



Rapport sur les conditions de retrait du marché des spécialités
contenant de la cérvastatine (Staltor® & Cholstat®) le 08
août 2001 et obligations de pharmacovigilance

Table des matières

<u>I-</u>	<u>RAPPELS SUR LES DONNÉES RÉGLEMENTAIRES</u>	<u>1</u>
<u>I- A</u>	<u>AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</u>	<u>1</u>
<u>I-B</u>	<u>LES EXIGENCES DE DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES CONCERNANT LES MÉDICAMENTS ENREGISTRÉS SELON UNE PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE OU NATIONALE</u>	<u>2</u>
<u>I-B-1</u>	<u>DÉCLARATIONS IMMÉDIATES</u>	<u>2</u>
<u>I-B-2</u>	<u>RAPPORTS PÉRIODIQUES DE PHARMACOVIGILANCE : PSURS</u>	<u>2</u>
<u>I-B-3</u>	<u>AUTRES DISPOSITIONS PRÉVUES PAR LES RECOMMANDATIONS EUROPÉENNES (GUIDELINES)</u>	<u>3</u>
<u>I-C</u>	<u>MODALITÉS DE SUSPENSION OU DE RETRAIT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DE DIFFUSION DE L'INFORMATION</u>	<u>3</u>
	<u>II – DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE</u>	<u>4</u>
<u>II-A</u>	<u>BILAN DES DÉCLARATIONS TRANSMISES PAR LES LABORATOIRES BAYER ET FOURNIER À L'AFSSAPS À LA DATE DU 8 AOÛT 2001</u>	<u>5</u>
<u>II-A-1</u>	<u>DÉCLARATIONS IMMÉDIATES</u>	<u>5</u>
<u>II-A-2</u>	<u>TRANSMISSION DES PSURS</u>	<u>5</u>
<u>II-B</u>	<u>ANALYSE DES DONNÉES RELATIVES AUX CAS DE RHABDOMYOLYSE D'ÉVOLUTION FATALE</u>	<u>6</u>
<u>II-B-1</u>	<u>ANALYSE DES 59 DÉCÈS TRANSMIS LE 14 SEPTEMBRE PAR LE LABORATOIRE BAYER FRANCE</u>	<u>7</u>
	<u>III – ÉVOLUTION DE L'AMM DE LA CÉRIVASTATINE, DE 1998 À AOÛT 2001, ANNONCE DU RETRAIT DU MARCHÉ.</u>	<u>8</u>
	<u>IV - L'ANNONCE DU RETRAIT DU MARCHÉ LE 8 AOÛT 2001</u>	<u>10</u>
	<u>V - ORGANISATION DU RETRAIT DES PRODUITS LES 8 ET 9 AOÛT 2001</u>	<u>12</u>
	<u>VI – LA SITUATION APRÈS LE RETRAIT</u>	<u>12</u>
	<u>VII - ANALYSE DES DÉCLARATIONS DE PHARMACOVIGILANCE</u>	<u>14</u>
<u>VII-1</u>	<u>INTERPRÉTATION DE LA NOTION D'EFFET INDÉSIRABLE GRAVE ET INATTENDU CONSÉQUENCE SUR LES DÉCLARATIONS</u>	<u>14</u>
<u>VII-1-1</u>	<u>DÉCLARATIONS DE RHABDOMYOLYSE – IMPORTANCE DES CRITÈRES DE GRAVITÉ</u>	<u>14</u>
<u>VII-1-2</u>	<u>DÉCLARATIONS DE RHABDOMYOLYSE CONFIRMÉE D'ÉVOLUTION FATALE</u>	<u>14</u>
<u>VII-2</u>	<u>DONNÉES D'INCIDENCE DE RHABDOMYOLYSE FATALE OU NON</u>	<u>16</u>
	<u>VIII - SYNTHÈSE - CONCLUSION</u>	<u>17</u>
	<u>ANNEXE 1: les principales étapes de l'AMM de la cérvastatine</u>	<u>19</u>
	<u>ANNEXE 2 : Communiqués de presse</u>	<u>20</u>

I - Rappels sur les données réglementaires

I- A Autorisation de mise sur le marché

Les spécialités contenant de la cérvastatine, Staltor® et Cholstat® ont été enregistrées en France à l'issue d'une procédure européenne de reconnaissance mutuelle. L'état membre de référence est le Royaume-Uni qui, à ce titre est responsable de l'évaluation du dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et du suivi de la pharmacovigilance après l'octroi de cette autorisation.

Les titulaires de l'AMM en France sont le laboratoire BAYER pour la spécialité Staltor® et le laboratoire FOURNIER (par commodité de lecture, les laboratoires seront respectivement mentionnés "BAYER" et "FOURNIER" tout au long de ce rapport) pour la spécialité Cholstat®. Ces médicaments sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses et sont remboursés par la sécurité sociale à 65%.

Les premières autorisations de mise sur le marché ont été octroyées à "BAYER" au Royaume-Uni le 13 février 1997 pour leur spécialité Lipobay® dosée à 0,1 ; 0,2 et 0,3 mg (de cérvastatine par comprimé).

La procédure de reconnaissance mutuelle incluant les 14 autres Etats membres de l'Union européenne s'est achevée le 2 juillet 1997. La France a octroyé le 18 août 1997 l'AMM à "BAYER" pour la spécialité Staltor® dosée à 0,1 ; 0,2 et 0,3 mg.

Puis, dans le cadre d'un co-marketing avec "BAYER", propriétaire de la molécule, une AMM copie a été octroyée le 24 février 1998 à "FOURNIER" pour la spécialité Cholstat® aux mêmes dosages.

Il est à noter que depuis l'octroi de ces autorisations, seules ont été commercialisées les formes dosées à 0,1 et 0,3 mg.

Les spécialités Staltor® et Cholstat® dosées à 0,4 mg ont été commercialisées en France depuis mai 2001 à la suite d'une 2^{ème} procédure de reconnaissance mutuelle avec le Royaume-Uni comme Etat membre de référence.

En mars 2001, le Royaume-Uni a octroyé une AMM pour la spécialité Lipobay® dosée à 0,8 mg. Ce dosage à 0,8 mg a été temporairement commercialisé au Royaume-Uni jusqu'au 25 juin 2001, date à laquelle "BAYER" suspend la commercialisation en accord avec la MCA. Il est à noter que ce dosage à 0,8 mg n'a pas fait l'objet d'une demande d'AMM en France.

Aux Etats-Unis, les produits dosés à 0,2 et 0,3 mg de cérvastatine ont été commercialisés depuis le 26 janvier 1998 sous le nom Baycol®. Les spécialités Baycol® dosées à 0,4 et 0,8 mg ont été commercialisées respectivement en juillet 1999 et août 2000.

En France, au mois de juillet 2001, environ 500 000 patients étaient traités par cérvastatine (et quelques 6 millions dans le monde) ce qui représente 12% de part de marché des statines sur le territoire national (estimation de "BAYER").

I-B Les exigences de déclaration des effets indésirables concernant les médicaments enregistrés selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou nationale

En France, le décret n°95-278 du 13 mars 1995 décrivant l'organisation actuelle du système de pharmacovigilance définit les obligations de déclaration des effets indésirables par les professionnels de santé et les laboratoires pharmaceutiques. Ce décret a transposé en droit national, les dispositions communautaires de pharmacovigilance prévues dans la directive 93/39/CEE du Conseil concernant les médicaments enregistrés selon une procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle.

Les laboratoires pharmaceutiques doivent transmettre obligatoirement aux autorités sanitaires 2 types de déclaration : les déclarations immédiates d'effets indésirables (fiches CIOMS1) et les rapports périodiques de pharmacovigilance ou PSUR (*Periodic Safety Update Report*).

I-B-1 Déclarations immédiates

I-B-1-1 Que faut-il déclarer

En France, l'article R.5144-20 du Code de la santé publique prévoit que : "l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 doit déclarer immédiatement au directeur général de l'Afssaps tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à ce médicament ou produit qui lui a été signalé, notamment par les personnes mentionnées à l'article L.5122-11 qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour des médicaments".

