

## UNE ÉTUDE REPÈRE RÉVÈLE QU'AVANDIA® MAÎTRISE LE DIABÈTE DE TYPE 2 PLUS LONGTEMPS QUE LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX LES PLUS COURAMMENT PRESCRITS AU CANADA.

**Montréal, le 4 décembre 2006** – Les résultats de l'étude ADOPT (A Dibetes Outcome Progression Trial - Étude d'intervention sur l'évolution du diabète) ont révélé que le traitement initial par les comprimés *Avandia*® (maléate de rosiglitazone) réduit de 32 % le risque d'échec de la monothérapie chez les personnes atteintes du diabète de type 2 comparativement à la metformine ( $p < 0,001$ ) et de 63 % par rapport au glyburide ( $p < 0,001$ ) au bout de cinq ans. Les résultats de cette étude internationale, à laquelle 4 360 sujets ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2 ont pris part, sont publiés aujourd'hui dans le *New England Journal of Medicine* et sont présentés dans le cadre du 19<sup>e</sup> Congrès mondial sur le diabète de la Fédération internationale du diabète (FID)<sup>1</sup>. Au Canada, 39 centres de recherche participaient à l'étude ADOPT comptant plus de 618 patients d'un océan à l'autre.

La rosiglitazone s'est avérée plus efficace que la metformine ou le glyburide pour retarder la perte progressive de l'équilibre glycémique, mesurée dans l'étude par la glycémie à jeun (GJ) et les taux d'hémoglobine glycosylée (HbA<sub>1c</sub>)<sup>1</sup>. L'insulinorésistance à la hausse et la détérioration de la fonction des cellules  $\beta$  constituent les principales raisons expliquant la perte de l'équilibre glycémique<sup>2</sup>. L'étude ADOPT a démontré que la rosiglitazone améliorait significativement l'insulinosensibilité ( $p < 0,001$  par rapport à la metformine ou au glyburide) et réduisait le taux de détérioration de la fonction des cellules  $\beta$  ( $p = 0,02$  vs la metformine;  $p < 0,001$  vs le glyburide)<sup>1</sup>.

« Le but primaire de l'étude ADOPT est de démontrer la durabilité d'une monothérapie en comparant trois molécules différentes et c'est au niveau de la prévention des complications entraînées par le diabète de type 2 que l'étude fournit des données très importantes, a déclaré le Dr Jean-Marie Ékoé, endocrinologue et chercheur au CHUM Hôtel Dieu de Montréal. ADOPT démontre que l'utilisation de la rosiglitazone chez les nouveaux cas de diabète favoriserait la régénération des cellules bêta et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Ces conclusions justifient le rôle et la plus value d'une intervention précoce chez les nouveaux cas de diabète. »

L'étude ADOPT permet une importante mise à jour des constatations de l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Dibetes Study) publiée en 1998, juste avant la mise sur le marché des thiazolidinediones, portant sur seulement deux des trois agents oraux étudiés dans ADOPT, soit la metformine et une sulfonilurée<sup>3-5</sup>.

« Les résultats de l'étude ADOPT démontrent que la rosiglitazone altère significativement la progression du diabète de type 2, une donnée très importante pour les cliniciens comme pour les patients, a déclaré un des investigateurs de l'étude, le Dr Claude Garceau, interniste à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec de l'Hôpital Laval. ADOPT indique aussi qu'un pourcentage élevé de patients nouvellement diagnostiqués du diabète de type 2 et traités avec la rosiglitazone peuvent retarder le moment où ils auront besoin de prendre une deuxième molécule. »

Le traitement initial par la rosiglitazone a retardé la perte progressive de l'équilibre glycémique plus efficacement que la metformine ou le glyburide en utilisant différents seuils glycémiques – d'une GJ > 180 mg/dL (> 10 mmol/L) à un taux de glycémie inférieur correspondant davantage aux approches

thérapeutiques actuelles,  $GJ > 140 \text{ mg/dL}$  ( $> 7,8 \text{ mmol/L}$ )<sup>1,6,7</sup>. L'équilibre glycémique durable mesuré par un taux moyen d' $HbA_{1c} < 7 \%$  a été maintenu plus longtemps avec la rosiglitazone – 60 mois versus 45 mois avec la metformine et 33 mois avec le glyburide<sup>1</sup>. Selon les Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète, les patients devraient viser un taux d' $HbA_{1c}$  inférieur à 7 % afin de réduire leur risque de complications micro et macrovasculaires<sup>8</sup>.

