



Le 23 février 2007

À l'intention des professionnels de la santé

**Objet :** Fréquence accrue de fractures chez des patientes ayant reçu des comprimés AVANDIA<sup>®</sup> (maléate de rosiglitazone) comme traitement à long terme du diabète de type 2.

GlaxoSmithKline Inc. (GSK), à la suite de discussions avec Santé Canada, désire vous faire part de nouveaux renseignements sur l'innocuité des produits contenant de la rosiglitazone, par ex. les comprimés AVANDIA<sup>®</sup> (maléate de rosiglitazone), AVANDAMET<sup>®</sup> (maléate de rosiglitazone et chlorhydrate de metformine) et AVANDARYL<sup>MC</sup> (maléate de rosiglitazone et glimépiride). Ces produits sont employés dans le traitement du diabète de type 2.

L'étude ADOPT<sup>1</sup> (A Dibetes Outcome and Progression Trial – Étude d'intervention sur l'évolution du diabète) a récemment pris fin. Cette étude à double insu avec répartition aléatoire et groupe parallèle a été menée chez des patients ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2 dont l'évolution a été suivie pendant 4 à 6 ans. L'étude visait principalement à comparer l'équilibre glycémique qu'a procuré la rosiglitazone à celui obtenu par la metformine et le glyburide en monothérapie chez 4 360 sujets répartis aléatoirement.

- Au cours de l'étude ADOPT, un nombre significativement plus élevé de femmes ayant reçu de la rosiglitazone ont subi des fractures par rapport à celles ayant reçu la metformine ou le glyburide (9,3 % vs 5,1% et 3,5%, respectivement). La majorité de ces fractures se situaient au niveau du bras (humérus), de la main ou du pied; les foyers de fractures différant de ceux associés à l'ostéoporose post-ménopausique (par ex., hanche ou vertèbre). La fréquence de fractures observée chez les hommes a été similaire entre les trois groupes de traitement.
- Le risque de fracture doit être pris en considération dans les soins prodigués aux patients, particulièrement aux femmes atteintes du diabète de type 2, traitées à l'heure actuelle par la rosiglitazone ou dont l'instauration du traitement par la rosiglitazone est envisagée.

Un examen des données de l'étude ADOPT portant sur l'innocuité correspondait généralement au profil d'innocuité reconnu de la rosiglitazone. Toutefois, un nombre significativement plus élevé de femmes ayant reçu la rosiglitazone ont subi des fractures par rapport à celles ayant reçu de la metformine ou du glyburide. La fréquence de fractures observée chez les hommes participant à l'étude ADOPT a été semblable entre les trois groupes de traitement.

La majorité des fractures observées chez les femmes qui ont reçu la rosiglitazone durant l'étude ADOPT se situaient au niveau du bras (humérus), de la main ou du pied; les foyers de fractures différant de ceux associés à l'ostéoporose post-ménopausique (par ex., hanche ou vertèbre). Au cours de l'étude ADOPT, le nombre de femmes ayant subi une fracture de la hanche ou des vertèbres était peu élevé et semblable aux autres groupes de traitement.

## Patients ayant subi des fractures au cours de l'étude ADOPT

	Rosiglitazone		Metformine		Glyburide	
HOMMES	811 hommes 2766,7 patients-années		864 hommes 2957,6 patients-années		836 hommes 2612,8 patients-années	
	Taux/sujets ayant subi une fracture par 100 patients- années		Taux/sujets ayant subi une fracture par 100 patients- années		Taux/sujets ayant subi une fracture par 100 patients- années	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Ayant subi une fracture	32 (3,95)	1,16	29 (3,36)	0,98	28 (3,35)	1,07
FEMMES	645 femmes 2187,2 patients-années		590 femmes 1948,0 patients-années		605 femmes 1630,8 patients-années	
	Taux/sujets ayant subi une fracture par 100 patients- années		Taux/sujets ayant subi une fracture par 100 patients- années		Taux/sujets ayant subi une fracture par 100 patients- années	
	n (%)		n (%)		n (%)	
Ayant subi une fracture	60 (9,30)	2,74	30 (5,09)	1,54	21 (3,47)	1,29
Membre inférieur **	36 (5,58)	1,65	18 (3,05)	0,92	8 (1,32)	0,49
Hanche	2 (0,31)	0,09	2 (0,34)	0,10	0	0
Pied	22 (3,41)	1,01	7 (1,19)	0,36	4 (0,66)	0,25
Membre supérieur ***	22 (3,41)	1,01	10 (1,70)	0,51	9 (1,49)	0,55
Main	8 (1,24)	0,37	4 (0,68)	0,21	1 (0,17)	0,06
Humérus	5 (0,78)	0,23	0	0	0	0
Vertèbre	1 (0,16)	0,05	1 (0,17)	0,05	1 (0,17)	0,06
Autre	5 (0,78)	0,23	4 (0,68)	0,21	4 (0,66)	0,25

n = nombre de sujets

\* Certains sujets ont subi une fracture dans plus d'une catégorie.