I-B-1-2 Définition d'un effet indésirable grave, d'un effet indésirable inattendu

L'article R.5144-4 du Code de la santé publique donne une définition de l'effet indésirable, de l'effet indésirable grave et de l'effet indésirable inattendu :

- on entend par **effet indésirable** : *"une réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit"*.
- La notion de **gravité** d'un effet indésirable, qui conditionne l'obligation de déclaration immédiate, renvoie à 4 critères : *un effet indésirable grave est "un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation."*
- La notion du caractère **inattendu** d'un effet indésirable se définit comme étant *"un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit"*.

I-B-2 Rapports périodiques de pharmacovigilance : PSURs

En France, le 2^{ème} paragraphe de l'article R.5144-20 du Code de la santé publique prévoit que :

- L'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit transmet au directeur général de l'Afssaps un rapport présentant la synthèse des informations relatives à l'ensemble des effets indésirables qu'il a déclarés ou qui lui ont été signalés et de toutes les informations utiles à l'évaluation des risques et des bénéfices liés à l'emploi des médicaments ou produits qu'il exploite :

- immédiatement sur demande ;
- semestriellement durant les deux ans suivant l'AMM du médicament ou produit, ou sa modification lorsqu'elle est consécutive à un changement de composants, à de nouvelles indications thérapeutiques ou à de nouveaux modes d'administration ;
- annuellement les 3 années suivantes, puis tous les 5 ans.

Le rapport périodique (PSUR) contient une liste (*line-listing*) des effets indésirables survenus pendant la période considérée et rapportés au laboratoire pharmaceutique ainsi qu'une analyse et/ou synthèse de ces effets indésirables. Le chapitre 4 des recommandations destinées aux titulaires d'AMM (*Notice to Marketing Authorisation Holders – Pharmacovigilance Guidelines, January 1999*) définit le contenu des rubriques des PSURs.

I-B-3 Autres dispositions prévues par les recommandations européennes (guidelines)

Le règlement (CEE) n°2309/93 (articles 15 et 22) définit les obligations de pharmacovigilance pour les médicaments autorisés dans l'Union européenne selon la procédure centralisée. Ces obligations, qui ont été reprises dans les recommandations destinées aux titulaires d'AMM, prévoient que le titulaire de l'AMM doit informer immédiatement l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), la Commission européenne et les Etats membres de toute information nouvelle qui pourrait influencer l'évaluation des bénéfices et des risques de leur médicament.

En ce qui concerne la pharmacovigilance des médicaments enregistrés selon la procédure de reconnaissance mutuelle, les recommandations européennes (*Conduct of Pharmacovigilance for Medicinal Products Authorised through the Mutual Recognition Procedure, April 1999*) stipulent que l'Etat membre de référence est responsable de l'évaluation des données de la pharmacovigilance, en particulier des PSURs, et de manière générale, de la gestion de toute question relative à la pharmacovigilance des médicaments pour lesquels il a été rapporteur lors de la procédure d'enregistrement.

En France, en conformité au règlement (CEE) n°2309/93, des recommandations ont été émises par l'Agence du médicament et diffusées par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (Circulaire SNIP n°96-0763 du 18 octobre 1996) concernant les exigences de déclaration en France :

- déclaration immédiate à l'Afssaps de tout effet indésirable grave survenu en France,
- déclaration immédiate à l'Afssaps de tout effet indésirable grave et inattendu survenu en dehors de la Communauté.

Ces exigences de déclaration des effets indésirables sont appliquées en France pour tous les médicaments sans distinction de leur procédure d'enregistrement comme dans la plupart des Etats membres de l'Union européenne.

I-C Modalités de suspension ou de retrait de l'autorisation de mise sur le marché et de diffusion de l'information

En ce qui concerne la suspension ou le retrait d'un médicament du marché, initié par le laboratoire pharmaceutique, la seule obligation stipulée expressément dans le Code de la santé publique est celle prévue à l'article L.5124-6 : *"L'établissement pharmaceutique exploitant*

un médicament ou produit soumis aux dispositions du chapitre I du présent titre informe immédiatement l'Afssaps de toute action qu'il a engagée pour en suspendre la commercialisation, le retirer du marché ou en retirer un lot déterminé. Il doit en indiquer la raison si celle-ci concerne l'efficacité du médicament ou produit ou la protection de la santé publique."

Il n'y a donc pas d'obligation d'information préalable mais, dès lors que le motif de retrait invoqué concerne la protection de la santé publique, il y a obligation d'une information immédiate des autorités de santé.

Par ailleurs l'article R.5139 du Code de la santé publique prévoit que : *"Lorsque l'AMM est suspendue ou retirée, le titulaire doit prendre toutes dispositions utiles, notamment auprès des détenteurs de stocks, pour faire cesser la distribution de la spécialité..."*.

Au plan Européen, les recommandations de pharmacovigilance destinées aux titulaires d'AMM (*Notice to Marketing Authorisation Holders – Pharmacovigilance Guidelines*) stipulent dans le chapitre 6 : *"Dans le cas où le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable (...) le médicament doit être retiré du marché et les professionnels de santé informés. Cette décision peut-être prise volontairement par le titulaire de l'AMM. Les autorités compétentes doivent être informées avant toute action envisagée"*.

II – Données de pharmacovigilance

Le 8 août 2001, à la date de l'annonce du retrait des médicaments contenant de la cérvastatine par "BAYER", les données de pharmacovigilance dont disposait l'Afssaps consistaient en :

- les déclarations des effets indésirables graves transmises par "BAYER" et "FOURNIER" depuis la commercialisation du médicament en France,
- l'ensemble des PSURs (voir annexe 1, tableau récapitulatif des PSURs) dont les 2 plus récents (reçus le 2 mai 2001) couvrant la période 1 mars 2000 - 28 février 2001,
- un rapport préliminaire d'évaluation du profil de sécurité de la cérvastatine rédigé par l'Agence espagnole du médicament daté du 9 juin 2001,
- un rapport final d'évaluation daté du 8 juin 2001, rédigé par la *Medicines Control Agency (MCA)*, l'autorité sanitaire compétente au Royaume-Uni, dans le cadre de la demande de modification du RCP visant à contre-indiquer l'association cérvastatine-gemfibrozil (dans ce rapport figure un tableau provenant d'une étude appelée "PacifiCare n°1" – cf. VII-2 - comparant, pour une période d'étude de juillet à décembre 1999, l'incidence des cas de rhabdomyolyse rapportés avec les différentes statines disponibles aux Etats-Unis).

Un premier bilan global de ces données est proposé en II-A, suivi d'une analyse détaillée des déclarations portant sur les cas fatals de rhabdomyolyse (voir II-B).

II-A Bilan des déclarations transmises par les laboratoires BAYER et FOURNIER à l'Afssaps à la date du 8 août 2001

II-A-1 Déclarations immédiates

II-A-1-1 Observations survenues en France

Au 8 août 2001, 34 observations françaises de rhabdomyolyse ont été enregistrées dans les banques de données gérées par l'Unité de pharmacovigilance de l'Afssaps. Le premier cas de rhabdomyolyse a été rapporté le 9 avril 1999 et le dernier cas le 23 juillet 2001.

Parmi ces observations, 13 (dont 1 décès) ont été déclarées par "BAYER" et "FOURNIER" et les 21 autres ont été recueillies par le réseau des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Sur les 34 observations, 6 concernent une co-prescription cérivastatine-gemfibrozil.

Nombre de rhabdomyolyses enregistrées à l'Afssaps au 8 août 2001 et origine des déclarations

	Rhabdomyolyses	Rhabdomyolyses mortelles
CRPV	21	0
BAYER (Staltor®)	5	1*
FOURNIER (Cholstat®)	7	0
TOTAL	33	1

* Dossier transmis par BAYER mais peu documenté. Des données complémentaires n'ont pas pu être obtenues malgré de nombreuses relances.

