



NOTE : L'ENONCE SUIVANT A ETE ACHEMINE A L'ECHELLE INTERNATIONALE PAR GLAXOSMITHKLINE PLC.

### GlaxoSmithKline réagit aux articles publiés dans le *JAMA*

GlaxoSmithKline [NYSE : GSK] est d'avis que les conclusions tirées des plus récentes méta-analyses des docteurs Nissen *et al.* ainsi que Furburg *et al.*, publiées dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, ne démontrent aucune différence dans les profils d'innocuité d'Avandia® (rosiglitazone) et d'Actos® (pioglitazone). Les auteurs admettent même que ces analyses comportent des limites, comme toute méta-analyse. En fait, elles ne procurent pas de données assez solides pour guider les médecins dans le choix d'un traitement antidiabétique approprié pour leurs patients. Les comparaisons entre diverses méta-analyses comportant différents paramètres et des populations de patients variées sont encore moins fiables.

La méta-analyse portant sur Actos repose sur les données d'un petit nombre d'études (19) fournies directement par Takeda et est très biaisée par les données de l'étude PROactive (réunissant 5 238 patients) ayant contribué à 80 % des données selon les paramètres étudiés. La population de patients prenant part à l'étude PROactive présentait un risque élevé de maladie cardiovasculaire.

- L'étude PROactive visait à comparer les patients diabétiques sous Actos à ceux sous placebo. Les patients recevant Actos pour maîtriser leur glycémie pouvaient s'attendre à subir moins d'événements cardiovasculaires que ceux dont l'état n'était pas maîtrisé par la pharmacothérapie, ce qui correspond aux premiers résultats de l'étude PROactive (rapport des risques instantanés de 0,90,  $p = 0,095$ ). Toutefois, comme l'a décrit la FDA lors de la récente réunion de son comité consultatif, l'étude PROactive a fait état, au bout de six mois, d'un risque accru de crises cardiaques (RRI 1,2).
- En appliquant le paramètre de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral aux données sur Avandia<sup>1</sup>, dans l'ensemble des essais cliniques de longue durée, pour permettre une comparaison plus directe avec la méta-analyse portant sur Actos, aucune différence sur le plan statistique n'a été observée entre Avandia et les agents de référence (rapport des risques instantanés de 1,03). Dans l'étude RECORD, conçue tout particulièrement pour évaluer les événements cardiovasculaires, aucune différence réelle n'a été observée entre Avandia et les agents de référence (RRI 0,96). Dans toutes ces analyses, les rapports des risques instantanés pour Avandia et Actos (RRI 0,82 pour Actos selon la méta-analyse de Nissen) ne laissent pas supposer un risque accru par rapport aux agents de référence.
- Aucune donnée à long terme tirée de l'étude clinique de comparaison directe n'évalue tout particulièrement le risque cardiovasculaire entre Avandia et Actos; toutefois, les données de comparaison directe existantes, jumelées à la majorité massive de données d'observation comparatives, ne révèlent aucune différence significative sur le plan des événements cardiovasculaires.

<sup>1</sup> Analyse de GSK portant sur 14 067 patients présentée dans le cadre de la réunion du comité consultatif de la FDA le 30 juillet 2007 (essais cliniques à long terme RECORD, ADOPT et DREAM)  
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-03-gsk-steward.pdf>

L'article publié dans le *JAMA* sur Avandia est une autre répétition des données analysées précédemment et n'apporte aucun élément nouveau concernant l'innocuité d'Avandia. La hausse insinuée du nombre de crises cardiaques découle d'analyses de données hautement sélectives déjà publiées et tirées de 4 des 116 études disponibles et reflète une différence de seulement 11 événements chez 14 291 patients entre Avandia et l'agent de référence. Par cette méta-analyse limitée, compte tenu de toutes les autres données probantes, nous croyons qu'il est peu approprié pour l'auteur de recommander aux médecins de ne pas tenir compte des conseils de la FDA, soit de poursuivre le traitement des patients qui maîtrisent efficacement leur diabète avec Avandia. Ces données ont été présentées à un groupe d'experts de la FDA, qui a voté de maintenir l'accessibilité d'Avandia aux patients – un vote qui reflète le rôle de ce médicament comme option thérapeutique importante pour aider les patients diabétiques à maîtriser leur glycémie.

Les conclusions de ces méta-analyses vont à l'encontre de l'abondance de données accumulées sur Avandia – dont 116 essais cliniques menés chez plus de 52 000 patients et des études épidémiologiques portant sur des bases de données comptant plus d'un million de patients. Les études ayant fait l'objet des analyses ne révèlent aucune différence sur le plan des événements cardiovasculaires ischémiques entre Avandia et les autres antidiabétiques oraux, y compris Actos.

