



Le 15 août 2003

GlaxoSmithKline Inc.
8455, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec)
Canada H4S 1Z1
Tél./Tel. 514 738 8886
Télec./Fax. 514 956 3188
www.gsk.com

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS SUR L'INNOCUITÉ DE SEREVENT[®]
(xinafoate de salmétérol) dans le traitement de l'asthme et sur l'interruption
de l'étude SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial)

Aux États-Unis, GlaxoSmithKline a **mis fin** prématurément à l'étude **SMART (Salmeterol Multi-Center Research Trial)** en raison d'une hausse faible mais significative du nombre de décès liés à l'asthme chez les patients traités avec SEREVENT[®] (xinafoate de salmétérol) comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Une analyse des sous-groupes de l'étude semble indiquer que le risque pourrait être plus élevé pour les patients Afro-américains que pour la population caucasienne.

Au Canada, SEREVENT[®] (xinafoate de salmétérol) **n'est pas approuvé en monothérapie pour le traitement de l'asthme.**

SEREVENT[®] (xinafoate de salmétérol) **ne remplace pas les corticostéroïdes par voie orale ou par inhalation.**

Avis aux professionnels de la santé,

La présente lettre fait suite aux discussions que nous avons eues avec Santé Canada au sujet de l'utilisation de SEREVENT[®] (xinafoate de salmétérol) dans le traitement de l'asthme. "SEREVENT[®] est indiqué pour le traitement d'entretien de l'asthme chez les patients de 4 ans et plus souffrant de maladie obstructive réversible des voies respiratoires, qui suivent un traitement optimal faisant appel aux corticostéroïdes et qui éprouvent des épisodes symptomatiques nécessitant régulièrement l'usage d'un bronchodilatateur à courte durée d'action"¹.

Contexte

En janvier 2003, GSK aux États-Unis a transmis les résultats d'une analyse préliminaire des données d'une étude à grande échelle portant sur l'utilisation de SEREVENT[®] chez des patients asthmatiques. Cette analyse a révélé une association entre SEREVENT[®] et des événements indésirables liés à l'asthme, rares mais potentiellement graves. Depuis, GSK a analysé ces données en collaboration avec la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et a par la suite modifié les renseignements thérapeutiques de SEREVENT[®] et d'ADVAIR[®] (xinafoate de salmétérol/propionate de fluticasone). Le salmétérol est le principe actif de SEREVENT[®] et l'un des composants actifs d'ADVAIR[®]. La monographie canadienne sera également mise à jour en tenant compte des résultats de l'étude SMART.

Étude SMART sur l'innocuité de SEREVENT[®]

En juillet 1996, GSK a amorcé SMART, une étude de 28 semaines comparant SEREVENT[®] à un placebo dans le traitement de l'asthme. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'innocuité de SEREVENT[®] devant les préoccupations soulevées par l'utilisation régulière des β_2 -agonistes à courte ou à longue durée d'action dans le traitement de

¹ SEREVENT[®] (xinafoate de salmétérol), monographie officielle canadienne du produit. GlaxoSmithKline Inc., 7333, Mississauga Road North, Mississauga (Ontario) L5N 6L4. Date de révision : 21 novembre 2001.

l'asthme. Ces préoccupations ont été soulevées lors de rapports de pharmacovigilance reçus par la FDA aux États-Unis qui mentionnaient plusieurs décès liés à l'asthme associés à l'emploi de SEREVENT[®] en inhalation, ainsi que lors d'une étude nationale de surveillance sur SEREVENT[®]².

En plus de leur traitement habituel contre l'asthme, les patients du premier groupe de l'étude recevaient 42 µg de SEREVENT[®] ($n = 13\ 174$) deux fois par jour au moyen d'un aérosol-doseur, tandis que les patients du deuxième groupe recevaient un placebo ($n = 13\ 179$). À l'inverse du Canada, l'utilisation de SEREVENT[®] en monothérapie est approuvée aux États-Unis dans le traitement de l'asthme. Par conséquent, ce n'était pas la totalité des patients du groupe SEREVENT[®] (xinafoate de salmétérol) qui prenaient des doses optimales de corticostéroïdes au début de l'étude.

Le principal paramètre d'évaluation était le total combiné des décès dus à des troubles respiratoires et des événements menaçant le pronostic vital (intubation et ventilation artificielle). Les paramètres secondaires portaient sur des sous-groupes précis du paramètre principal, sur les événements combinés liés à l'asthme (intubations associées à l'asthme et décès par asthme) ainsi que sur les décès par asthme uniquement. Le protocole de l'étude prévoyait la réalisation d'une analyse préliminaire après l'inscription de la moitié environ du nombre total de patients prévu. Quoique les critères pré-établis pour mettre fin à l'étude n'étaient pas atteints, l'étude a été interrompue en raison de résultats concernant les Afro-américains et de difficultés de recrutement.