II-A-1-2 Observations survenues dans les autres Etats membres de l'Union européenne

Les effets indésirables survenus dans l'Union européenne doivent être notifiés à l'Etat membre de Référence (voir I-B-1). Dans le cas de la cérivastatine, ces déclarations devaient être adressées par "BAYER" au Royaume-Uni, Etat membre de référence chargé du suivi de la pharmacovigilance des médicaments contenant de la cérivastatine dans l'Union européenne. L'ensemble des effets indésirables graves doivent, par ailleurs, être inclus dans les PSURs dont la France est destinataire.

II-A-1-3 Observations survenues hors Union européenne

Tous les effets graves et inattendus survenus hors de l'Union européenne devaient être déclarés immédiatement à l'Afssaps par "BAYER". Ces effets ont été par ailleurs consignés dans les PSURs remis aux dates prévues dans la réglementation et couvrant donc la période allant du début de mise sur le marché jusqu'au 28 février 2001.

Depuis le 1^{er} mars 2001 et jusqu'au 30 juin 2001, 19 cas de rhabdomyolyse confirmée et d'évolution fatale ont été rapportés à l'Afssaps. L'analyse et la chronologie de déclaration des cas fatals seront détaillées en II-B.

II-A-2 Transmission des PSURs

Les PSURs contiennent l'ensemble des effets indésirables qui ont été rapportés à "BAYER" pendant une période déterminée, et ce quel que soit le pays où se produisent les cas.

Compte tenu des accords de licence et de co-marketing, les PSURs relatifs à la cérvastatine ont effectivement été préparés par "BAYER", mais ils incluent aussi les données collectées par les laboratoires exploitant une spécialité contenant de la cérvastatine, et notamment les données de "FOURNIER".

Les PSURs ont été transmis à l'Afssaps dans les 60 jours après la date de clôture de recueil des informations pour la période considérée conformément aux recommandations européennes. La liste des PSURs transmis à l'Afssaps figurent en annexe 1 du document.

En ce qui concerne l'évolution du nombre de cas de rhabdomyolyse qui ont été rapportés dans les derniers PSURs, le tableau suivant peut être établi :

Répartition géographique des cas de rhabdomyolyse (y compris les décès) rapportés dans les PSURs 6,7 et 8

	PSUR6 (09/99 à 02/00)	PSUR7 (03/00 à 08/00)	PSUR8 (09/00 à 02/01)
France	2	13	9
Autres Etats membres	14	25	32
Hors Union européenne	109	161	274
Total	125	199	315

Il faut enfin rappeler que tous les effets indésirables (et notamment les cas de rhabdomyolyse) rapportés à "BAYER" depuis le 1^{er} mars 2001 devaient être intégrés dans le prochain PSUR prévu en mai 2002 et couvrant la période : 1^{er} mars 2001 - 28 février 2002.

II-B Analyse des données relatives aux cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale

Comme expliqué plus haut, les cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale, ont pu être soit déclarés immédiatement, soit uniquement rapportés dans les PSURs établis aux dates prévues par la réglementation.

Avant de discuter les délais de notification et les éventuels écarts en matière de déclaration, il est nécessaire d'établir un bilan précis des cas fatals, tels que "BAYER" l'a établi et communiqué à l'Afssaps en août et septembre 2001.

Trois dates doivent être retenues en ce qui concerne l'annonce du nombre de cas fatals :

- à la date du 8 août 2001, lors de l'annonce du retrait du marché par "BAYER", ce sont 31 cas qui sont annoncés dans les différents communiqués de presse de "BAYER" et/ou de la *Food and Drug Administration* (FDA),
- à la demande expresse de l'Afssaps, "BAYER" établit, le 10 août (en préparation d'une conférence téléphonique, cf. VI), un tableau de synthèse recensant la totalité des cas fatals dont "BAYER" a connaissance. Ce tableau fait état de 53 cas fatals,
- enfin, toujours à la demande de l'Afssaps, "BAYER" le 14 septembre, remet une nouvelle compilation, qu'il déclare exhaustive, des cas recensés de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale. Cette nouvelle liste porte à 59 le nombre de cas.

L'analyse qui va suivre se propose d'utiliser cette dernière liste exhaustive pour revoir en détails les 59 cas, leur date de survenue, de déclaration et de transmission aux autorités de santé.

II-B-1 Analyse des 59 décès transmis le 14 septembre par le laboratoire BAYER France

Au 14 septembre 2001, "BAYER" a transmis les copies de l'ensemble des fiches d'observation initiales et de suivi (*follow-up*) présentées selon le format CIOMS1, ainsi que les accusés de réception des fax de celles-ci à l'Afssaps¹.

59 cas sont présentés dans ce document. Dans ces 59 cas, figurent les 53 cas qui avaient été présentés, sous une forme résumée, le 10 août 2001, au cours de la conférence téléphonique, organisée à la demande de l'Afssaps, avec le siège de "BAYER". Six autres cas ont été retournés par "BAYER", après que les responsables de la pharmacovigilance de "BAYER" aient ré-analysé leur base de données.

C'est sur ces 59 cas que l'Afssaps a décidé d'évaluer les déclarations de "BAYER" en matière de pharmacovigilance.

L'analyse de ces cas conduit aux observations suivantes :

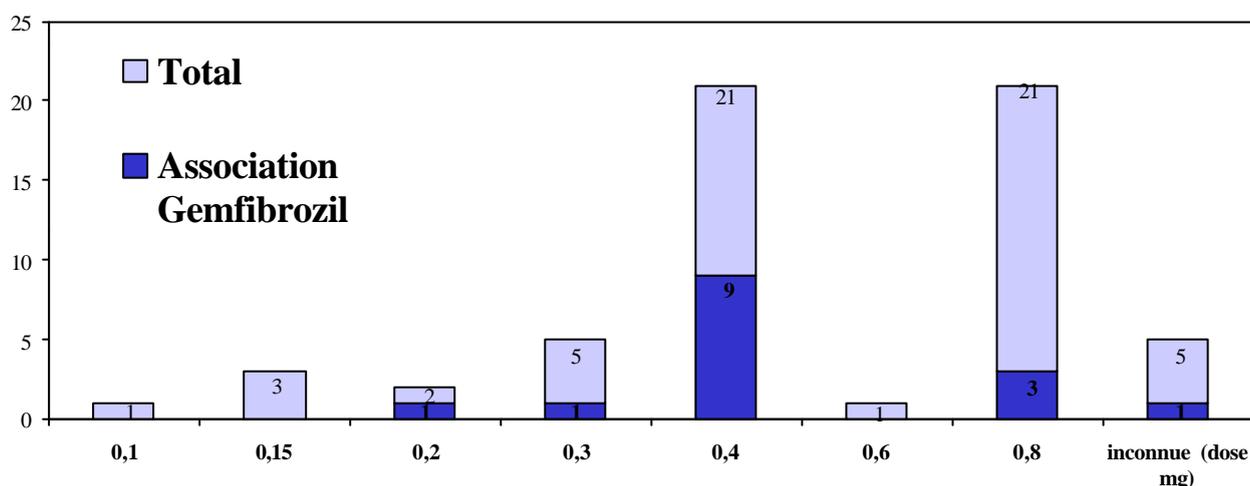
- Les 59 décès représentent les cas rapportés et colligés par "BAYER Allemagne" entre novembre 1998 et le 30 juin 2001. 40 de ces cas ont été transmis par "BAYER" à l'Afssaps, alors que 48 cas ont été transmis à la MCA.
- 19 d'entre eux n'ont pas été déclarés à l'Afssaps pour les motifs suivants :
 - 11 décès sont survenus dans un Etat membre de l'Union européenne : 6 en Allemagne, 3 en Espagne et 2 au Pays-Bas,
 - 8 décès sont survenus hors de l'Union européenne (6 aux Etats-Unis, 1 en Thaïlande et 1 au Mexique) et à ce titre auraient dû être déclarés aux autorités françaises.
- Sur les 59 cas, l'Afssaps a donc reçu 40 déclarations. Pour ces 40 cas déclarés par "BAYER France" :
 - La majorité est survenue aux Etats-Unis (37 cas sur 40),
 - 24 cas (soit 60 %), ont été notifiés immédiatement à l'Afssaps, soit le jour même de la réception du cas en provenance du siège de "BAYER Allemagne",
 - 5 cas ont été notifiés dans un délai de 15 jours,
 - 11 autres cas ont été rapportés au-delà de 15 jours avec un délai moyen de 3 mois et demi (de 1 à 6 mois).
- Au 30 juin 2001, "BAYER" avait connaissance de 53 cas fatals : 1 cas en 1998, 1 cas en 1999, 18 cas en 2000 (dont 13 aux Etats-Unis) et 33 cas en 2001 (dont 25 aux Etats-Unis). Il est important de noter que sur les 33 cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale rapportées en 2001, 23 ont été déclarés entre début mars et la fin juin 2001 soit après la date de clôture du *line-listing* du dernier PSUR.
- Les patients ont présenté une rhabdomyolyse d'installation rapide en quelques jours, ayant nécessité une hospitalisation. Le décès est soit lié directement aux complications de la rhabdomyolyse, soit à une complication de la réanimation ou la conséquence d'une décompensation d'une pathologie sous-jacente. En effet, dans la majorité des cas, il s'agit de patients âgés, le plus souvent coronariens, hypertendus et/ou

