rhabdomyolyse, crampes musculaires, endolorissement, résultats des TFH augmentés	71 500	Gemfibrozil	18 jours	Diagnostic d'hépatite Hospitalisée Amélioration
Adulte	Homme	Californie	Rhabdomyolyse, insuffisance rénale, résultats des TFH augmentés	Non indiqué	Gemfibrozil	Non indiqué	Suivi incomplet
Adulte	Femme	Alabama	Rhabdomyolyse, insuffisance rénale, myalgies généralisées, douleurs des jambes	> 20 000	Gemfibrozil	3 à 4 semaines	Etat débilissant Amélioration
64	Femme	Pennsylvanie	Hépatite, augmentation de la CPK, douleur ou faiblesse des muscles et du dos, douleurs corporelles sourdes, céphalées	27 640	Non	28 jours	Etat débilissant Amélioration
70	Femme	Dakota du Sud	Myopathie, plaintes de rhabdomyolyse : myalgies multiples, endolorissement musculaire	3180	Gemfibrozil	20 jours	Diurèse forcée Pas de signe d'infection virale Réversible
67	Femme	Non aux Etats-Unis	Augmentation de la CPK	17 220	Gemfibrozil	98 jours	

Abréviations : CPK = créatine phosphokinase ; TFH = tests de la fonction hépatique  
\* Adapté à partir des données de la pièce à conviction de la partie plaignante n° 211.<sup>3</sup>  
† Le document original ne donne pas l'unité de mesure.

**Tableau 6.** Cas confirmés de rhabdomyolyse (Etats-Unis seulement) : statines et fibrates associés\*.

Autre traitement	Statine		Taux de signalement relatif
	Atorvastatine calcique	Cérvastatine sodique	
Gemfibrozil			
Nb. de cas	1	66	
Taux pour 100 000 prescriptions	0,003	2,886	855
Autre statine			
Nb. de cas	1	3	
Taux pour 100 000 prescriptions	0,003	0,131	39
Autre statine ou gemfibrozil			
Nb. de cas	16	25	
Taux pour 100 000 prescriptions	0,054	1,093	20
Total			
Nb. de cas	18	94	
Taux pour 100 000 prescriptions	0,061	4,11	68

\* Les données sont adaptées de la pièce à conviction de la partie plaignante n° 101, qui n'inclut pas les intervalles de confiance à 95 %.<sup>51</sup> Les taux sont donnés pour 100 000 prescriptions et sont basés sur les données du système de signalement des événements indésirables du 1<sup>er</sup> octobre 1999 au 15 mai 2000.

médical de demande d'autorisation d'un nouveau dosage à 0,8 mg soumis à la FDA en septembre 1999, les femmes de 62 ans ou plus pesant 65 kg ou moins étaient identifiées comme un sous-groupe de patients prenant de la cérvastatine à 0,8 mg chez lesquels l'incidence de taux de CPK supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN) était augmentée.<sup>8</sup> En se basant sur des résultats d'essais cliniques non publiés disponibles en juillet 1999 (voir **Tableau 1**), les scientifiques du laboratoire ne pensaient pas qu'il soit « acceptable d'étudier la cérvastatine à la dose de 1,6 mg dans une large population » pour 3 raisons: (1) « une incidence élevée (12 %) d'élévation majeure de la CPK (> 10 fois la LSN), reliée en partie aux symptômes cliniques »; (2) « une incidence élevée d'élévations légères de la CPK (environ 50 % des patients traités par cérvastatine avaient une CPK > 3 fois la LSN) »; et (3) « une augmentation exponentielle des effets secondaires en passant de 0,8 à 1,6 mg... confirmée par des études sur l'animal. »<sup>6</sup> L'association d'une élévation de la CPK à plus de 10 fois la LSN et de symptômes est une définition de la rhabdomyolyse couramment utilisée.<sup>18</sup> Peu de temps après, il était noté dans le compte-rendu du *Cervastatin Communication Committee Meeting* qui s'était tenu le 2 août 1999: « le fort pourcentage de patients ayant une élévation de la CPK a conduit le Comité à la décision consensuelle de ne pas publier l'étude. »<sup>7</sup>

Dans le compte-rendu de la réunion de l'APZ de décembre 1999, il était noté que « l'incidence de la rhabdomyolyse avec... une monothérapie [par cérvastatine] était de 2 à 6 cas par 100 000 patients-années tandis que les autres statines, en se basant sur les données du *Freedom of*