«L'étude ADOPT nous donne un éclairage nouveau sur le meilleur traitement, à l'heure actuelle, du diabète. On retarde ou on évite les complications reliées à ce problème de santé grâce à un meilleur contrôle, a déclaré M. Serge Langlois, président - directeur général de Diabète Québec. La qualité de vie des personnes diabétiques s'en trouvera améliorée et des hospitalisations coûteuses seront certainement évitées ».

Dans l'étude ADOPT, la rosiglitazone s'est révélée généralement bien tolérée dans une vaste cohorte de sujets atteints du diabète de type 2 qui ont été suivis pendant une période atteignant 6 ans. Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes sous rosiglitazone et metformine sur le plan de l'abandon du traitement, mais le taux était plus élevé dans le groupe sous glyburide (44 % dans le groupe sous glyburide; 38 % dans le groupe sous metformine et 37 % dans le groupe sous rosiglitazone)<sup>1</sup>. La différence était grandement motivée par un taux supérieur d'abandons attribuables à l'hypoglycémie chez les sujets recevant le glyburide<sup>1</sup>.

Le même nombre de cas d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ont été signalés comme manifestations indésirables graves avec la rosiglitazone (0,8 %) et avec la metformine (0,8 %); toutefois, les sujets qui ont reçu le glyburide ont présenté un taux plus faible d'ICC (0,2 %)<sup>1</sup>.

Après la période de cinq ans de l'étude, les manifestations indésirables couramment signalées au sein des groupes de traitement ont été l'œdème (rosiglitazone 14,1 %; glyburide 8,5 %; metformine 7,2 %); un gain pondéral (rosiglitazone 6,9 %; glyburide 3,3 %; metformine 1,2 %); des troubles gastro-intestinaux (metformine 38,3 %; rosiglitazone 23,0 %; glyburide 21,9 %; et l'hypoglycémie (glyburide 38,7 %; metformine 11,6 %; rosiglitazone 9,8 %)<sup>1</sup>.

Une analyse récente plus approfondie a révélé un taux inférieur de fractures déclarées comme manifestations indésirables chez des femmes recevant le glyburide ou la metformine versus la rosiglitazone (glyburide 3,5 %; metformine 5,1 %; rosiglitazone 9,3 %), la plupart des fractures se trouvaient au niveau des pieds et des os des membres supérieurs<sup>1</sup>. Aucune différence n'a été notée dans le nombre de fractures signalées chez les hommes des groupes de traitement<sup>1</sup>. Les taux de fracture observés semblent correspondre à ceux tirés d'une analyse documentaire d'études par observation et d'une analyse d'importantes bases de données sur les soins intégrés portant sur des femmes plus âgées, atteintes du diabète de type 2 et exposées à un plus grand risque de fractures<sup>9-12</sup>.

### **À propos de l'étude ADOPT**

ADOPT est une étude internationale, multicentrique, à double insu et répartition aléatoire regroupant 4 360 patients ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2 ( $\leq 3$  ans) et n'ayant jamais pris d'antidiabétiques, menés dans plus de 400 centres de recherche à travers l'Amérique du Nord et l'Europe. Au Canada, 39 centres de recherche participaient à l'étude ADOPT comptant plus de 618 patients d'un océan à l'autre. Les participants à l'étude ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir la rosiglitazone, une sulfonylurée (glyburide) ou la metformine dont les doses ont été augmentées aux doses quotidiennes maximales efficaces (rosiglitazone à 4 mg 2 f.p.j.; metformine à 1 g 2 f.p.j.; glyburide à 7,5 mg 2 f.p.j.). Les sujets de l'étude ont été suivis pendant 4 à 6 ans pour mesurer l'efficacité à long terme de chaque médicament utilisé comme monothérapie initiale sur l'équilibre glycémique, l'insulinorésistance et la fonction des cellules  $\beta$ . Au moment de l'échec de la

monothérapie, 99,3 %, 98,6 % et 99 % des participants recevaient les doses maximales de rosiglitazone, de metformine et de glyburide, respectivement<sup>1</sup>.