¹ Le 19 septembre 2001, une procédure d'arbitrage communautaire auprès du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) a été initiée par le Portugal en application de l'article 15bis de la directive 75/319/CEE (Royaume-Uni rapporteur, France co-rapporteur). Dans le cadre de cette procédure BAYER a préparé un rapport actualisé (23 octobre 2001) sur le bénéfice/risque de la cévistatine, rapport dans lequel un nouveau décompte des 99 cas de rhabdomyolyse confirmée avec évolution fatale a été établi. Le rapport est en cours d'analyse par le groupe européen de Pharmacovigilance.

diabétiques. Quand l'observation est documentée, la rhabdomyolyse s'accompagne toujours d'une insuffisance rénale aiguë sévère nécessitant le recours à la dialyse.

- En terme d'imputabilité, sur les 59 cas rapportés, il est possible :
 - d'éliminer une relation directe avec le médicament, pour 9 cas (décès survenus bien après la guérison de la rhabdomyolyse),
 - de considérer les cas plausibles pour 23 d'entre eux,
 - et 27 autres comme possibles (dont 13 cas peu documentés).
- La rhabdomyolyse survient le plus souvent rapidement au bout de quelques semaines de traitement parfois très rapidement lorsque la cérvastatine est prescrite en relais d'une autre statine bien tolérée :
- les posologies retrouvées pour les cas fatals sont variables (voir graphique 1) :
 - 0,4 mg dans 21 cas (dont 9 en association avec gemfibrozil),
 - 0,8 mg dans 21 cas (dont 3 en association avec gemfibrozil),
 - 11 cas pour des posologies inférieures à 0,4 mg, 1 cas à 0,6 mg. Enfin, pour 5 cas, la posologie est inconnue. Pour ces 17 cas, 3 sont en association avec le gemfibrozil.

Graphique 1 : Répartition des 59 décès déclarés en fonction de la dose



- parmi les 32 cas survenus aux Etats-Unis après la mise en place de la contre-indication avec le gemfibrozil (décembre 1999), on retrouve 8 cas associant la cérvastatine et le gemfibrozil.

III – Evolution de l'AMM de la cérvastatine, de 1998 à août 2001, annonce du retrait du marché.

Plusieurs étapes importantes marquent l'évolution de la connaissance du profil de sécurité de la cérvastatine, depuis sa première mise sur le marché :

1. Aux Etats-Unis, en **décembre 1999**, une contre-indication concernant l'association avec le gemfibrozil (médicament utilisé pour lutter contre les hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies commercialisé en France sous le nom de Lipur®) est ajoutée dans les mentions légales de Baycol®. La mention d'un risque de rhabdomyolyse accru lors de l'association avec le gemfibrozil apparaît effectivement dans les PSURs 5 et 6 (soumis aux autorités sanitaires européennes en mai 2000). Cependant, "BAYER" estime qu'il n'est pas

nécessaire de faire figurer cette contre-indication, compte tenu du faible taux de notification d'effets indésirables rapporté en Europe avec cette association médicamenteuse qui est peu fréquente, comparé aux Etats-Unis et en conséquence ne dépose pas de demande de modification du RCP européen.

2. En Europe, **en février 2001**, faisant suite à l'évaluation des PSURs 5 et 6, et à la demande de la MCA, "BAYER" dépose une demande de modification du RCP européen, pour faire apparaître la contre-indication avec le gemfibrozil. Le 17 avril 2001, l'Afssaps reçoit le rapport d'évaluation transmis par la MCA. Compte tenu des questions transmises par les Etats membres concernant le risque de l'association entre la cérvastatine et les autres fibrates, un complément d'information est donc demandé le 6 mai 2001 par la MCA à "BAYER". "BAYER" fournit un document de réponse à la fin du mois de mai 2001, et la MCA établit son rapport final le 8 juin 2001, dans lequel elle donne son accord pour introduire, dans le RCP, la contre-indication cérvastatine-gemfibrozil. Une mesure de restriction urgente sera initiée à la demande du Royaume-Uni le 25 juin 2001 (cf. infra) pour intégrer plus rapidement la contre-indication dans le RCP.
3. **en avril 2001**, les autorités espagnoles communiquent à la MCA des informations relatives à des décès rapportés en Espagne avec la cérvastatine. Ce problème est discuté lors de la réunion du Groupe de travail européen de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Working Party, PhVWP*) le **13 juin 2001**, au cours de laquelle les espagnols remettent aux membres du Groupe de travail un rapport préliminaire faisant état de 40 cas de rhabdomyolyse dont 3 décès (en Espagne). Dans 67% des cas, la cérvastatine était associée au gemfibrozil. Au cours de cette réunion, le PhVWP décide d'accélérer la procédure de variation de Type II qui est encore en cours d'évaluation (cf. supra).
4. **Le 19 juin 2001**, le Royaume-Uni envoie une alerte à l'ensemble des Etats membres les informant officiellement du déclenchement dans les prochains jours d'une mesure de restriction urgente ou USR (*Urgent Safety Restriction*) visant à contre-indiquer l'association cérvastatine-gemfibrozil. Le **25 juin 2001**, "BAYER" dépose la mesure de restriction urgente afin de modifier rapidement le libellé du RCP en ce qui concerne l'association cérvastatine-gemfibrozil en la passant du statut de "précaution d'emploi" au statut de "contre-indication". De même le libellé du RCP doit être modifié pour renforcer l'information concernant le risque de rhabdomyolyse dans les rubriques "Précautions particulières d'emploi", "Interactions" et "Effets indésirables".
5. **Le 26 juin 2001**, la procédure d'USR est finalisée avec une proposition pour le nouveau RCP qui inclut la contre-indication. En France, les rectificatifs d'AMM des spécialités Staltor® et Cholstat® sont effectués le 4 juillet 2001 et le 10 juillet une lettre d'information, validée par l'Afssaps, accompagnée du nouveau RCP est envoyée par "BAYER" et "FOURNIER" aux médecins généralistes, cardiologues et endocrinologues hospitaliers et libéraux, médecins internistes hospitaliers et pharmaciens hospitaliers et d'officine (DOM-TOM inclus). Le 16 juillet 2001, l'Afssaps diffuse un communiqué sur son site Internet contenant des informations relatives à cette nouvelle contre-indication ainsi que des recommandations destinées aux patients et aux professionnels de santé.
6. Lors de la réunion du PhVWP, **les 10 et 11 juillet 2001**, la MCA informe ses collègues européens que "BAYER" a cessé la commercialisation au Royaume-Uni de la forme dosée à 0,8 mg. A cette occasion, la MCA a demandé à "BAYER" de fournir une réévaluation complète du rapport bénéfice/risque des médicaments à base de cérvastatine au plus tard début septembre 2001 et de réaliser une étude d'interactions avec les autres médicaments de la classe des 'fibrates'. A cette même réunion, une téléconférence s'est

tenue avec la FDA ; cette dernière n'a apporté aucune information particulière sur la cérvastatine et les éventuelles actions en cours aux Etats-Unis.