*Information Act*, se trouvaient dans une gamme allant de 0,2 à 0,6 cas par 100 000 patients-années. »<sup>10</sup> Une analyse interne au laboratoire<sup>51</sup> (voir **Tableau 6**), incluant les événements survenus jusqu'en mai 2000, a été effectuée ultérieurement alors que la dose la plus forte autorisée était de 0,4 mg; elle s'appuyait sur des méthodes épidémiologiques similaires à celles utilisées par la FDA.<sup>15</sup> Cette analyse avait des points forts: l'utilisation de cas « confirmés » de rhabdomyolyse, l'utilisation de l'atorvastatine comme médicament de comparaison, l'utilisation des mêmes sources de données pour les événements et l'exposition pour la cérvastatine et l'atorvastatine, et la restriction de l'analyse aux cas survenus aux Etats-Unis. Par comparaison avec l'association atorvastatine + gemfibrozil (voir **Tableau 6**), le TSR pour la rhabdomyolyse était de 855 pour le traitement associant cérvastatine et gemfibrozil. Pour les patients prenant une monothérapie, le TSR était 20 fois plus élevé (IC à 95 %: 11 – 38) pour la cérvastatine que pour l'atorvastatine. Bien que les scientifiques du laboratoire aient été prudents dans leur interprétation de résultats d'analyse de données SADR, ils observaient néanmoins: « les résultats indiquent que chez les patients recevant une monothérapie, la cérvastatine augmente nettement le risque de rhabdomyolyse par rapport aux autres statines. On observe également qu'en cas d'association avec le gemfibrozil, les patients prenant de la cérvastatine sont extrêmement désavantagés par comparaison avec les patients prenant du gemfibrozil et une autre statine. »<sup>11</sup>

En réponse à ces données, le laboratoire a effectué une étude d'observation utilisant les registres administratifs existant pour évaluer l'association entre la myopathie et les prescriptions de cérvastatine.<sup>13</sup> Cependant, la concep-

tion de l'étude entravait sa capacité à identifier de réelles différences d'incidence de la rhabdomyolyse entre les utilisateurs des différentes statines. Le choix de prendre la myopathie plutôt que la rhabdomyolyse comme critère de jugement, l'impossibilité d'identifier les cas mortels ou les cas validés de rhabdomyolyse, les erreurs de classification concernant la statine utilisée, l'absence de données sur les facteurs de confusion et la faible puissance de l'étude faisaient que cette analyse ne pouvait pas fournir d'informations réellement utiles.<sup>11</sup> Cette étude – ou les études entreprises par le laboratoire – n'a pas été publiée.

## COMMENTAIRES

### Quels sont les limites et les points forts de ce travail ?

Des pièces à conviction utilisées dans un procès ne donnent peut-être qu'une image incomplète des activités internes d'un laboratoire. Nous n'avons pas pu obtenir de détails sur les délibérations et les activités de la FDA et les informations tirées de cette étude de cas ne sont peut-être pas généralisables à d'autres médicaments retirés du marché. Malgré des données limitées, la dissymétrie existant entre les informations connues du laboratoire et celles portées à la connaissance des patients et des médecins est frappante (voir **Tableau 1**). Les documents rendus publics semblent indiquer qu'il n'y a pas eu une franche volonté, en temps utile, de mettre en œuvre les investigations nécessaires sur certaines questions, de publier les données et d'éliminer toute dissymétrie de l'information dans l'intérêt de la santé publique et de la sécurité des patients.

### Les données SADR ont-elles apporté des informations suffisantes pour prendre des mesures de santé publique permettant de réduire le risque de rhabdomyolyse ?

Les taux de signalement de rhabdomyolyse chez les utilisateurs de cérvastatine étaient remarquablement plus élevés que ceux constatés chez les utilisateurs d'autres statines (voir **Tableau 6**). En présence de TSR aussi élevés, les limites habituelles des données SADR étaient largement surmontées, en partie parce que les estimations du nombre d'utilisateurs de statines étaient disponibles et en partie parce que l'expérience faite avec la cérvastatine pouvait être comparée à celle faite avec l'atorvastatine qui avait été autorisée par la FDA à peu près à la même époque que la cérvastatine (voir **Tableau 3**). Contrairement aux autres statines

(voir Tableau 2), il n'existait aucune donnée scientifique indiquant qu'un traitement par cérvastatine avait un effet préventif sur les événements coronariens. Contre un bénéfice mesuré seulement en termes de critère de substitution, à savoir une réduction des lipides, on pouvait admettre que des mesures soient prises même avec une simple suspicion de SADR grave comme une rhabdomyolyse. Dans la mesure où il y avait sur le marché 5 autres statines, une suspension plus précoce des ventes de cérvastatine n'aurait pas privé les médecins et les patients de traitements efficaces pour abaisser les lipides et parfois sauver la vie des patients.