Lorsque l'étude ADOPT a été conçue, le taux d'HbA<sub>1c</sub> n'avait pas été retenu comme paramètre principal d'évaluation puisque les lignes directrices à ce moment-là visaient surtout la GJ<sup>13</sup>. Néanmoins, les données recueillies sur l'HbA<sub>1c</sub> au cours de l'étude comme paramètre secondaire ont fourni des résultats correspondant à ceux de la GJ et pertinents pour la pratique clinique courante<sup>1</sup>.

L'étude ADOPT a été commanditée par GlaxoSmithKline.

### **À propos de la rosiglitazone**

La rosiglitazone appartient à la classe des thiazolidinediones et est approuvée pour le traitement du diabète de type 2. Elle améliore la glycémie permettant ainsi aux patients d'atteindre les objectifs glycémiques recommandés<sup>14</sup>. Il a été démontré que l'ajout de la rosiglitazone à la metformine ou à une sulfonylurée aident les patients atteints du diabète de type 2 à atteindre et à maintenir leur objectif thérapeutique et les constatations de l'étude ADOPT viennent appuyer la durabilité à long terme de la rosiglitazone en monothérapie<sup>14</sup>.

### **À propos du diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est une maladie chronique et évolutive, souvent liée au décès prématuré, qui affecte environ 230 millions de personnes à travers le monde soit près de 6 % de la population adulte mondiale. La FID estime que le diabète pourrait toucher 350 millions de personnes dans le monde d'ici 2025<sup>15</sup>. Au Canada, près de deux millions de personnes sont atteintes de diabète de type 2<sup>16</sup>. Comme le diabète de type 2 évolue naturellement, les effets combinés des principales anomalies de la maladie, notamment l'insulinorésistance et la dysfonction des cellules bêta, peuvent faire en sorte qu'il soit de plus en plus difficile pour les médecins d'aider les patients à équilibrer leur glycémie<sup>2</sup>.

Le diabète de type 2 survient quand l'organisme n'utilise pas adéquatement l'insuline qu'il produit ou s'il n'en produit pas suffisamment<sup>17</sup>. Avec le temps, la nature chronique et évolutive du diabète de type 2 font en sorte qu'il est plus difficile de maintenir des taux de glycémie acceptables, conséquemment plus d'un médicament s'avère nécessaire pour y parvenir<sup>18-19</sup>. La maîtrise de la glycémie est importante pour prévenir les complications liées au diabète telles que la maladie oculaire (cécité), la néphropathie (insuffisance rénale/dialyse), la neuropathie, l'amputation, la cardiopathie, l'accident vasculaire cérébral et la maladie vasculaire périphérique<sup>18,20-23</sup>. De telles complications peuvent nuire à la qualité de vie et donner lieu à des coûts de santé accrus<sup>24</sup>. Un diabète non traité peut mener au décès. En fait, une personne meurt des complications du diabète toutes les 10 secondes<sup>25</sup>.

-30-

### **Données importantes sur Avandia® (maléate de rosiglitazone)**

Le maléate de rosiglitazone (*Avandia*®) est indiqué en monothérapie ou en association avec la metformine ou une sulfonylurée pour réduire l'insulinorésistance et abaisser l'hyperglycémie dans les cas de diabète de type 2. La rosiglitazone cible directement l'insulinorésistance et améliore la fonction des cellules β, des causes sous-jacentes du diabète de type 2. Les manifestations indésirables les plus courantes, signalées dans les essais cliniques menés sur la rosiglitazone, ont été l'infection des voies respiratoires supérieures, les céphalées et la dorsalgie. La rosiglitazone ne convient pas à tout le monde. En outre, elle n'est pas recommandée en présence de cardiopathie grave, d'atteinte hépatique sévère ou de grossesse.