7. A cette même réunion (**Juillet 2001**), le PhVWP décide de mettre en place une enquête européenne relative au rapport bénéfice/risque pour l'ensemble des "statines" et notamment de ré-évaluer le risque de rhabdomyolyse. Trois Etats membres (France, Royaume-Uni et Espagne) sont chargés de préparer les rapports d'évaluation pour discussion en octobre 2001.
8. **Le 7 août 2001**, une information sur la possibilité d'un arrêt de commercialisation de la cérvastatine par "BAYER" est portée à la connaissance de l'Afssaps dans la matinée. L'Agence contacte immédiatement "BAYER" France afin d'obtenir un complément d'information. Le pharmacien responsable de "BAYER" ne confirme pas l'information concernant un éventuel retrait du marché de la cérvastatine mais indique que concernant la cérvastatine *"des discussions sont en cours avec la FDA"*. L'Afssaps contacte alors la MCA qui déclare n'avoir aucune information sur ce sujet. Toutefois, à la demande de la France, la MCA prend contact de son côté avec les représentants de "BAYER" au Royaume-Uni, qui comme en France, ne confirment pas l'information. Cependant, la MCA appelle également à 17h00 (GMT), le siège de "BAYER" en Allemagne qui, cette fois, confirme qu'un communiqué de presse sera diffusé le 8 août 2001 matin pour annoncer le retrait du marché de la cérvastatine. Le 7 août 2001 à 18h30 GMT (soit 19h30 en France), la MCA adresse à l'ensemble des Etats membres, ainsi qu'à la Commission européenne et à l'Agence européenne (EMEA) une Alerte rapide les informant de la diffusion d'un communiqué par "BAYER" le lendemain matin.

IV - L'annonce du retrait du marché le 8 août 2001

Le 8 août 2001 à 8h45, le pharmacien responsable de "BAYER" envoie par fax à l'Afssaps la copie du communiqué de presse (une dépêche APM reprend l'information à 9h18).

Ce communiqué indique que "BAYER" a décidé de retirer du marché mondial, à l'exception du Japon, toutes les spécialités contenant de la cérvastatine quel que soit le dosage. Cette décision, précise le communiqué *"fait suite à des discussions avec les différentes agences du médicament"*, ce qui pour le cas de la France est totalement inexact. "BAYER" indique de plus, que le Japon n'est pas concerné par cette mesure car le gemfibrozil n'est pas commercialisé dans ce pays. Pour justifier sa décision de retrait, "BAYER" invoque :

- le non-respect (par les prescripteurs) de la contre-indication relative à l'association cérvastatine-gemfibrozil ;
- un risque de rhabdomyolyse, en cas de co-prescription avec le gemfibrozil ; risque qui est plus important avec la cérvastatine qu'avec les autres statines.

Le même jour, aux Etats-Unis, dans une lettre d'information envoyée aux professionnels de santé, "BAYER" justifie sa décision de retrait par des données de pharmacovigilance qui montrent une augmentation de l'incidence des rhabdomyolyses associées à la cérvastatine comparée aux autres statines, en particulier en cas de co-prescription avec le gemfibrozil.

Le message délivré par "BAYER" aux Etats-Unis n'est donc pas exactement le même que celui diffusé dans le communiqué de presse en Europe. Il est à noter qu'aux Etats-Unis, il existait, jusqu'au 1^{er} août 2001, une spécialité dosée à 0,8 mg.

Le même jour, la FDA diffuse sur son site internet un communiqué annonçant le retrait volontaire du marché américain de la cérvastatine par "BAYER". La FDA mentionne que les cas de décès ont été plus fréquemment rapportés aux Etats-Unis lorsque la cérvastatine était utilisée à haute dose (c'est-à-dire à 0,8 et 0,4 mg) et en particulier lorsque la cérvastatine était associée au gemfibrozil. La FDA indique qu'aux Etats-Unis, 31 décès liés à la prise de cérvastatine ont été rapportés dont 12 liés à une association avec le gemfibrozil.

A 17h00 le 8 août, les représentants de "BAYER" et "FOURNIER" sont convoqués à l'Afssaps. Au cours de la réunion il apparaît :

- que les représentants français de "BAYER" ne peuvent fournir aucune information complémentaire à l'Afssaps. La position de "BAYER" se limite aux informations diffusées dans le communiqué de presse du matin ; "BAYER" persiste dans l'information selon laquelle c'est l'association avec le gemfibrozil qui pose problème.
- la mention d'échanges avec la FDA, au cours du mois de juillet et août pour des questions de pharmacovigilance. Il est même mentionné un courrier que la FDA aurait adressé à "BAYER" le 03 août. L'Afssaps confirme qu'elle n'a pas eu connaissance de ces informations et demande à "BAYER" la transmission de toutes ces informations, y compris le courrier de la FDA.

Par ailleurs, les laboratoires ont informé l'Afssaps de la mise à disposition, par chacun des laboratoires, d'un numéro de téléphone, pour répondre aux questions soulevées par le retrait du marché de la cérvastatine. L'Afssaps demande à "BAYER" de prendre des dispositions pour que la réponse téléphonique puisse s'étendre après 20h00.

Enfin, au cours de cette réunion, l'Afssaps informe les 2 laboratoires de la décision de suspension immédiate des AMM de Staltor® et Cholstat® accompagnée du rappel de l'ensemble des lots disponibles sur le territoire qui débutera le 9 août 2001 au matin.

A 21h00, sur la base des informations disponibles, l'Afssaps diffuse un communiqué de presse qui informe qu'elle suspend les AMM de Staltor® et Cholstat® et recommande aux prescripteurs de ne plus instaurer de nouveaux traitements par Staltor® et Cholstat® et d'interrompre les traitements en cours. Ce communiqué informe également les patients traités par ces médicaments ayant des douleurs musculaires ou ceux prenant simultanément du gemfibrozil (Lipur®) d'arrêter de prendre du Staltor® ou du Cholstat® et de consulter rapidement leur médecin. Dans les autres cas, les patients doivent arrêter leur traitement par Staltor® ou Cholstat®, la consultation du médecin traitant pour adapter le traitement pouvant se faire sans urgence.

En ce qui concerne le courrier du 3 août, adressé par la FDA à "BAYER Etats-Unis", l'Afssaps reçoit le 13 août 2001, une copie de cette lettre. Dans ce courrier, la FDA signale que suite au retrait du marché au Royaume-Uni de la spécialité dosée à 0,8 mg de cérvastatine (Lipobay®), elle prend acte de l'arrêt de la commercialisation de cette même spécialité dosée à 0,8 mg aux Etats-Unis décidé par "BAYER" depuis le 1^{er} août 2001. C'est aussi dans ce courrier que la FDA demande à "BAYER" de procéder à une nouvelle évaluation du profil de sécurité de la cérvastatine, notamment au regard du risque de rhabdomyolyse qui serait supérieur avec la cérvastatine qu'avec les autres statines. C'est la copie de ce courrier qui permet à l'Afssaps d'être informé du retrait du marché américain de la forme la plus dosée en cérvastatine.

V - Organisation du retrait des produits les 8 et 9 août 2001

" FOURNIER " a transmis par messagerie les éléments nécessaires, à l'élaboration du retrait le 8 août à 17h45. "BAYER France" a transmis les premiers éléments le 9 août à 10h02. Les derniers éléments ont été transmis à 11h59. Le retrait a été validé vers 12h30.

La décision de suspension de mise sur le marché est datée du 9 août, jour du retrait de produits. Un de ses considérants mentionne « considérant le risque de rhabdomyolyse dû à la cérvastatine, même en l'absence d'association avec le gemfibrozil ».

Le 9 août 2001, la décision de suspension des AMM de Staltor® et Cholstat® est effective et la procédure de rappel des lots est initiée.

Par ailleurs, le ministère de la santé a diffusé également un communiqué de presse reprenant les recommandations émises la veille par l'Afssaps.

L'Afssaps met en place une cellule de crise afin de gérer les nombreux appels qu'elle reçoit. Cette cellule sera maintenue en permanence et ce tant que le nombre d'appels restera important. Dans la seule journée du 9 août, l'Afssaps a reçu plus de 500 appels. Le réseau des 31 Centres régionaux de pharmacovigilance ainsi que les DRASS ont participé activement pour relayer l'information auprès des professionnels de santé et des patients.