### **Le laboratoire avait-il l'obligation d'informer les médecins et les patients du risque de rhabdomyolyse ?**

L'importance pour la santé publique de la sécurité d'emploi des produits pharmaceutiques donne aux laboratoires pharmaceutiques des obligations éthiques et morales qui sont normalement associées à la médecine et qui sont plus élevées que les obligations minimales habituelles des transactions économiques courantes.<sup>52</sup> Les principes éthiques Tavistock, qui reconnaissent l'interdépendance en médecine, ont été proposés pour « tout le monde dans le domaine de la santé »<sup>53</sup> Les obligations éthiques et les responsabilités de la profession médicale<sup>54-56</sup> sont transmises aux groupes pharmaceutiques qui ont le devoir de révéler les risques et d'informer les patients et les médecins des problèmes de sécurité d'emploi des médicaments.

### **Dans ce cas précis, le laboratoire a-t'il pris les mesures nécessaires en temps utile ?**

Avant le 28 mai 1998, les données SADR concernant la rhabdomyolyse suggéraient la possibilité d'une interaction forte entre la cérvastatine et le gemfibrozil. En quelques semaines, cette hypothèse aurait pu être testée par une étude pharmacocinétique sur 3 jours. Bien que de petites modifications de la monographie aient été faites dès juillet 1998 (voir Tableau 1), la contre-indication concernant l'utilisation simultanée de cérvastatine et de gemfibrozil n'a pas été rajoutée sur la notice avant décembre 1999. L'étude d'interaction cérvastatine-gemfibrozil effectuée par le laboratoire n'a pas été communiquée en interne avant avril 2001 environ. Bien que les scientifiques du laboratoire aient minutieusement analysé les données SADR concernant les risques associés à la cérvastatine en monothérapie (voir Tableau 6), cette analyse n'a jamais été publiée ou, d'après

les documents disponibles, communiquée aux autorités réglementaires, aux médecins ou aux patients. Apparemment, des occasions d'apporter des réponses médicales et scientifiques promptes et réfléchies aux données SADR ont été manquées à plusieurs reprises. Tout comme les résultats des analyses du laboratoire sur les données SADR, ceux de l'essai effectué avec 1,6 mg de cérvastatine<sup>6,7</sup> n'ont jamais été ni diffusés ni publiés.

La publication rapide des résultats d'étude est une méthode importante pour informer les médecins sur les nouvelles constatations faites sur un médicament. Il existe un consensus grandissant pour dire que « l'absence de totale publication des essais cliniques n'est pas éthique. »<sup>57,58</sup> Un laboratoire pharmaceutique s'est engagé à révéler l'ensemble des résultats de ses essais cliniques.<sup>59</sup> La publication sélective d'articles aux résultats favorables, dénommé par Horton<sup>60</sup> « biais de l'industrie pharmaceutique, » apporte des données scientifiques déformées aux médecins et aux patients qui ont besoin d'informations complètes et fiables pour prendre des décisions thérapeutiques éclairées.

### **Pourquoi la FDA n'a-t'elle pas agi plus tôt ?**

La loi introduisant les droits d'usager, votée par le Congrès en 1992 et prolongée en 1997, a également interdit à la FDA de dépenser ces revenus dans des actions de pharmacovigilance.<sup>41</sup> Au même moment, la FDA était soumise à des pressions croissantes pour que les AMM soient données rapidement. Selon le rapport du bureau de l'*Inspector General*,<sup>40</sup> le personnel chargé d'examiner les demandes d'AMM pour les nouveaux médicaments était « sous une pression constante pour tenir les délais... Dans une enquête de la FDA, quarante pour cent des personnes interrogées qui avaient travaillé à la FDA pendant au moins 5 ans ont indiqué que le processus d'évaluation s'était détérioré durant la période où ils étaient en fonction, en terme de temps alloué pour revoir en détail les données scientifiques. »<sup>40</sup> Dans ce contexte, il est possible que l'agence ait choisi de se concentrer uniquement sur les événements mortels.<sup>13</sup>