L'analyse des données de l'ensemble de la population de l'étude SMART n'a révélé aucune différence significative entre les deux groupes pour le paramètre d'évaluation principal. Toutefois, on a observé un nombre plus élevé de décès dus à l'asthme ou d'événements menaçant le pronostic vital (36 vs 23) ainsi qu'un nombre supérieur de décès par asthme (13 vs 4) chez les patients traités avec SEREVENT[®] en aérosol pour inhalation. Chez la population caucasienne, on n'a pas noté de hausse significative des événements liés à la fonction respiratoire ou à l'asthme, y compris les décès. Parmi les Afro-américains toutefois, l'étude a révélé une hausse faible mais statistiquement significative du nombre d'événements constituant le paramètre d'évaluation principal (20 vs 7), de décès par asthme ou d'événements menaçant le pronostic vital (19 vs 4) et de décès par asthme (8 vs 1) chez les patients sous SEREVENT[®] en aérosol pour inhalation comparativement à ceux sous placebo. Toutefois, en raison de la faible fréquence des principaux paramètres observés durant l'étude, les résultats de l'analyse préliminaire prévue n'étaient pas concluants au niveau statistique.

Aux États-Unis, les renseignements thérapeutiques ont été modifiés et contiennent maintenant une mise en garde encadrée. De plus, d'autres sections du feuillet d'information inséré dans l'emballage de SEREVENT[®] et d'ADVAIR[®] (Essais cliniques, Mises en garde et Renseignements destinés aux patients) ont été mises à jour pour inclure les résultats de l'étude SMART ainsi que les renseignements additionnels suivants.

- Les patients qui prennent SEREVENT[®] ou ADVAIR[®] pour le traitement de l'asthme ou SEREVENT[®] pour le traitement d'une maladie pulmonaire obstructive chronique ne doivent pas interrompre leur traitement sans avoir préalablement consulté leur médecin car les symptômes peuvent empirer avec l'arrêt du traitement.
- Compte tenu du mode d'action essentiellement similaire de tous les β_2 -agonistes, il est possible que les résultats obtenus dans l'étude SMART soient le reflet d'un effet de classe.
- Les résultats de l'étude SMART ne peuvent pas déterminer si l'usage concomitant d'un corticostéroïde en inhalation, comme le propionate de fluticasone, l'un des composants d'ADVAIR[®], assure une protection quelconque contre ce risque. Par conséquent, on ne sait pas si les résultats observés avec SEREVENT[®] s'appliquent également à ADVAIR[®].

² Castle W *et al.*, Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306:1034-7.

Conseils importants pour le traitement de vos patients

GSK juge important de rappeler les recommandations concernant le traitement des patients souffrant d'asthme énoncées dans les lignes directrices de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme³ ainsi que les renseignements thérapeutiques sur SEREVENT[®] et ADVAIR[®].

- Les patients qui prennent présentement SEREVENT[®] ou ADVAIR[®] ne doivent pas mettre fin à leur traitement sans consulter au préalable un médecin. L'arrêt brusque du médicament peut entraîner une détérioration rapide du contrôle de l'asthme, situation pouvant mettre la vie du patient en danger.
- SEREVENT[®] ne remplace pas le traitement à l'aide d'un corticostéroïde en inhalation dont la dose ne doit pas être diminuée ou interrompue lors du début du traitement avec SEREVENT[®].
- Le traitement avec SEREVENT[®] ou par ADVAIR[®] ne doit pas être amorcé chez les patients dont l'asthme se détériore considérablement ou rapidement, car ces situations pourraient mettre en jeu le pronostic vital.
- SEREVENT[®] ou ADVAIR[®] ne doivent pas être utilisés pour traiter les symptômes d'asthme aigus.
- Les patients prenant SEREVENT[®] ou ADVAIR[®] doivent aussi utiliser un bronchodilatateur à courte durée d'action (comme le salbutamol) pour traiter au besoin les symptômes d'asthme aigus.
- Un recours fréquent à un bronchodilatateur à courte durée d'action est un signe de détérioration de l'asthme.
- Il faut enseigner aux patients à reconnaître les signes d'une détérioration de l'asthme et à consulter rapidement un médecin dans une telle situation.

Les données de l'étude SMART seront incorporées dans la monographie canadienne.

La reconnaissance, la caractérisation et la prise en charge des effets indésirables d'origine médicamenteuse dépendent de la participation active des professionnels de la santé aux programmes de déclaration des effets indésirables des médicaments. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable soupçonné chez les patients prenant SEREVENT[®] (xinafoate de salmétérol) ou ADVAIR[®] (xinafoate de salmétérol/propionate de fluticasone) directement à GlaxoSmithKline Inc. ou à la Direction des produits de santé commercialisés.

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

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse : 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Tél. : (613) 957-0337 ou téléc. : (613) 957-0335
cadmp@hc-sc.gc.ca

³ Résumé des recommandations de la Conférence canadienne de consensus sur l'asthme 1999. *JAMC* 1999;161(11 Suppl):SF1-SF14.

On trouve le Formulaire de déclaration des effets indésirables des médicaments dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* canadien ou sur le site Web du DPT avec les lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments :

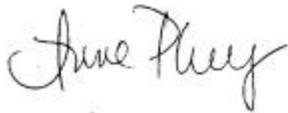
http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adr_guideline_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/adverse_f.pdf

Votre engagement professionnel à déclarer des 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'intermédiaire de son Service à la clientèle au numéro 1 800 387-7374.

Avec toute ma considération,



Anne Phillips, M.D., FRCPC
Vice-présidente, Recherche et développement, et chef de la direction médicale
GlaxoSmithKline Inc.

SEREVENT® et ADVAIR® sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.