

Rio de Janeiro, 12 de setembro de 2007.

Atualização sobre Rosiglitazona (Avandia®)

Prezado(a) Dr(a),

Esta carta tem como objetivo a atualização das informações sobre Avandia® (maleato de rosiglitazona) após a reunião do Comitê Consultivo da agência norte-americana *Food and Drug Administration (FDA)* em 30 de julho de 2007, e a atualização de bula, em discussão com as agências regulatórias.

O Comitê do FDA votou favoravelmente, quase que por unanimidade, pela permanência de Avandia® no mercado como uma importante opção terapêutica para o controle do diabetes (22 votos a 1).⁽¹⁾

A GlaxoSmithKline (GSK) apresentou evidências científicas relativas à segurança cardiovascular da rosiglitazona – uma questão surgida a partir de meta-análise publicada no *The New England Journal of Medicine*. Meta-análises podem apresentar limitações metodológicas significativas, em decorrência da qualidade e abrangência dos dados que contem, embora sejam parte do alicerce da medicina baseada em evidências. Estudos clínicos de longo prazo, controlados, desenhados para avaliar desfecho específico em pacientes com determinada patologia, são as evidências mais confiáveis para responder a estas questões.⁽²⁻⁵⁾

Em 11 de setembro de 2007, novos artigos sobre glitazonas foram publicados no *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. Em um artigo, significativa parte da amostra, tratada com placebo, contribuiu para os resultados favoráveis obtidos com outra glitazona.^(6,7) No segundo artigo, há uma repetição de dados previamente analisados, não oferecendo novas informações sobre a segurança de Avandia®⁽⁸⁾. No contexto de todas as demais evidências, consideramos inadequado o autor questionar a recomendação do FDA - a manutenção do uso de Avandia® nos pacientes diabéticos que estão sob controle glicêmico adequado com a rosiglitazona^(1,7,8).

A GlaxoSmithKline considera que a avaliação científica mais profunda dos dados não confirma os questionamentos iniciais de segurança.⁽¹⁾

Avandia® é o medicamento oral mais estudado para o tratamento do diabetes tipo 2. A base de dados sobre Avandia® inclui:

- 2082 artigos publicados sobre a rosiglitazona⁽⁹⁾
 - 1284 em seres humanos⁽¹⁰⁾
 - 387 com avaliação de algum parâmetro cardiovascular⁽¹¹⁾

- 116 estudos clínicos conduzidos pela GlaxoSmithKline, envolvendo mais de 52.000 pacientes:⁽¹²⁾
 - Três estudos clínicos de longo prazo com mais de 14.000 pacientes: ADOPT, DREAM, RECORD - sendo que este último avaliou especificamente eventos cardiovasculares^(13,14,15)
 - PPAR: estudo em uma população com alto risco cardiovascular.⁽¹⁶⁾
 - Três estudos epidemiológicos refletindo a prática clínica real em relação ao uso de medicamentos hipoglicemiantes orais em mais de 1,3 milhão de pacientes diabéticos.
 - Experiência clínica em mais de 9 milhões de pacientes/ano.

Além disso, 4 outros estudos de longo prazo estão em andamento, e aumentarão os dados disponíveis sobre a segurança cardiovascular de Avandia®: BARI-2D, ACCORD, VADT, APPROACH.^(12,17)

Ao longo deste extenso conjunto de dados, não há evidências definitivas ou sistemáticas de que a rosiglitazona aumente o risco global de infarto do miocárdio ou morte devido a causas cardiovasculares em comparação com outros medicamentos antidiabéticos⁽¹⁾. Especificamente:

- Isquemia miocárdica: Não há um aumento estatisticamente significativo em isquemia miocárdica no ADOPT - um estudo comparativo de longo prazo - em relação ao grupo comparativo ⁽¹³⁾
- Infarto do miocárdio: O número de infartos do miocárdio na base de dados é pequeno. Os dados são inconsistentes e as evidências não mostram diferença entre Avandia[®] e outros hipoglicemiantes orais mais comumente prescritos. Em três estudos epidemiológicos, somando 1,3 milhão de pacientes, o risco de infarto do miocárdio foi semelhante entre Avandia[®] e os outros hipoglicemiantes, incluindo a pioglitazona (Actos[®]). ^(1, 13-15)
- Morte por causas cardiovasculares: Os estudos de longo prazo não fornecem evidências de aumento de morte devido a causas cardiovasculares ou mortalidade geral com Avandia[®], em comparação com os hipoglicemiantes orais mais comumente prescritos. ^(1, 13-15)
- Acidente vascular cerebral: Em toda a base de dados, um menor número de casos de AVC foi observado com Avandia[®] em comparação a outros hipoglicemiantes, embora a diferença nos estudos de longo prazo não tenha sido estatisticamente significativa. ^(1, 13-15)