### **A quel conflit d'intérêt le laboratoire a-t'il été confronté ?**

Le développement d'un nouveau médicament est une entreprise énorme qui implique des milliers de personnes et des centaines de millions de dollars. Il est donc possible que le seuil à partir duquel les laboratoires pharmaceutiques prennent des mesures devant des données SADR, qui sont sujettes à un certain nombre de biais potentiels bien connus,

soit élevé. Avec le système actuel, les laboratoires se doivent néanmoins de communiquer en totalité leurs données SADR et de faire des rapports à la FDA sur leurs nouvelles études ou sur les modifications de la monographie. Ce système marche bien lorsqu'aucun problème grave n'est identifié après la mise sur le marché. Cependant, lorsqu'une SADR grave, même rare, telle que la rhabdomyolyse, est détectée, les laboratoires se trouvent devant un conflit d'intérêt complexe et presque insurmontable lorsqu'ils doivent évaluer les risques et les bénéfices de différents plans d'action. Des éléments subjectifs interviennent dans les décisions des laboratoires lorsqu'ils cherchent à savoir si l'apparition d'un événement fâcheux chez les utilisateurs d'un médicament précis est réellement ou non la conséquence de l'utilisation de ce médicament. L'évaluation peut être influencée à la fois par des considérations économiques et par l'investissement émotionnel des personnes impliquées dans le processus de développement.

### **Les modifications récemment proposées des règles de signalement des SADR vont-elles résoudre ce problème ?**

Les révisions proposées des règlements de la FDA, qui ont été publiées dans le *Federal Register* du 14 mars 2003,<sup>26</sup> tentent d'améliorer le signalement des données concernant la sécurité d'emploi des médicaments et en même temps elles donnent la possibilité aux laboratoires pharmaceutiques d'assumer plus facilement leurs responsabilités en matière de sécurité. Les médecins des laboratoires, par exemple, seront tenus d'analyser les informations de sécurité dans les signalements de SADR.<sup>26</sup> La FDA demandera également de discuter de manière explicite des questions ayant trait à la sécurité dans les rapports périodiques habituels concernant la sécurité (RPHS) : les laboratoires pharmaceutiques seront tenus « d'inclure dans les RPHS leurs conclusions ainsi que, si elles existent, les actions devant être prises en se basant sur l'analyse des données de sécurité incluse dans le RPHS (par exemple, modifications de la monographie, études entamées). La FDA propose cet amendement pour mettre l'accent sur des actions liées à la sécurité qui sont peut-être nécessaires. »<sup>26</sup> Bien que ces règles contribuent à clarifier les responsabilités réglementaires des laboratoires pharmaceutiques, une révision des règlements ne peut garantir à elle seule un engagement scientifique fort vis-à-vis des données SADR ou éliminer un conflit d'intérêt inhérent.

## CONCLUSION

Cette histoire de la cérvastatine illustre les failles qui existent dans le système américain actuel de surveillance et signalement des SADR. Quand des effets indésirables graves, tels que la rhabdomyolyse, surviennent après la mise sur le marché, les défauts de ce système peuvent – et cela dépend en partie des réponses apportées par les laboratoires pharmaceutiques – représenter une menace pour la santé de la population. Quand les données SADR font émettre de sérieux doutes concernant la balance risques/bénéfices d'un médicament, il est possible d'agir rapidement pour protéger la santé publique. Un exemple est fourni par l'histoire du vaccin anti-rotavirus. Des signalements spontanés entre le 1<sup>er</sup> septembre 1998 et le 7 juillet 1999 de 15 cas d'invagination intestinale ont conduit à l'analyse de données plus complètes obtenues dans d'autres populations, à la recommandation émise par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de suspendre l'utilisation du vaccin et à la décision du fabricant, après consultation de la FDA, d'arrêter volontairement la commercialisation.<sup>61,62</sup> Par la suite, les CDC ont effectué une vaste étude cas-témoins qui a confirmé l'association observée dans les signalements spontanés.<sup>63</sup>