VI – La situation après le retrait

Le 10 août 2001, à la demande expresse de l'Afssaps, et afin de disposer d'éléments d'information précis sur les raisons de l'arrêt de commercialisation de la cérvastatine, à 10h00, une conférence téléphonique a lieu entre l'Afssaps et le siège de "BAYER" en Allemagne. Un document contenant un tableau récapitulatif des cas de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale rapportés à "BAYER" jusqu'à la date du 30 juin 2001 est envoyé par "BAYER" à l'Afssaps. Dans ce document, "BAYER" mentionne **53 décès** (suite à une rhabdomyolyse) liés à la prise de cérvastatine.

Ce nombre ne tient pas compte du décès notifié en France, "BAYER" n'ayant comptabilisé que les cas de rhabdomyolyse confirmée par rapport à des critères bien définis (voir VII-1-1).

Le 13 août 2001, "BAYER" transmet à l'Afssaps, ainsi qu'à l'ensemble des Etats membres, un dossier reprenant en détail les informations transmises le 10 août par téléfax. Dans ce dossier figure un rapport, daté du 15 juin 2001, relatif aux résultats d'une étude observationnelle rétrospective (PacifiCare N°1). Il apparaît que ce rapport d'étude, n'avait pas été transmis par "BAYER" à l'Afssaps et en Europe, seule la MCA a reçu une copie de ce rapport le 18 juin 2001. Ce rapport, bien que non transmis à l'Afssaps se révèle peu informatif, dans la mesure où cette étude porte sur des données recueillies entre le 1^{er} juillet et le 31 décembre 1999, alors que le nombre de rhabdomyolyses, notamment celles d'évolution fatale, sera en augmentation surtout à partir de l'année 2000.

Le même jour, l'Afssaps diffuse un **2^{ème} communiqué de presse** (voir annexe 2) dans lequel elle rappelle les recommandations faites aux patients dans le précédent communiqué. Elle mentionne que le retrait de la cérvastatine ne remet pas en cause le rapport bénéfice/risque

des autres médicaments de la classe des statines et donne une liste des autres statines disponibles en France qui peuvent être utilisées en remplacement de la cérvastatine.

En France, les lettres validées par l'Afssaps informant les professionnels de santé du retrait du marché de la cérvastatine, sont envoyées par "FOURNIER" et "BAYER" respectivement le 9 août et 10 août 2001.

Le 13 août 2001, dans un communiqué de presse, "BAYER" indique que 52 décès dans le monde (suite à une rhabdomyolyse) pourraient être liés à la prise de cérvastatine et s'explique sur les raisons de sa communication brutale sans avoir au préalable informé les autorités sanitaires. "BAYER" indique qu'il a agi conformément aux normes qui régissent les marchés boursiers et qu'en conséquence il ne pouvait annoncer le retrait de la cérvastatine avant d'en informer les milieux financiers.

Le 21 août 2001, l'Afssaps diffuse un 3^{ème} **communiqué de presse** (voir annexe 2) sur son site Internet depuis l'annonce du retrait de la cérvastatine. L'Afssaps rappelle la chronologie des événements depuis juillet 2001, date à laquelle une contre-indication concernant l'association avec le gemfibrozil a été ajoutée en urgence dans le RCP des spécialités contenant de la cérvastatine.

Le 23 août 2001, "BAYER" annonce le retrait de la cérvastatine au Japon, le dernier marché au monde où le médicament était encore disponible. Pour "BAYER", cette décision fait suite à l'annonce de l'arrivée prochaine du gemfibrozil sur le marché japonais.

Les 4 et 5 septembre 2001, le Groupe de travail européen de pharmacovigilance décide d'accélérer la procédure d'évaluation concernant les atteintes musculaires observées avec les statines afin de disposer des premiers résultats dès le mois d'octobre. Le Royaume-Uni confirme que son rapport sur la réévaluation du bénéfice/risque de la cérvastatine serait diffusé à l'ensemble des Etats membres avant la prochaine réunion du Groupe de travail.

Le 10 septembre 2001, le directeur général de l'Afssaps organise une réunion avec les représentants de "BAYER" France. Lors de cette réunion, "BAYER" France a présenté un tableau de synthèse de l'ensemble des cas de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale qui lui ont été rapportés ainsi qu'un bilan des observations françaises de rhabdomyolyse enregistrées et déclarées à l'Afssaps.

Les 13 et 14 septembre 2001, suite à la demande de l'Afssaps, "BAYER" France transmet le rapport concernant la réévaluation du bénéfice/risque de la cérvastatine, les tableaux présentés lors de la réunion du 10 septembre ainsi que la copie des fiches de déclaration initiale et de suivi CIOMS1 des 59 cas de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale.

Le 19 septembre 2001, le Portugal engage une procédure d'arbitrage communautaire auprès du Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) en application de l'article 15bis de la directive 75/319/CEE.

Une inspection du Service de Pharmacovigilance au siège de "BAYER France" est conduite par les services de l'inspection de l'Afssaps les 20 et 21 septembre 2001.

Fin septembre, l'Afssaps écrit à l'Agence européenne (EMA) pour lui faire connaître son intention de déposer une procédure d'arbitrage (article 12) sur l'ensemble de la classe des

statines. Toutefois, l'Afssaps précise que cette procédure d'arbitrage ne sera initiée qu'après avoir eu connaissance des résultats de l'évaluation du profil de tolérance des statines, telle qu'elle a été initiée par le groupe de travail européen de Pharmacovigilance.

A la fin du mois de septembre et au début d'octobre, les différentes associations de patients qui se sont constituées contre le STALTOR® et CHOLSTAT®, sont reçues à l'Afssaps pour étudier la mise en place d'un système de recueil des informations complémentaires sur des effets indésirables (fatals ou non) dont les patients déclarent être victimes, mais qui n'auraient pas été transmis au système français de pharmacovigilance. Un questionnaire standardisé est adopté. Les représentants des associations acceptent le principe de diffuser ces questionnaires à leurs adhérents afin d'effectuer ou de compléter le suivi de pharmacovigilance.

VII - Analyse des déclarations de pharmacovigilance

VII-1 Interprétation de la notion d'effet indésirable grave et inattendu, conséquence sur les déclarations

Comme indiqué en I-B-1 et I-B-2, un laboratoire titulaire d'AMM doit déclarer immédiatement les effets indésirables graves.

VII-1-1 Déclarations de rhabdomyolyse – importance des critères de gravité

En ce qui concerne les déclarations de rhabdomyolyse, il faut tout d'abord rappeler que les critères biologiques et cliniques pour définir une rhabdomyolyse ne sont pas strictement codifiés ou ne font pas l'objet d'une standardisation internationale. A ce titre, les critères retenus par "BAYER" pour définir une "*rhabdomyolyse confirmée*" sont :

- Myoglobulinurie (seule ou associée),
- élévation des CPK 1500 UI associée à une rhabdomyolyse ou une myopathie ou des symptômes musculaires ou une insuffisance rénale,
- Insuffisance rénale associée à une rhabdomyolyse ou une myopathie ou des symptômes musculaires ou une élévation des CPK,
- Symptômes musculaires sévères associés à une rhabdomyolyse ou une myopathie ou une élévation des CPK.

Ainsi, tous les cas de rhabdomyolyse, d'intensité variable, n'ont pas été déclarés immédiatement par "BAYER" ; en particulier, les cas dont la gravité ne justifiait pas une déclaration immédiate. Par ailleurs, pour les cas de rhabdomyolyse considérés comme "non graves", s'agissant d'un effet indésirable attendu, ils doivent, lorsqu'ils sont notifiés au système national de pharmacovigilance, être mentionnés dans les listes des effets indésirables (*line-listings*) contenues dans le PSUR de la période concernée

VII-1-2 Déclarations de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale

Pour les cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale, il faut tout d'abord rappeler que l'évolution fatale est considérée comme une condition de gravité qui justifie une déclaration immédiate aux autorités de santé (voir I-B-1). A ce titre, toute rhabdomyolyse d'évolution fatale devait faire l'objet d'une déclaration immédiate à l'Afssaps (ou à l'Etat de Référence selon le territoire considéré).

