

Marly le Roi le 7 mars 2006,

**Augmentation de l'incidence des fractures chez les patientes traitées au long cours par rosiglitazone (Avandia®)**

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), GlaxoSmithKline souhaite porter à votre connaissance de nouvelles données de pharmacovigilance concernant les médicaments contenant de la rosiglitazone : Avandia® (rosiglitazone), Avandamet® (rosiglitazone + metformine) et Avaglim® (rosiglitazone + glimepiride).

Ces informations peuvent être résumées de la manière suivante :

- **Les résultats d'un essai clinique (ADOPT) ont montré que les patientes traitées par rosiglitazone avaient significativement plus de fractures des os des pieds, des mains et des membres supérieurs (humérus) que les patientes traitées par metformine ou glibenclamide.**
- **Le mécanisme à l'origine de l'augmentation observée des fractures n'est pas élucidé. Une évaluation complémentaire de ces données est en cours.**
- **Le risque de fracture doit être pris en compte, notamment chez les femmes traitées par rosiglitazone.**

L'essai clinique ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) s'est terminé récemment. ADOPT était une étude randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, réalisée chez des patients diabétiques de type 2 récemment diagnostiqués, dont la progression du diabète a été suivie pendant 4 à 6 ans. L'objectif principal de l'étude était de comparer le contrôle glycémique chez 4360 patients randomisés traités par rosiglitazone, metformine et glibenclamide en monothérapie. Les résultats de l'étude ADOPT ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine* (Kahn *et al.*, 2006. N Engl J Med, Vol. 355, No. 23:2427-2443).

Dans l'ensemble, les données de sécurité de l'étude ADOPT sont en accord avec le profil de sécurité d'emploi connu de la rosiglitazone. Cependant, les patientes traitées par rosiglitazone avaient significativement plus de fractures que les patientes traitées par metformine ou glibenclamide (voir tableau page suivante). L'incidence observée des fractures chez les hommes était similaire dans les trois groupes de traitement de l'étude ADOPT.

La majorité des fractures observées chez les femmes traitées par rosiglitazone dans l'étude ADOPT concernaient les os des pieds, des mains et du bras. Ces sites de fractures sont différents de ceux associés à l'ostéoporose post-ménopausique (par exemple hanche ou vertèbre). Dans l'étude ADOPT, le nombre de patientes avec une fracture de hanche ou de vertèbre était bas et similaire dans les trois groupes de traitement.

## Patients avec fractures dans l'étude ADOPT

	Rosiglitazone		Metformin		Glybenclamide	
HOMMES	811 patients 2766.7 PA		864 patients 2957.6 PA		836 patients 2612.8 PA	
	n (%)	Taux/100 PA	n (%)	Taux/100 PA	n (%)	Taux/100 PA
Avec fracture	32 (3.95)	1.16	29 (3.36)	0.98	28 (3.35)	1.07
FEMMES	645 patientes 2187.2 PA		590 patientes 1948.0 PA		605 patientes 1630.8 PA	
	n (%)	Taux/100 PA	n (%)	Taux/100 PA	n (%)	Taux/100 PA
Avec fracture	60 (9.30)	2.74	30 (5.09)	1.54	21 (3.47)	1.29

Taux/100 PA = Patients avec évènements pour 100 patients-années, n=nombre de patients

Par ailleurs, un comité indépendant de surveillance a effectué une analyse intermédiaire des fractures dans une autre étude contrôlée à long terme avec la rosiglitazone, actuellement en cours. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la tolérance cardiovasculaire chez des patients diabétiques de type 2. Les résultats de cette analyse préliminaire sont en accord avec les observations d'ADOPT. Le comité indépendant de surveillance a recommandé de continuer l'étude sans modification. Il est prévu de disposer des résultats finaux de cette étude en 2009.

A l'heure actuelle, la compréhension des données cliniques issues de ces deux études long terme est incomplète et les mécanismes à l'origine de l'augmentation observée des fractures ne sont pas élucidés. Une évaluation complémentaire est en cours. Le risque de fractures doit être pris en compte particulièrement chez les femmes traitées par rosiglitazone ou chez lesquelles l'instauration d'un traitement par rosiglitazone est envisagée. Chez ces patientes, il convient d'appliquer les recommandations actuelles permettant d'évaluer et de maintenir un bon état osseux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'Afssaps [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr) et dans le cahier complémentaire du Dictionnaire Vidal).

Pour toute question ou information complémentaire, nous vous prions de bien vouloir contacter le Département d'Information et d'Accueil Médical (DIAM). Tél : 01.39.17.84.44 - Fax 01.39.17.84.45 -e-mail : [diam@gsk.com](mailto:diam@gsk.com).

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, en l'expression de nos sincères salutations.

Jean-Pierre PACCIONI  
Pharmacien Responsable  
Vice-Président

Dr Soizic COURCIER  
Directeur médical - Vice-président