Pour équilibrer les intérêts respectifs des patients et des industriels, il serait bon que les décisions concernant les modifications des monographies, les nouvelles études, les suspensions de vente ou les retraits du marché soient prises par un groupe extérieur et désintéressé. Comme Moore et coll.,<sup>64</sup> Wood et coll.<sup>41</sup> ont recommandé la création d'un comité indépendant chargé de la sécurité d'emploi des médicaments, « pour surveiller l'innocuité des médicaments, examiner les signalements de toxicité médicamenteuse et recommander des mesures permettant de minimiser les risques des traitements médicamenteux. » Il y a des précédents. Dans le cadre des larges essais cliniques, ce sont les comités de surveillance des données et de la sécurité d'emploi des traitements, et non les investigateurs, qui appliquent les critères de décision d'arrêt de l'essai. Dans le cadre d'autres études effectuées sur l'être humain, les comités de révision ont une fonction similaire. Le Congrès américain pourrait, en effet, charger des membres de la FDA, ou des groupes consultatifs indépendants, de mener leurs propres évaluations et de faire des recommandations, et leur fournir les fonds nécessaires. Dans la mesure où les données SADR ne peuvent fournir que des informations passives sur les effets indésirables rares et sévères qui ne sont pas liées à la maladie pour

laquelle le médicament était indiqué, le Congrès doit également fournir à la FDA des fonds supplémentaires pour développer et maintenir des systèmes actifs de pharmacovigilance.

Aux Etats-Unis, une fois qu'un médicament a reçu une AMM, il n'existe pas de système de réévaluation régulière programmée du médicament. En Europe, les autorisations sont réexaminées tous les 5 ans. Cela incite les laboratoires à traiter les problèmes en suspens, tels que le lancement des essais de phase IV promis, avant la réévaluation programmée et il est arrivé que des laboratoires retirent un médicament du marché plutôt que de passer une réévaluation. En Europe, on impose également des taxes après la commercialisation qui permettent d'améliorer la pharmacovigilance. Maintenant que la plupart des nouvelles entités moléculaires arrivent sur le marché américain en premier, il est possible que même ces approches européennes simples (taxes post-commercialisation et réévaluations régulières de médicaments autorisés) puissent entraîner une amélioration de la sécurité des patients aux Etats-Unis

**Contributions des auteurs :** le Dr Psaty a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'exactitude de l'analyse des données.

**Conception et schéma de l'étude :** Psaty, Furberg, Ray, Weiss.

**Recueil des données :** Psaty, Ray.

**Analyse et interprétation des données :** Psaty, Furberg, Ray.

**Rédaction du manuscrit :** Psaty, Ray, Weiss.

**Revue critique du manuscrit :** Psaty, Furberg, Ray.

**Analyse statistique :** Psaty.

**Supervision de l'étude :** Weiss.

**Affiliations des auteurs :** Cardiovascular Health Research Unit, Departments of Medicine (Dr Psaty), Epidemiology (Drs Psaty et Weiss), et Health Services (Dr Psaty), University of Washington, Seattle; Department of Public Health Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC (Dr Furberg); Vanderbilt University School of Medicine and Geriatric Research, Education, and Clinical Center, Nashville Veteran's Administration Medical Center, Nashville, Tenn (Dr Ray).

**Liens financiers et démentis :** de 2002 à 2003, chaque auteurs a été choisi par les avocats des plaignants en tant qu'experts dans des cas liés à la cérvastatine et rhabdomyolyse ou myopathie. En tant qu'experts, ils ont été rémunérés pour leur revue de ce numéro et pour avoir donné un avis d'expert qui a été utilisé au cours des procès. Les avocats des plaignants ont revu et commenté les rapports écrits des experts à la suite de ce travail. Ces rapports d'experts ont été communiqués aux défendants dans ces cas, dont la compagnie Bayer, et les auteurs ont été dû déposer concernant ces rapports. Cet article n'a pour base que les publica-

tions faites dans la littérature et des documents publics enregistrés; aucune des informations confidentielles revues par les auteurs en tant qu'experts au cours du procès n'a été utilisé dans cet article. Comme cet article les rapports des experts pour le procès ont aussi inclus des informations provenant de publications de la littérature sur la tolérance médicamenteuse et les inhibiteurs de la HMG Co-A reductase. Une grande partie de la revue faite pour les avocats des plaignants a été menée à l'aide de documents confidentiel des compagnies selon les ordres délivrés par la cour de justice. Cet article a été fait après que certains, mais pas l'ensemble, de ces documents soient devenus publics au cours du procès du cas *Haltom* dans le comté de Nueces, Texas. L'information qui n'a pas été rendue publique a été exclue de cet article. La revue initiale de ces documents maintenant publics a été faite par les auteurs en tant qu'experts des plaignants. Les coûts pour obtenir les présentations du procès du comté de Nueces ont été payés par les auteurs et le temps et les efforts passés à ce projet par les auteurs ont été pris en charge par leurs universités. Bien que, ainsi qu'il a été dit ci-dessus, les avocats des plaignants aient commenté des rapports d'experts, ce manuscrit reflète les vues des auteurs et des nombreuses rédactions ont été effectuées et revues sans participation des avocats des représentant les plaignants dans les cas liés à la cérvastatin. Les auteurs n'ont reçu aucune compensation des avocats des plaignants pour le temps passé à préparer cet article.