L'Afssaps constate que tous les cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale survenus en dehors de l'Union européenne n'ont pas fait l'objet d'une déclaration immédiate (voir II-B-1) :

- Pour ce qui concerne les cas survenus en Europe (ces cas sont à notifier au Royaume-Uni), il faut noter que le 1^{er} cas de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale a été rapporté à "BAYER" en novembre 1998. Il s'agit d'une observation allemande qui n'a donc pas fait l'objet d'une déclaration immédiate à l'Afssaps mais dont l'information est intégrée dans le PSUR 4 couvrant la période 1^{er} septembre 1998 – 28 février 1999. Les autres observations de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale ont été signalées dans les PSURs 6, 7 et 8.
- Pour les cas survenus hors Union européenne, il faut rappeler que 8 cas n'ont pas été notifiés immédiatement, ils sont consignés dans les PSURs correspondants. "BAYER France" déclare avoir considéré ces cas comme un effet indésirable attendu et ne les a donc pas déclarés immédiatement. De plus, en termes d'immédiateté de la déclaration, l'Agence constate que pour les 59 cas fatals, si 40 cas ont été notifiés à l'Afssaps, 11 cas ont été notifiés avec un délai au delà des 15 jours réglementaires.

Il faut enfin signaler que, dans les "line-listings" des PSURs, alors que les effets indésirables sont classés par système-organe pour permettre d'identifier plus facilement les effets indésirables de même nature, les cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale se trouvent disséminés dans plusieurs système-organe en fonction des autres effets indésirables associés. De plus, dans aucun des PSURs, "BAYER" ne présente de synthèse des cas de rhabdomyolyse, ni *a fortiori*, des cas d'évolution fatale. Ainsi, c'est seulement grâce aux informations adressées par "BAYER" le 14 septembre 2001, à la demande de l'Afssaps (voir II-B), qu'il a été possible de reconstituer la liste chronologique des décès en relation avec une rhabdomyolyse, tels qu'ils ont été rapportés dans les derniers PSURs :

- PSUR 6 (1/09/99 – 29/02/00) : Pendant cette période, 2 cas de rhabdomyolyse d'évolution mortelle ont été rapportés. Aucun de ces 2 décès n'est signalé dans la partie consacrée aux atteintes musculaires.
- PSUR 7 (1/03/00 – 31/8/00) : Sur les 8 cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale, seuls 2 cas ont été consignés sous la rubrique "atteintes musculo-squelettiques" dont le décès rapporté en France sous le terme "nécrose musculaire". Il faut noter d'ailleurs que ce cas français n'a finalement pas été retenu par "BAYER" comme étant une rhabdomyolyse confirmée. Ce cas ne figure donc pas dans le tableau des 59 décès associés à la céxivastatine transmis par "BAYER" en septembre 2001.
- PSUR 8 (1/09/00-28/02/01) : 18 cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale ont été rapportés dont seulement 7 sont mentionnés sous la rubrique « atteintes musculo-squelettiques ».

Ainsi, même si les cas fatals ont été en majeure partie consignés, "BAYER" n'a pas présenté de façon claire et synthétique les décès par rhabdomyolyse dans les différents PSURs.

On peut aussi comparer l'évolution des notifications de cas de rhabdomyolyse fatale au cours du temps. Le tableau suivant résume, pour les 3 derniers PSURs, couvrant la période septembre 1999 à février 2001, ces cas et montre une augmentation de la fréquence de notification.

Cas de rhabdomyolyse d'évolution rapportés dans les périodes correspondant aux 3 derniers PSURs

	PSUR6 01/09/99-29/02/00	PSUR7 01/03/00-31/08/00	PSUR8 01/09/00-28/02/01
Rhabdomyolyses d'évolution fatale rapportées dans le PSUR	2	8	18
Rhabdomyolyses confirmées d'évolution fatale mentionnées dans le tableau des 59 décès (bilan au 30/06/01)	3	7	15

En conclusion, il est confirmé que l'Afssaps n'a eu connaissance que de 40 cas sur les 59 pris comme base de discussion avec "BAYER" au mois de septembre 2001.

Parmi les 19 manquants, 11 n'avaient pas été déclarés en raison de leur survenue sur le territoire d'un autre Etat membre européen ; en revanche les 8 autres auraient dû être déclarés. La vérification de toutes les dates de transmission à l'Afssaps permet aussi de confirmer que, au 30 juin 2001, l'Agence avait connaissance de 37 cas et que les trois derniers cas connus de l'Afssaps ont été transmis en juillet et en août 2001.

VII-2 Données d'incidence de rhabdomyolyse fatale ou non

Dans le tableau transmis par "BAYER" le 10 août 2001 relatif aux rhabdomyolyses confirmées et prises en compte jusqu'au 30 juin 2001, il faut noter que sur 1103 rhabdomyolyses, plus de 50% se sont produites avec la cérvastatine seule (677) et que 69% (763) sont survenues aux Etats-Unis.

Sur les 53 cas de rhabdomyolyse confirmée d'évolution fatale déclarés à "BAYER" jusqu'au 30 juin 2001, 20 cas sont intervenus entre 1998 et 2000, 33 cas sont apparus en 2001 (dont 25 aux Etats-Unis). Sur les 33 cas de rhabdomyolyse d'évolution fatale rapportées en 2001, 23 ont été déclarés entre début mars et la fin juin 2001 soit après la clôture du dernier PSUR.

Enfin, les cas de décès mal documentés ou ne répondant pas aux critères définis par "BAYER" sont exclus de ce bilan. Il en est ainsi par exemple du décès rapporté en France et enregistré dans le PSUR7 qui n'a finalement pas été considéré par "BAYER" comme une rhabdomyolyse confirmée.

Un dernier élément doit être discuté, sur le profil de sécurité de la cérvastatine. Il s'agit de l'étude PacifiCare N°1, qui a été adressée à la MCA en juin 2001. De cette étude intitulée "risque de myopathies secondaires à l'utilisation d'un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statines), données issues d'une mutuelle américaine", il faut signaler que :

- cette étude a été effectuée sur la période allant du 01/07/1999 au 31/12/1999. Jusqu'à la fin 1999, seules 2 rhabdomyolyses d'évolution fatale avaient été déclarées dans le monde.
- l'accent est mis essentiellement sur l'augmentation du risque de myopathies lors de l'association cérvastatine-gemfibrozil. En effet, le risque est augmenté de 26 fois.
- Le risque de myopathie lié à la cérvastatine n'apparaît pas, dans cette étude, significativement différent du risque de myopathies lié aux autres statines.

Au total, au moment de la mise à disposition de cette étude (transmise uniquement au Royaume-Uni le 15 juin 2001), les données ne mettaient en évidence que l'augmentation du risque de myopathies lors de l'association cérvastatine-gemfibrozil. Cette interaction cérvastatine-gemfibrozil était déjà intégrée dans le RCP aux Etats-Unis depuis fin 1999. Cette contre-indication ne sera introduit dans le RCP européen que le 25 juin 2001 par le biais d'une mesure de restriction urgente.

VIII - Synthèse - Conclusion

Le risque de survenue d'une rhabdomyolyse est connu des professionnels de santé et est mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), non seulement pour la cérivastatine mais également pour toutes les autres statines qui ont été commercialisées avant la cérivastatine. La rhabdomyolyse constitue un effet dit de « classe ».