É importante destacar que, no estudo ADOPT, Avandia[®] mostrou controlar a glicemia por mais tempo do que os demais hipoglicemiantes orais mais utilizados. Avandia[®] é uma opção de tratamento importante, visto que o diabetes tipo 2 é uma doença crônica, que se agrava com o passar do tempo, e que metade dos pacientes tratados recebem terapia combinada ⁽¹³⁾. O controle da glicemia mostrou ser importante no estudo UKPDS para reduzir o risco de complicações graves e incapacitantes, tais como cegueira, insuficiência renal, amputações e infarto do miocárdio. ⁽¹⁸⁾

No dia 14 de agosto de 2007, o FDA divulgou a seguinte recomendação em relação à bula de Avandia[®]:
⁽¹⁾

Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)

As tiazolidinedionas, incluindo a rosiglitazona, causam ou exacerbam a insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes. Após o início da terapia com Avandia[®], e após aumento de dose, observar cuidadosamente os pacientes quanto a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca (incluindo ganho de peso rápido e excessivo, dispnéia e/ou edema). Caso esses sinais e sintomas se desenvolvam, a insuficiência cardíaca deve ser abordada de acordo com o tratamento preconizado. Além disso, deve-se considerar a descontinuação ou redução da dose de Avandia[®]. Avandia[®] não é recomendado para pacientes com insuficiência cardíaca sintomática. É contra-indicado o início da terapia com Avandia[®] em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA Classes III ou IV estabelecida.

Esta alteração na bula sobre insuficiência cardíaca não está relacionada à revisão do FDA sobre infarto e isquemia miocárdica de Avandia[®] - estes dados estão sob revisão e o FDA deve emitir parecer em breve.

No Brasil, a GlaxoSmithKline já submeteu estas alterações na bula e aguarda a aprovação da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). A bula brasileira já havia incorporado, há algum tempo, informação sobre insuficiência cardíaca.

Novas informações podem continuar a surgir. No entanto, as mesmas estarão baseadas nos dados já disponíveis na literatura científica e já submetidos ao FDA. Somente estudos específicos e controlados, de longo prazo, trarão novas e confiáveis informações sobre a rosiglitazona. O mesmo se aplica a várias outras medicações, que ainda não foram tão amplamente estudadas. Os estudos hoje em andamento com a rosiglitazona, já mencionados, serão oportunamente comunicados, com a transparência ética e tratamento científico que demandam.

A GlaxoSmithKline reafirma seu compromisso em prover aos profissionais de saúde informações atuais e precisas sobre seus produtos, e medicamentos de qualidade a pacientes. Todas as informações

referentes aos medicamentos Avandia® e Avandamet® podem ser encontradas nas bulas. Para qualquer informação adicional, sugerimos entrar em contato com o Serviço de Informação Médica através do DDG 0800 701 2233.

Estamos à disposição para qualquer esclarecimento.
Atenciosamente,



Cláudio Péricles
Diretor Médico
GlaxoSmithKline

Referências Bibliográficas:

- 1- Food and Drug Administration – Disponível em: <http://www.fda.gov/>. Acesso em: 05/SET/ 2007.
- 2- NISSEN, SE. et al. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med. 356(24):2457-71, 2007.
- 3- CHATURVEDI N, et al. Misleading meta-analysis: a need to look beyond the headlines. Diabet Méd, 24(6): 587-91, 2007.
- 4- TOTH, PP. Avandia and Risk for Acute Cardiovascular Events: Science or Sabotage? The Journal of Applied Research, 7 (2), 2007
- 5- DIAMOND, AG. et al. Uncertain Effects of Rosiglitazone on the Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Death. Ann Intern Med, 147 (8), 2007
- 6- LINCOFF, AM. et al. Pioglitazones and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA, 298 (10), 2007
- 7- SOLOMON, DH. et al. Cardiovascular Risk and The Thiazolidinediones. Dêja Vu All Over Again? JAMA, 298 (10), 2007
- 8- SINGH, S. et al. Long-Term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone. A Meta-Analysis. JAMA, 298 (10), 2007
- 9- Levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, usando “rosiglitazone” como termo de busca.
- 10- Levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, usando “rosiglitazone” como termo de busca e o limite “HUMANS” para humanos ou animais.
- 11- Levantamento bibliográfico realizado na base de dados PUBMED, usando “rosiglitazone and cardiovascular” como termos de busca e o limite “HUMANS” para humanos ou animais.
- 12- Lista de estudos clínicos com rosiglitazona - Clinical Trial Register. Disponível em: <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>. Acesso em: 05 set. 2007
- 13- KAHN, S. E. et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med, 355(23): 2427-2443, 2006.
- 14- THE DREAM TRIAL INVESTIGATORS. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet, 368(9541): 1096-1105, 2006.
- 15- HOME, PD. et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes — An Interim Analysis. N Engl J Med, 357, 2007.
- 16- BHATT, DI. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonists for the Prevention of Adverse events following percutaneous coronary Revascularization-results of the PPAR Study. Am. Heart J. 154 (1), 2007
- 17- MAGEE, MF. et al. Rationale, design, and methods for glycemic control in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. Am J Cardiol, 97(12A):20G-30G, 2006.
- 18- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 352(9131):837-53, 1998.