A compter de septembre 2004, Bayer AG a accepté un règlement à l'amiable pour 2 861 cas. Une action en justice continue pour la question cérvastatine et rhabdomyolyse ou myopathie. La majorité des cas où ont été impliqués les auteurs ont été réglés par le fabricant. En particulier, le Dr Psaty n'est pas impliqué dans aucun des cas en cours. Le 14 janvier 2003, le Dr Weiss a reçu une lettre qui a confirmé son accord pour être expert en faveur des plaignants dans l'action en justice *Baycol Products Liability Litigation*, MDL No. 1431, de la cour régionale de justice du Minnesota, et une retenue des dossiers est encore en cours. Plusieurs cas dans lesquels le Dr Furberg a été expert restent à être réglés et certains pourraient donner lieu à des procès. Le Dr Ray est encore impliqué dans un cas. En 2001, le Dr Psaty était expert consultant en épidémiologie pour Bayer Corporation afin de revoir les rapports sur d'autres traitements ayant entraîné une action en justice.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Bate A, Lindquist M, Orre R, Edwards IR, Meyboom RH. Data-mining analyses of pharmacovigilance signals in relation to relevant comparison drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002; 58:483-490.
2. Friedman MA, Woodcock J, Lumpkin MM, Shuren JE, Hass AE, Thompson LJ. The safety of newly approved medicines: do recent market removals mean there is a problem? *JAMA*. 1999; 281: 1728-1734.
3. Plaintiff Exhibit 211, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
4. Plaintiff Exhibit 217, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2,