En juillet 2001, après la mise en place de la "mesure de restriction urgente", les mentions du RCP des médicaments contenant de la cérivastatine ont été renforcées pour faire apparaître la contre-indication de l'association avec le gemfibrozil (Lipur®) et une modification des rubriques "Précautions particulières d'emploi", "Interactions" et "Effets indésirables". Une lettre d'information a aussi été adressée aux professionnels de santé (médecins et pharmaciens) par "BAYER" et "FOURNIER" et l'Afssaps a diffusé sur son site Internet les recommandations suivantes :

- l'association cérivastatine et gemfibrozil est contre-indiquée. Tout patient recevant cette association doit immédiatement consulter son médecin pour interrompre un des deux traitements et le faire remplacer par un traitement approprié ;
- la dose initiale usuelle de cérivastatine est de 0,1 mg une fois par jour. La dose maximale recommandée est de 0,4 mg par jour ;
- les posologies doivent être adaptées en fonction du taux de LDL – cholestérol, de l'objectif thérapeutique et de la réponse du patient. L'adaptation posologique se fera à des intervalles de 4 semaines ou plus. Si nécessaire, la posologie pourra être augmentée par paliers de 0,1 mg ;
- pour rappel, les médecins doivent informer leurs patients traités par cérivastatine de cet éventuel effet indésirable et leur demander de signaler immédiatement toute douleur musculaire inexplicable ou toute faiblesse musculaire. Le traitement par la cérivastatine devra être interrompu en cas d'élévation significative des CPK ou si une atteinte musculaire est diagnostiquée ou suspectée.

Ainsi, sur la base des données de pharmacovigilance dont disposait l'Afssaps en juin-juillet, après les discussions et conclusions du Groupe de travail européen de pharmacovigilance (PhVWP), et considérant le renforcement des conditions d'utilisation de la cérivastatine mis en place en juillet, le niveau de suivi de la cérivastatine semblait adapté au niveau d'information dont disposaient les autorités de santé. Ainsi, l'utilisation des médicaments contenant de la cérivastatine pouvait être maintenue pourvu que la prescription, et le suivi clinique y afférant, se fassent dans le respect des mentions légales rappelées ci-dessus. Deux raisons militaient en faveur de cette attitude :

1. Un grand nombre de cas de rhabdomyolyse a été rapporté avec les spécialités dosées à 0,8 mg de cérivastatine, notamment aux Etats-Unis. Or ce dosage n'est pas autorisé en France, et n'est donc pas disponible sur le territoire. A cet égard, la situation aux Etats-Unis semble particulière, comparée à la situation européenne. En effet, c'est aux Etats-Unis que l'on retrouve l'utilisation des plus fortes doses, l'initiation des traitements à des doses élevées, et enfin l'association fréquente avec un fibrate, et notamment le gemfibrozil.
2. En France, les références médicales opposables (RMO) indiquent qu'il n'y pas lieu d'associer statine et fibrate, en raison du risque d'addition des effets indésirables notamment musculaires, sauf en cas d'hyperlipidémies sévères non contrôlées et associées à un risque vasculaire élevé.

Cependant, et compte tenu de l'évolution des connaissances sur le profil de tolérance de la cérvastatine, dans une démarche prospective le Groupe PhVWP a considéré nécessaire de procéder à une ré-évaluation de la toxicité musculaire de l'ensemble de la classe des statines. Les résultats de cette ré-évaluation sont en discussion en novembre.

Ainsi, alors que la question du risque de rhabdomyolyse, avec la cérvastatine et les autres statines restait en évaluation, et qu'une première action européenne avait été entreprise, il n'y avait pas, en juillet 2001, notion d'une évolution rapide et brutale de l'incidence de cas de rhabdomyolyse (fatale ou non) sous cérvastatine.

En termes d'obligation de pharmacovigilance, ce rapport montre que "BAYER" a procédé à la déclaration immédiate de la majorité des cas fatals de rhabdomyolyse, même si il est établi que i) certains cas n'ont pas fait l'objet de déclaration immédiate et ii) certains cas ont été déclarés avec un retard notable par rapport à la date de survenue ou de notification à "BAYER".

Dans ce contexte d'évolution de la connaissance du profil de tolérance de la cérvastatine, il faut rappeler différents évènements qui se sont déroulés aux Etats-Unis au mois de juillet et août et dont l'Afssaps (et *a priori* les autorités de santé en Europe) n'a eu connaissance qu'après le 8 août.

En effet, en cette période de juillet-août 2001, différentes réunions ont eu lieu entre "BAYER" et la *Food and Drug Administration* (FDA) (dont la réunion du 24 juillet). Au cours de ces rencontres, il semble que de nombreuses données sur le profil de sécurité de la cérvastatine ont été échangées et des actions proposées. Ainsi, il faut noter en particulier la décision, prise par "BAYER" (et dont la FDA prend note dans une lettre le 03 août) d'arrêter la commercialisation du dosage à 0,8 mg à compter du 1^{er} août 2001 aux Etats-Unis. C'est aussi à cette période que la FDA a demandé une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la cérvastatine pour l'ensemble des dosages commercialisés.

Ces informations capitales, et notamment la décision d'arrêt de commercialisation du 0,8 mg, associées à l'augmentation des cas de rhabdomyolyse qui intervient à partir de mars 2001 (après la clôture du dernier PSUR) permettent à l'Afssaps de reconstituer *a posteriori*, l'évolution de la connaissance du profil de sécurité de la cérvastatine, dans les derniers mois avant la décision d'arrêt de commercialisation prise par "BAYER".

Ces informations, qui éclairent d'un jour nouveau la décision de "BAYER" n'ont pas été, au début du mois d'août transmises par "BAYER" aux autorités européennes.

Ainsi, au 8 août 2001, à l'annonce de la décision de l'arrêt de commercialisation de la cérvastatine, prise par "BAYER" de façon unilatérale et sans concertation préalable, les autorités de santé européennes n'ont pas d'information précise sur les motifs réels de santé publique qui justifient cette décision et l'urgence de sa mise en place, alors qu'une action de ré-évaluation était en cours au niveau européen.

En matière d'obligations quant à la procédure d'arrêt de commercialisation et de retrait, l'Agence constate que si « BAYER » a respecté, à la lettre, la réglementation applicable en matière de retrait, la firme n'en a pas respecté l'esprit dès lors que le délai de notification de sa décision ne pouvait permettre à l'Afssaps d'évaluer la pertinence des raisons invoquées par "BAYER".

ANNEXE 1

Récapitulatif des données de l'AMM

Etapas de la procédure	Date	Commentaires
1 ^{ère} AMM au Royaume-Uni (UK)	13 02 1997	
Fin de la procédure de Reconnaissance mutuelle J90	02 07 1997	
Octroi AMM France - pour BAYER : Staltor® 0,1 - 0,2 - 0,3 mg - pour FOURNIER : Cholstat® 0,1 - 0,2 - 0,3 mg	18 08 1997 24 02 1998	Début de commercialisation au 07/09/98 pour les seules formes dosées à 0,1 et 0,3 mg
Demande d'extension au dosage 0.4 mg : fin de la reconnaissance mutuelle N°2	11 07 2000	
Octroi AMM France - pour BAYER : Staltor® 0,4 mg - pour FOURNIER : Cholstat® 0,4 mg	21 09 2000	Mai 2001 : commercialisation en France

Récapitulatif des soumissions de PSURs

PSUR N°	Période couverte	Date de soumission	Commentaire
PSUR 1	13/02/97 – 31/08/97	03 11 1997	Ce PSUR couvre en grande partie une période qui précède l'octroi de la première AMM en France Pas de rapport de la MCA*
PSUR 2	01/09/97 – 28/02/00	14 05 1998	Rapport d'évaluation MCA : 27/08/98
PSUR 3	01/03/98 – 31/08/98	02 11 1998	Rapport d'évaluation MCA : 16/02/99
PSUR 4	01/09/98 – 28/02/99	03 05 1999	Rapport d'évaluation MCA : 25/06/99
PSUR 5 PSUR 6	01/03/99 – 31/08/99 01/09/99 – 29/02/00	Soumission conjointe le 02 05 2000	Rapport d'évaluation MCA : 05/12/00
PSUR 7 PSUR 8	01/03/00 – 31/08/00 01/09/00 – 28/02/01	Soumission conjointe le 02 05 2001	Rapport d'évaluation MCA : en attente

* MCA = Medicines Control Agency, Agence du médicament au Royaume-Uni, rapporteur du dossier Cérivastatine, dans le cadre de la procédure d'enregistrement par reconnaissance mutuelle.

ANNEXE 2

Copie des communiqués de presse.