1. Dans l'ensemble de ces vastes données, le nombre de crises cardiaques est peu élevé, le profil cardiovasculaire d'Avandia étant donc comparable à celui des deux antidiabétiques oraux les plus prescrits — la metformine et les sulfonyles — outre les événements liés à la rétention de liquide propres à Avandia et à Actos.
2. Dans trois études épidémiologiques portant sur des bases de données comptant plus d'un million de patients diabétiques, le risque de crises cardiaques a été similaire pour Avandia par rapport aux autres antidiabétiques. Une étude de base de données comparant Avandia et Actos n'a décelé aucune différence entre les deux.
3. Deux vastes études épidémiologiques présentées au comité consultatif de la FDA et menées indépendamment de GSK par WellPoint et par le Department of Defense/Tricare n'ont démontré aucun taux accru de crises cardiaques entre Avandia et Actos.

Fait important à souligner, seul Avandia s'est avéré apte à maîtriser la glycémie jusqu'à concurrence de cinq ans et s'est montré 32 % plus efficace que la metformine et 63 % plus efficace qu'une sulfonyle pour maintenir l'équilibre glycémique de façon durable. Les études cliniques nous ont confirmé qu'un traitement antidiabétique efficace nécessite une maîtrise glycémique intensive, durable et quotidienne pour réduire le risque de complications graves (p. ex., cécité, insuffisance rénale, amputation des membres, lésions nerveuses) et, en fin de compte, pour sauver des vies. Avandia est l'antidiabétique oral faisant l'objet du plus grand nombre d'études sur le traitement du diabète de type 2 et s'avère une option thérapeutique importante pour les médecins qui ont souvent besoin de prescrire plusieurs antidiabétiques différents en association pour aider leurs patients à maîtriser leur glycémie.

La FDA procède actuellement à une analyse complète et objective de la science et formulera ses recommandations indépendantes sur l'emploi approprié des antidiabétiques oraux. GSK réaffirme son appui à l'égard d'Avandia comme un médicament sûr et efficace lorsqu'il est utilisé selon ses indications.

À titre de géant mondial voué à la recherche dans le domaine des médicaments et des soins de santé, GlaxoSmithKline Inc. est résolue à améliorer la qualité de la vie en aidant les gens à être plus actifs, à se sentir mieux et à vivre plus longtemps. Pour de plus amples renseignements sur la société, visitez le site : [www.gsk.ca](http://www.gsk.ca).

**Renseignements médias:** Service des communications (905) 819-3363

## Renseignements importants sur l'innocuité d'Avandia® (maléate de rosiglitazone)

*Avandia*, jumelé à la diète et à l'exercice, aide à améliorer l'équilibre glycémique. Il peut être pris seul ou avec d'autres antidiabétiques. Certaines personnes atteintes d'insuffisance cardiaque ne devraient pas prendre *Avandia*. Signalez à votre médecin si vous avez des problèmes cardiaques ou si vous souffrez d'insuffisance cardiaque. *Avandia* peut causer l'insuffisance cardiaque. *Avandia* peut aussi provoquer une rétention de liquide donnant lieu à un œdème ou à un gain de poids. La rétention de liquide peut aggraver certains problèmes cardiaques ou entraîner l'insuffisance cardiaque. Si vous présentez un œdème ou une rétention de liquide, un essoufflement, des troubles respiratoires, un gain de poids rapide ou si vous éprouvez de la fatigue inhabituelle pendant que vous prenez *Avandia*, communiquez avec votre médecin sans délai. Chez certaines personnes qui prennent *Avandia*, d'autres problèmes cardiaques peuvent être au nombre des effets secondaires possibles. D'autres données sur les risques potentiels de nature cardiaque sont présentement à l'étude par la FDA. Consultez votre médecin puisque la FDA a transmis aux médecins de l'information sur ces risques potentiels sur son site web [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Vous ne devez pas prendre *Avandia* si vous présentez des problèmes hépatiques. Des analyses sanguines doivent servir à surveiller les problèmes hépatiques avant et durant le traitement par *Avandia*. Informez votre médecin si vous présentez une maladie hépatique ou si vous présentez une fatigue inexplicée, des douleurs à l'estomac, une urine foncée ou un jaunissement de la peau durant la prise d'*Avandia*. Dites à votre médecin tous les médicaments que vous prenez. Si vous prenez *Avandia* avec un autre antidiabétique qui réduit la glycémie, vous pourriez présenter un risque accru d'hypoglycémie. Demandez à votre médecin si vous avez besoin de réduire la dose de votre autre antidiabétique. *Avandia* peut augmenter votre risque de grossesse. Consultez votre médecin avant de prendre *Avandia* si vous pourriez devenir enceinte ou si vous l'êtes déjà. Vous ne devez pas prendre *Avandia* si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin sur la façon de maintenir vos os en santé. Un plus grand nombre de fractures, généralement au niveau de l'humérus, de la main ou du pied, ont été observées chez des femmes recevant *Avandia*. Votre médecin devrait vous examiner les yeux régulièrement. Très rarement, des patients ont présenté des changements de la vision attribuables à une enflure dans la partie arrière de l'œil durant leur traitement par *Avandia*.