## À propos de GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline, un géant mondial de la recherche pharmaceutique et de la fabrication de produits de soins de santé, a pour mission d'améliorer la qualité de la vie en aidant les gens à être plus actifs, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps. Au Canada, la société figure parmi les 15 entreprises qui investissent le plus dans la recherche et le développement, ayant consacré à ce secteur plus de 135 millions de dollars en 2005. GSK a par ailleurs été désignée Société généreuse par le programme Imagine, et elle se classe régulièrement parmi les 50 meilleurs employeurs du Canada.

Pour de plus amples renseignements ou pour fixer une entrevue avec un chercheur canadien de l'étude ADOPT, veuillez communiquer avec :

Sylvain Leclerc / Danielle Jasmin  
Jasmin & Associés  
Bureau (514) 878-1070  
Cell. (514) 730-3446

Marie-Christine Beauchemin  
GlaxoSmithKline  
Bureau (514) 956-3121

## Références

1. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill C, Zinman B, Viberti G for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin or Glyburide Monotherapy. *N Eng J Med*. 2006;355:2427-2443. Publié en ligne le 4 décembre 2006.
2. Gerich JE. Redefining the clinical management of type 2 diabetes: matching therapy to pathophysiology. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:46-53.
3. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*. 1998;352:837-853.
4. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *The Lancet*. 1998;352:854-865.
5. American Diabetes Association. "Rapid Increase in the Use of Oral Antidiabetic Drugs in the United States 1990-2001." *Diabetes Care*; 26: 1852-1855, 2003.
6. Harris SB, Lank CN. Recommendations from the Canadian Diabetes Association. 2003 guidelines for prevention and management of diabetes and related cardiovascular risk factors. *Can Fam Physician* 2004; 50:425-433.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB *et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963-1972.
8. Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2003 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2003; 27 (Supplément 2):S1-S162.
9. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Black DM, Cummings SR. Older women with diabetes have an increased risk of fractures: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2001;86:32-38.
10. de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005;16:1713-1720.
11. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study. *Arch Intern Med*. 2005;165:1612-1617.
12. Données internes.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (Suppl 1):S23-S31.
14. Monographie d'Avandia®, novembre 2006.
15. Unite for Diabetes (International Diabetes Federation). About diabetes. Site Web : [http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/About\\_diabetes.pdf](http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/About_diabetes.pdf). Consulté le 3 novembre 2006.
16. Santé Canada. « Fait et chiffres sur le diabète ». Site Web : <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccdpc-cpcmc/diabetes-diabete/francais/faits/index.html>. Consulté le 23 mai 2006.
17. Groop LC. Insulin resistance: The fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 1999; 1 (Supplément 1):S1-S7.
18. Stratton IM *et al*. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000; 321:405 – 412.
19. Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2002;347/11342-1349.

20. International Diabetes Federation. Fact Sheet: Diabetes and eye disease. Site Web : <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=C1CCADE9-4A03-4D17-A662-155B3ED59FDB>. Consulté le 3 novembre 2006.
21. International Diabetes Federation. Fact Sheet: Diabetes and kidney disease. Site Web : <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=BB08E3D8-4036-4C06-B654-5DC24D158820>. Consulté le 3 novembre 2006.
22. International Diabetes Federation. Complications of diabetes. Site Web : <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=13>. Consulté le 3 novembre 2006.
23. International Diabetes Federation. Fact Sheet: Diabetes and cardiovascular disease (CVD). Site Web : <http://www.idf.org/home/index.cfm?unode=FCC1DD60-2C39-4D3C-A3C0-85247F1678F3>. Consulté le 3 novembre 2006.
24. Unite for Diabetes (International Diabetes Federation). The economic impact of diabetes. Site Web : [http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/Diabetes\\_econ\\_impact.pdf](http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/Diabetes_econ_impact.pdf). Consulté le 3 novembre 2006.
25. Unite for Diabetes (International Diabetes Federation). A United Nations Resolution on diabetes. Site Web : [http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/UNR\\_overview.pdf](http://www.unitefordiabetes.org/assets/files/UNR_overview.pdf). Consulté le 3 novembre 2006.

Avandia<sup>®</sup> est une marque déposée, utilisée sous licence par GlaxoSmithKline Inc.