- Nueces County, Texas.
5. Pogson GW, Kindred LH, Carper BG. Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin/gemfibrozil combination therapy. *Am J Cardiol.* 1999; 84:1146.
  6. Plaintiff Exhibit 254, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  7. Plaintiff Exhibit 271, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  8. Food and Drug Administration Medical Review. Center for Drug Evaluation and Research Application Number: 20-740/S008/S013 (cerivastatin). Available at: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-740S008\\_baycol\\_medr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/20-740S008_baycol_medr.pdf). Accessed November 4, 2004.
  9. Plaintiff Exhibit 139, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  10. Plaintiff Exhibit 1744, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  11. Plaintiff Exhibit 515, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  12. Plaintiff Exhibit 1753, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  13. Defendant Exhibit 2649, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  14. Fisher C, Wolfe SM, Sasich L, Lurie P. Petition to the FDA to issue strong warnings about the potential for certain cholesterol-lowering drugs to cause potentially life-threatening muscle damage (HRB Publication 1588). Letter to Janet Woodcock, MD, August 20, 2001 from Public Citizen's Health Research Group. Available at: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7051>. Accessed November 4, 2004.
  15. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 2002; 346:539-540.
  16. Hyman DJ, Henry A, Taylor A. Severe rhabdomyolysis related to cerivastatin without gemfibrozil. *Ann Intern Med.* 2002; 137:74.
  17. Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72:685-691.
  18. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289:1681-1690.
  19. Cada DJ, Covington TR, Generall JA, et al. *Drug Facts and Comparisons 2003*. eds 57th ed. St Louis, Mo: Facts and Comparisons; 2002.
  20. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41:343-370.
  21. Meadows M. The FDA's drug review process: ensuring drugs are safe and effective. *FDA Consumer.* 2002; 36:19-24.
  22. Gale EA. Lessons from the glitazones: a story of drug development. *Lancet.* 2001; 357:1870-1875.
  23. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *JAMA.* 2002; 287:2215-2220.
  24. FDA reports more than half of post-approval prescription drug studies not begun. *California Healthline.* May 23, 2003. Available at: <http://www.californiahealthline.org/index.cfm?Action=dspltem&itemID=94640>.
  25. Food and Drug Administration; Department of Health and Human Services. Expedited safety reporting requirements for human drug and biologic products, 62 *Federal Register* 52237-52253 (1997) (codified at 21 CFR §20, 310, 312, 314 and 600, final rule).
  26. Food and Drug Administration; Department of Health and Human Services. Safety reporting requirements for human drug and biological products, 68 *Federal Register* 12406-12497 (2003) (codified at 21 CFR §310, 312, 314, 600, 601, and 606, proposed rule).
  27. Kessler DA. Introducing MEDWATCH: a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA.* 1993; 269:2765-2767.
  28. Food and Drug Administration. CDER 2001 report to the nation: improving public health through human drugs. Rockville, Md, 2002. Available at: <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2001/rtn2001.pdf>. Accessed November 4, 2004.
  29. Temple R. Meta-analysis and epidemiologic studies in drug development and postmarketing surveillance. *JAMA.* 1999; 281:841-844.
  30. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344:1383-1389.
  31. Shepherd J, Cobbe SM, Isles CG, et al; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995; 333:1301-1307.
  32. Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, et al. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project. *Circulation.* 2002; 105:2341-2346.
  33. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996; 335:1001-1009.
  34. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA.* 1998; 279:1615-1622.
  35. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360:7-22.
  36. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360:1623-1630.
  37. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Lancet.* 2003; 361:1149-1158.
  38. Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al. Surrogate endpoints, health outcomes, and the drug approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease. *JAMA.* 1999; 282:786-790.
  39. Meadows M. Why drugs get pulled off the market. *FDA Consumer.* 2002; 36:11-17.
  40. US Department of Health and Human Services Office of Inspector General. *FDA's Review Process for New Drug Applications: A Management Review.* Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; March 2003. OEI-01-01-00590.
  41. Wood AJ, Stein CM, Woosley R. Making medicines safer: the need for an independent drug safety board. *N Engl J Med.* 1998; 339:1851-1854.
  42. Pierfitte C, Begaud B, Lagnaoui R, Moore ND. Is reporting rate a good predictor of risks associated with drugs? *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 47:329-331.
  43. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA.* 1990; 264:71-75.
  44. Plaintiff Exhibit 127, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  45. Plaintiff Exhibit 268, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  46. Muck W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs.* 1998; 56(suppl):15-23.
  47. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:908-917.
  48. Plaintiff Exhibit 213, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  49. Plaintiff Exhibit 1716, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  50. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, et al. Contraindicated use of cisapride impact of Food and Drug Administration regulatory action. *JAMA.* 2000; 284:3036-3039.
  51. Plaintiff Exhibit 101, *Hollis N. Haltom v Bayer Corporation, et al*, Trial Court Cause No. 02-60165-2, Nueces County, Texas.
  52. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic.* December 16, 2000; 27-41.
  53. Berwick D, Davidoff F, Hiatt H, Smith R. Refining and implementing the Tavistock principles for everybody in health care. *BMJ.* 2001; 323:616-620.
  54. American Medical Association. Principles of Medical Ethics, June 2001. Available at: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/printcat/2512.html>. Accessed May 12, 2003.
  55. American Medical Association. Fundamental elements of the patient-physician relationship. Available at: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/printcat/2510.html>. Accessed May 12, 2003.
  56. Medical Professionalism Project. Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. *Lancet.* 2002; 359:520-523.
  57. Antes G, Chalmers I. Under-reporting of clinical trials is unethical. *Lancet.* 2003; 361:978-979.
  58. Pich J, Carne X, Arnal JA, Gomez B, Trilla A, Rodes J. Role of research ethics committee in follow-up and publication of results. *Lancet.* 2003; 361:1015-1016.
  59. Sykes R. Being a modern pharmaceutical company involves making information available on clinical trial programmes. *BMJ.* 1998; 317:1172.
  60. Horton R. The less acceptable face of bias. *Lancet.* 2000; 356:959-960.
  61. Centers for Disease Control and Prevention. Intussusception among recipients of a rotavirus vaccine—United States, 1998-1999. *JAMA.* 1999; 282:520-521.
  62. Centers for Disease Control and Prevention. Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *JAMA.* 1999; 282:2113-2114.
  63. Murphy TV, Garbiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2001; 344:564-572.
  64. Moore TJ, Psaty BM, Furberg CD. Time to act on drug safety. *JAMA.* 1998; 279:1571-1573.