\*\* Autres foyers de fracture : cheville, fémur, péroné, membres inférieurs (général), rotule et tibia.

\*\*\* Autres foyers de fracture : clavicule, avant-bras, radius, membres supérieurs (général) et poignet.

À la demande de GSK, un comité indépendant de surveillance des données d'innocuité a passé en revue une analyse intérimaire portant sur l'occurrence de fractures dans le cadre d'un autre essai clinique d'envergure contrôlé, à long terme et en cours comparant la rosiglitazone en association avec la metformine ou une sulfonylurée à un traitement d'association metformine-sulfonylurée. Cet essai visait principalement à étudier les paramètres cardiovasculaires chez des patients atteints du diabète de type 2. Les résultats de l'analyse préliminaire, transmis à GSK, correspondent aux observations de l'étude ADOPT. Le comité indépendant de surveillance des données d'innocuité a de plus recommandé que l'étude se poursuive sans modification à l'exception d'une saisie de données plus détaillées sur les fractures. La diffusion des résultats définitifs de cette étude est prévue en 2009.

À l'heure actuelle, notre compréhension de la portée clinique des constatations de ces deux études au long cours et des mécanismes de l'augmentation du nombre de fractures est insuffisante. Une analyse plus approfondie de ces observations est en cours. GlaxoSmithKline est d'avis que le risque de fractures doit être pris en considération dans les soins prodigués aux patients, particulièrement aux femmes atteintes de diabète de type 2, traitées à l'heure actuelle par la rosiglitazone ou dont l'instauration d'un traitement par la rosiglitazone est envisagée. Chez ces patientes, comme c'est le cas pour tous les patients atteints de diabète de type 2, on doit accorder une attention particulière à l'évaluation et au maintien de la santé osseuse selon les traitements de référence actuels.

GSK continuera de passer en revue les nouvelles données portant sur l'innocuité d'Avandia<sup>®</sup>, y compris les déclarations d'effets indésirables post-commercialisation. GSK travaillera de concert avec Santé Canada en vue d'intégrer de nouveaux renseignements sur l'innocuité dans la monographie canadienne du produit.

La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements par ces produits de santé. Tout cas de fracture graves ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez les patients recevant Avandia®, Avandamet® ou Avandaryl<sup>MC</sup> doit être signalé à GSK ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

GlaxoSmithKline Inc.  
7333 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario)  
L5N 6L4  
Tél. : 1-800-387-7374

**Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :**

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C

OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Tél. : 613-957-0337 ou téléc. : 613-957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer sans frais :

Tél. : 1-866-234-2345

Téléc. : 1-866-678-6789

[cadmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadmp@hc-sc.gc.ca)

On peut trouver le [Formulaire de notification des EI](#) et les [Lignes directrices concernant les EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei\\_form\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html)

[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei\\_guide-ldir\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html)

**Pour d'autres renseignements reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada au :**

Bureau du métabolisme, de l'oncologie et des sciences de la reproduction (BMOSR)

[bmors\\_enquiries@hc-sc.gc.ca](mailto:bmors_enquiries@hc-sc.gc.ca)

Tél. : 613-941-3171 ou téléc. : 613-941-1365

Votre engagement, en tant que professionnel, à déclarer les effets indésirables d'origine médicamenteuse est important pour la protection du bien-être de vos patients, car vous contribuez au dépistage précoce des effets indésirables et à l'utilisation éclairée des médicaments.

Les professionnels de la santé peuvent soumettre leurs questions au service de l'Information médicale de GlaxoSmithKline par l'entremise du Service à la clientèle au 1-800-387-7374.

Veuillez accepter nos salutations distinguées.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'John A. Dillon', is centered on the page.

John A. Dillon, MB, BCh, MFPM  
Vice-président, Division médicale canadienne  
et chef de la direction médicale  
GlaxoSmithKline Inc.

AVANDIA<sup>®</sup> et AVANDAMET<sup>®</sup> sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.  
AVANDARYL<sup>MC</sup> est une marque de commerce, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.

**RÉFÉRENCE**

<sup>1</sup>Kahn SE, Haffner SM, Heise MA *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *New Engl J Med.* 2006;355:2427-2443.